Dermatological Immune Restoration Syndrome in HIV Infected Patients

Charussri Wachirakaphan MD,

Siri Chiewchavit MD.

ABSTRACT :

WACHIRAKAPHAN C, CHIEWCHAVIT S. DERMATOLOGICAL IMMUNE RESTORATION SYNDROME IN HIV INFECTED PATIENTS. THAI J DERMATOL 2007; 23: 102-118.

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE , FACULTY OF MEDICINE, CHIANG MAI UNIVERSITY, CHIANG MAI, THAILAND.

Dermatological disease are common in HIV infected patients. The diagnosis and treatment of such problems are rapidly changing following HAART. In many developed countries, incidences of some dermatological disease are on the decline while some disease are emerging with unusual manifestation as a result of improved immunity in patients who receive HAART. Signs and symptoms of diseases may differ depending on pathogenic organisms and disease mechanisms involved. At present there are no clear treatment guidelines available and disease treatment depends on experience of individual physicians. The purpose of this review on dermatological immune restoration syndrome was to provide physicians with relevant information necessary for patient care.

Key word : HIV, AID, Immune Restoration Syndrome, IRIS, immune restitution disease, IRD, immune reconstitution phenomenon , Dermatology

บทคัดย่อ :

จรัสศรี วชิรคพรรณ, สิริ เชี่ยวชาญวิทย์. กลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานทางผิวหนังในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ วารสารโรคผิวหนัง 2550; 23: 102-118.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โรคทางผิวหนังเป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคเอดส์ และยังมีความก้าวหน้าในด้านการวินิจฉัยและการรักษาที่เปลี่ยนแปลงเร็วมาก โดยเฉพาะตั้งแต่มีการนำยาต้านไวรัสเอดส์มาใช้รักษาผู้ป่วย ในประเทศที่พัฒนาแล้วพบว่าอุบัติการณ์ของโรคผิวหนังชนิดต่างๆลดลงไปอย่างมากหลังได้รับยา แต่กลับมีรายงานที่พบว่ามีโรคผิวหนังบางชนิดปรากฏขึ้นมาใหม่โดยมีลักษณะแตกต่างไปจากเดิม อันเป็นผลมาจากระบบภูมิต้านทานที่กลับมาทำงานดีขึ้น กลุ่มอาการและอาการแสดงอันเนื่องมาจากการฟื้นตัวของภูมิต้านทานดังกล่าวมีการแสดงออกหลายรูปแบบ ขึ้นกับชนิดของเชื้อที่มากระตุ้นและกลไกการเกิด ปัจจุบันการรักษายังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน ขึ้นกับประสบการณ์ของผู้รักษา จึงเป็นปัญหาทางโรคผิวหนังในผู้ป่วยติดเชื้อเอช ไอ วี/เอดส์ ที่น่าสนใจ การรวบรวมรายงานอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยและการรักษานี้เพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยต่อไป

คำสำคัญ : เอชไอวี, เอดส์, การฟื้นตัวของภูมิต้านทาน, ผิวหนัง

กลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานทางผิวหนังในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ (Dermatological Immune Restoration Syndrome in HIV Infected Patients)

ปัญหาทางโรคผิวหนังเป็นปัญหาสำคัญในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ เพราะเป็นปัญหาที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์[1,2] โดยที่อาการและอาการแสดงที่พบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก่อนได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมักมีลักษณะที่แตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป ในปัจจุบันผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตและการติดเชื้อฉวยโอกาสลง พบว่ามีผู้ป่วยส่วนหนึ่งหลังจากได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีแทนที่จะมีอาการและอาการแสดงทางผิวหนังที่ดีขึ้น กลับมีอาการเลวลง ซึ่งเกี่ยวข้องกับการฟื้นตัวของภูมิต้านทานในร่างกาย กลุ่มอาการและอาการแสดงดังกล่าวมีการแสดงออกหลายรูปแบบ ขึ้นกับชนิดของเชื้อที่มากระตุ้นและกลไกการเกิด การรักษายังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน ขึ้นกับประสบการณ์ของผู้รักษา จึงเป็นปัญหาทางโรคผิวหนังที่น่าสนใจและรวบรวมรายงานผู้ป่วย เพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยต่อไป

อาการและอาการแสดงทางผิวหนังในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ (Dermatologic manifestation in HIV infected patients)

อาการและอาการแสดงทางผิวหนังของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์เป็นปัญหาที่สำคัญและพบได้บ่อย โดยมีอาการได้หลายรูปแบบ ซึ่งอาศัยการวินิจฉัยและการรักษาประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยและการ

ศึกษาวิจัย (cohort studies)[1,2] การลดลงของภูมิคุ้มกันที่เยื่อเมือกและผิวหนัง (mucocutneous) เป็นอาการแสดงที่พบได้ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ในระยะแรก และพบได้บ่อยระหว่างที่ติดเชื้อ อาการและอาการแสดงทางผิวหนังมีหลากหลายรูปแบบ[3-5] ส่วนมากเกิดจากการติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบน้อย, ดื้อต่อยา (drug resistance)[6] หรือมีลักษณะอาการและอาการแสดงแตกต่างกับคนภูมิคุ้มกันปกติ (atypical presentation) โรคผิวหนังบางชนิดพบได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ เช่น seborrheic dermatitis, pruritus folliculitis และ xerosis นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างการเพิ่มจำนวนของปัญหาทางผิวหนังของผู้ป่วยกับระดับ CD4 ต่ำกว่า 200 cell/mm^3 หรือการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเอดส์[7]

การลดลงของภูมิคุ้มกันในระบบผิวหนัง เกิดเนื่องมาจากการเชื้อเอชไอวีเข้าไปจับกับ antigen presenting dendritic cells[8,9] และเซลล์เหล่านี้จะจับกับ CD4+ T-lymphocyte ทำให้เชื้อเข้าสู่ CD4+ T-lymphocyte และมีการแบ่งตัวของไวรัสเพิ่มสูงขึ้นพร้อมกันกับการลดลงของจำนวน CD4+ T-lymphocyte ซึ่งทำให้ภูมิคุ้มกันลดลง นอกจากการลดลงของ CD4 T-lymphocyte แล้ว T-helper cells ซึ่งมี 2 ชนิดคือ T helper-1 (Th-1) และ T helper-2 (Th-2) ก็มีบทบาทสำคัญในการติดเชื้อเอชไอวี[10,11] โดย Th-1 ซึ่งปกติจะมีหน้าที่หลักในการกำจัดเชื้อโรคที่เข้ามาในร่างกาย โดยทำหน้าที่เกี่ยวกับภูมิคุ้มกันทางเม็ดเลือด (cellular immunity) และ Th-2 ซึ่งทำงานเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันทาง antibody (humoral immunity) เมื่อติดเชื้อเอชไอวีจะทำให้มีการลดลงของภูมิคุ้มกันและเปลี่ยนจาก Th1 ซึ่งทำงานเป็นหลัก มาเป็น Th-2 ทำงานเป็นหลัก และกดการทำงานของ Th-1 ด้วย[11]

อาการและอาการแสดงของผิวหนังบางชนิดมีสาเหตุมาจากการทำงานของ Th2 ซึ่งมีผลกระตุ้นการเพิ่มขึ้นของหลอดเลือด (vasoproliferation) และส่งผลให้เกิด Kaposi's sarcoma ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ติดเชื้อไวรัส Herpes ชนิดที่ 8 (HHV-8) ในทำนองเดียวกัน Th-2 สามารถสร้าง cytokines กระตุ้นการสร้างเส้นเลือด (angiogenesis) ทำให้เกิดโรค angiomatosis ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ติดเชื้อ *Bartonella spp.*[9] สำหรับ eosinophilic folliculitis เกิดจากเชื้อโรค เช่น *Pityrosporum spp., Demodex folliculorum, Corynebacterium spp.* และ *Staphylocci spp.* ทำหน้าที่เป็น antigen กระตุ้นการทำงานของ Th-2 ทำให้หลั่งสาร interleukin-4 (IL-4) ส่งผลให้ระดับ IgE เพิ่มสูงขึ้นและเกิด adhesion molecules ที่เซลล์ผนังหลอดเลือด ดึงดูด eosinophil ให้มารวมตัวกัน (eosinophil migration) นอกจากนั้น Th-2 ยังหลั่ง interleukin-5 (IL-5) ซึ่งเพิ่ม eosinophilia survival[12]

ผลของการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวี (The effects of highly active antiretroviral therapy)

ในปัจจุบันยาต้านไวรัสเอชไอวีเป็นการรักษาหลักที่สำคัญในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โดยสามารถลดอุบัติการณ์การติดเชื้อฉวยโอกาส และอัตราการเสียชีวิต [13-18] ยาต้านไวรัสเอชไอวีมีผลทำให้จำนวนเชื้อไวรัสเอชไอวี (viral load) ลดลงจนถึงระดับที่ไม่สามารถตรวจพบได้ (undetectable level) และเพิ่มจำนวน naïve , memory CD4 และ CD8 lymphocytes โดยช่วงแรกเป็นการฟื้นตัวของ Th-1 ทำให้เกิดการผิดปกติของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immune

dysregulation) มีผลให้ภาวะบางอย่างดีขึ้นหรือเลวลงได้ หลังจากนั้นถ้ายาต้านไวรัสเอชไอวีสามารถเพิ่มระดับ memory CD4 T-lymphocyte และลดจำนวนเชื้อไวรัสเอชไอวีได้อย่างต่อเนื่อง[19] จะเป็นตัวบ่งบอกภาวะการฟื้นตัวของภูมิคุ้มกัน และใช้ประเมินผลของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี สัดส่วนของระดับ naïve/memory CD4 cell ซึ่งสะท้อนถึงการทำงานของ lymphocyte และสัมพันธ์โดยตรงกับระดับ absolute CD4 cell, การตอบสนองต่อ antigen และ การลดลงของเชื้อไวรัสเอชไอวีในร่างกายผู้ป่วย[20]

อาการและอาการแสดงทางผิวหนังของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์หลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี มักมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น สามารถทำให้โรคผิวหนังบางโรคตอบสนองต่อการรักษามากขึ้น และยังสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคผิวหนังบางโรคได้ โดยเฉพาะโรคติดเชื้อฉวยโอกาส[9]

ในส่วนของโรคที่ไม่เกี่ยวกับการติดเชื้อ (noninfectious disease) ได้แก่ Seborrheic dermatitis เป็นโรคทางผิวหนังที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี เชื่อว่า ยีสต์ (lipophilic yeast, *Malassezia spp*) เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการอักเสบขึ้นและตอบสนองไม่ดีต่อการรักษาปกติ หลังผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีพบว่า การตอบสนองต่อการรักษาแบบคนปกติดีขึ้น[9] โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงอาการและการตอบสนองต่อยาที่ดีขึ้นหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี[21] Eosinophilic folliculitis มักพบในผู้ป่วยที่มีระดับ CD4 lymphocyte ต่ำกว่า 200 cells/mm^3 เชื่อว่าเกิดจากเชื้อ เช่น ยีสต์, แบคทีเรีย หรือไร (mite) มีลักษณะเป็นตุ่มคัน (itchy papules) ส่วนใหญ่เกิดบริเวณลำตัว ส่วนบนและใบหน้า ลักษณะทางพยาธิสภาพพบมีกลุ่มของ eosinophils บริเวณรากผม หลังผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีพบว่าอุบัติการณ์ของ eosinophilic folliculitis ลดลง ผื่นแพ้ยา (drug eruption) มีรายงานว่าอาการแสดงดีขึ้นหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี[5]

สำหรับภาวะติดเชื้อ (infectious disease) ได้แก่ โรคติดเชื้อ *Human papilloma virus* (HPV) เช่น หูดที่มือและ condyloma acuminate,โรคสุกใส,งูสวัด, รูขุมขนอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย (bacterial folliculitis), หิดชนิด crusted scabies[9],oral hairy leucoplakia[11] และ molluscum contagiosum.[14,26,27] พบว่าอาการและการตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี[9,11,22-23] นอกจากนั้นพบว่าโรค Kaposi's sarcoma ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี[5,9,14,24,25]

กลุ่มอาการและอาการแสดงทางผิวหนังจากการฟื้นตัวของภูมิต้านทาน (Dermatological immune restoration syndrome)

หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี มีผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีบางราย เกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงเนื่องจากการฟื้นตัวของภูมิต้านทาน (immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), immune restoration หรือ immune restitution disease (IRD) หรือ immune reconstitution phenomenon)[28] ทำให้เกิดการอักเสบในร่างกาย เป็นผลจากการฟื้นตัวของภูมิคุ้มกันอย่างรวดเร็ว มักพบในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรงก่อนการรักษา[5] กลุ่มอาการนี้พบได้หลายรูปแบบ รวมทั้งความผิดปกติทางผิวหนัง[5,9,22,29-34]

ในปัจจุบันยังไม่มีคำจำกัดความที่แน่นอนของกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี แต่ส่วนใหญ่มีปัจจัยสำคัญคือ

1. ตัวกระตุ้นภายนอก เช่น แบคทีเรีย, ไวรัส หรือเชื้อรา

2. ภาวะทางคลินิก ที่สามารถบ่งบอกการเปลี่ยนแปลงของสุขภาพที่แสดงได้อย่างชัดเจน หรือค่าที่สามารถวัดได้เพื่อบ่งบอกถึงภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย เช่น จำนวนไวรัส (viral load)

3. ต้องไม่มีสาเหตุอื่นที่สามารถอธิบายอาการที่แย่ลงได้ เช่น เชื้อไวรัสดื้อยา, การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอหรือไม่ถูกต้อง และผลข้างเคียงของยา[28]

กลไกการเกิด (Mechanism)

เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีทำให้จำนวนไวรัสเอชไอวีลดลงอย่างรวดเร็ว และมีการเพิ่มขึ้นของระดับ CD4 cells ในกระแสเลือด ในช่วงแรกเป็นการเพิ่มของ T cell lymphocyte แบบ memory cell ซึ่งกระจายตัว (redistribution) มาจาก lymphoid tissue[35] กลุ่มเซลล์ดังกล่าวจะมีอายุสั้นและอยู่ในกระแสเลือดได้ไม่นาน เมื่อยาต้านไวรัสเอชไอวีกดการแบ่งตัวของไวรัสเอชไอวีได้ต่อเนื่อง จะมีการเพิ่มขึ้นของ naïve lymphocytes ซึ่งจะสะท้อนการฟื้นตัวของการทำงานที่ต่อม thymus นอกจากมีการเพิ่มจำนวนของ T lymphocyte แล้ว ยาต้านไวรัสเอชไอวียังทำให้การทำงานของ lymphocyte ดีขึ้นด้วย ดูได้จากการตอบสนองทั้งแบบ cellular และ humoral ต่อเชื้อต่างๆ[36-38] โดยในสี่สัปดาห์แรกหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีจะพบการตอบสนองแบบ delayed type hypersensitivity ได้[39] การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วทั้งในจำนวนและคุณภาพหน้าที่ของ CD4 T lymphocyte พบมีความสัมพันธ์กับการเกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทาน[35,40]

อย่างไรก็ตามกลไกการเกิดยังไม่แน่นอนและมีหลายรูปแบบ อาการและอาการแสดงมักเกิดใน 3 เดือนแรกหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี สะท้อนการตอบสนองของภูมิคุ้มกันเชื้อซึ่งอาจมีชีวิตหรือตายแล้วที่เหลืออยู่ในร่างกาย[40] ตัวกระตุ้นอาจเป็นเชื้อแบคทีเรีย, ไวรัส, *Mycobacterium spp* หรือเชื้อรา ที่พบเป็นสาเหตุบ่อย ได้แก่ *Cryptococcus neoformans*, herpesviruses, hepatitis B และ C virus, และ JC virus หรือ ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ เช่น sarcoid และ autoimmune disease สามารถพบได้แต่ไม่บ่อย

กลไกการเกิดกลุ่มอาการต่างๆ จะขึ้นกับเชื้อที่มากระตุ้น เช่น เชื้อCytomegalovirus จะสัมพันธ์กับการเกิด CMV-specific CD8+ T-lymphocytes ทำให้มีระดับ soluble CD30 ซึ่งเป็นตัวแสดงถึง Th-2 cytokine สูงในกระแสเลือด และเกี่ยวข้องกับการเกิดกลุ่มอาการต่างๆ ของเชื้อ CMV ส่วนยีนที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานจากเชื้อ CMV คือ major histocompatibility complex (MHC) genes (HLA-A2, -B44, -DR4) และเกี่ยวกับ allele 1 ใน 3'untranslated region ของ IL12B gene[41] สำหรับการเกิดกลุ่มอาการต่างๆ ของเชื้อ herpes zoster virus จะเกี่ยวกับการตอบสนองของ CD8 T-lymphocyte และ cytokine gene polymorphism ส่วนกลุ่มอาการการฟื้นตัวของภูมิต้านทานของ herpes simplex virus กลไกการเกิดยังไม่มีการยืนยันที่ชัดเจน จากผลพยาธิสภาพแผลพบ plasma cells และ eosinophils ในบริเวณที่อักเสบ ซึ่ง

อาจบ่งชี้การทำงานของภูมิคุ้มกันแบบ Th-2 เด่น นอกจากนั้นผู้ป่วยที่มีอาการจากเชื้อ HSV ยังพบ MHC haplotype และ HLA class I allele B72[34,41,42] ส่วนกลุ่มอาการจากเชื้อ *mycobacterium spp* จะเกี่ยวกับการฟื้นตัวของภูมิคุ้มกันแบบ delayed-type hypersensitivity (DTH) และการเพิ่มของ lymphocyte (lymphoproliferative responses) พบกลไกดังกล่าวเกิดได้จากเชื้อ *M. tuberculosis*, *M. avium* หรือ *M. xenopi* โดยผู้ป่วยบางรายมีกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานทั้งๆที่มีระดับ CD4 ก่อนได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี > 600 cell/mm^3 ซึ่งถือว่าไม่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือมีการฟื้นตัวภูมิต้านทานหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีถ้าดูเฉพาะระดับ CD4+ T-lymphocyte ทำให้เชื่อว่าเกิดอาการต่างๆของ MAC เกิดจากการฟื้นตัวแบบ DTH และสาร cytokine ต่างๆ โดยพบการสร้างสาร TNFα ลดลงจาก monocyte ทำให้เชื้อเพิ่มมากขึ้น และเพิ่มการสร้างสาร IL-6 จาก IL6 gene ที่ตำแหน่ง allele 1 ที่ *TNFA-308* และ G allele ที่ position –174 ทำให้เกิดการอักเสบ [41,42] Foudraine และคณะได้รายงานว่า กลไกการเกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานจากเชื้อ MAC หลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีอาจจะเกี่ยวกับการเพิ่มขึ้นของ lymphoid ที่ตอบสนองต่อเชื้อร่วมด้วย[43] ส่วนกลไกการเกิดอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานของ Kaposi's sarcoma เป็นผลมาจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน (immunopathological response) ต่อเชื้อ human herpes virus-8[42,43] โดยผ่าน Th-1 cytokine เช่น interferon γ, tumor necrosis factorα และ interleukin-1 (IL-1) รวมถึงสารที่หลั่งแบบ paracrine และ autocrine จาก HHV-8 lytic gene expression เช่น viral IL-6 homologue และ a viral G protein-coupled receptor ซึ่งส่งเสริม angiolymphoproliferation และ tumorigenesis

อย่างไรก็ตามกลไกทั้งหมดนี้ไม่สามารถอธิบายกลุ่มอาการที่เกิดจากเชื้อบางชนิดได้ ดังนั้นคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป[28]

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงทางผิวหนังแต่ละโรคจะปรากฏขึ้นเมื่อระดับ CD4 ลดลงถึงระดับหนึ่งภายหลังจากการติดเชื้อเอชไอวี และจะปรากฏอีกครั้งที่ระดับ CD4 เดิมหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี กลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิคุ้มกันทางผิวหนังนี้ มีรายงานในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีได้หลายโรค เช่นโรคงูสวัด (herpes zoster)[29-31], โรคเริม (mucocutaneous herpes)[32,33], eosinophilic folliculitis[11,22] และโรคเกิดจากเชื้อ *mycobacterium spp*[34]

***Varicella Zoster Virus* (VZV)**

ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์จะพบโรคงูสวัดเกิดมากขึ้น เมื่อมีระดับ CD4 200 - 500 cells/mm^3 [4] และจะปรากฏอีกครั้งหลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีและระดับ CD4 กลับสูงขึ้นมาสู่ระดับนี้[5,9,11,22,29-31,40,43,44] อัตราการเกิดอาการของการติดเชื้อ VZV มีจำนวนมากขึ้นหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี โดยส่วนมากมักเกิดหลังได้รับยา 4 เดือนแต่บางรายมีอาการหลังได้ยานานถึง 1 ปี[30,32] อาการมักพบเป็นงูสวัดตามแนวเส้นประสาทผิวหนัง (dermatome zoster) หรืออาจพบ zoster sine zoster คือมีอาการเจ็บบริเวณรอยแผลเป็นงูสวัดซึ่งพบได้แต่ไม่บ่อย[33] การศึกษาของ Maetinez

และคณะ[32] พบความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มขึ้นของเปอร์เซ็นต์ CD8 lymphocyte หนึ่งเดือนหลังเริ่มการรักษากับการเกิดโรคงูสวัดในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี กลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานจากเชื้อ VZV จะตอบสนองดีต่อยา acyclovir ขนาดต่ำหรือยา famciclovir[30,32,33,40]

***Herpes Simplex Virus* (HSV)**

รายงานจากการศึกษาสังเกตพบว่า กลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานจากเชื้อ HSV จะมีลักษณะคล้ายการติดเชื้อเริมที่เยื่อบุและผิวหนัง (mucocutaneous herpes) พบเกิดขึ้นได้บ่อยและมีอาการรุนแรงโดยบริเวณที่พบคือ รอบปาก, รอบรูทวาร หรือที่ penis[33] ผู้ป่วยบางรายมีอาการ acute myelopathy เกิดร่วมด้วยกับรอยโรคที่ผิวหนัง ส่วนใหญ่เกิดหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี 2-6 เดือน ผู้ป่วยมักเคยติดเชื้อไวรัสดังกล่าวมาก่อนโดยมีอาการหรือไม่มีอาการก็ได้ (subclinical infection)[33,34,40,43] รอยโรคที่ผิวหนังมักตอบสนองดีต่อยา acyclovir นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดแผลเรื้อรังที่ penis ซึ่งเกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิคุ้มกันจากเชื้อ HSV ในผู้ป่วยชาวแอฟริกาผิวดำ ซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดมี gene HLA-B72 , -Cw0202 และ DRB4 ซึ่งบ่งบอกว่าอาจมี genetic susceptibility มาเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะนี้[34]

Mycobacterium spp

การเกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานจากเชื้อ *Mycobacterium avium complex* (MAC) มีรายงานครั้งแรกในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยา zidovudine สนับสนุนว่าการฟื้นคืนของภูมิคุ้มกันสามารถก่อให้เกิดพยาธิสภาพได้ (immunopathology)[42,45] อาการและอาการแสดงมักเป็นแบบเฉพาะที่มากกว่าการแพร่กระจาย โดยเชื่อว่ากลไกที่สำคัญเกี่ยวข้องกับ cutaneous delayed - type hypersensitivity (DTH) ซึ่งแตกต่างกับอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อ MAC ก่อนได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี ซึ่งผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำและไม่มีภาวะ DTH มักทำให้เกิดอาการแบบแพร่กระจายมากกว่าแบบเฉพาะที่[46] กลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานจากเชื้อ MAC มักมาด้วยอาการไข้, รอยโรคที่ปอด, ต่อมน้ำเหลืองอักเสบ และก้อนที่มีอาการเจ็บและอักเสบที่ผิวหนัง[34,47-58] บางรายอาจมีลักษณะเป็นหนอง (suppuration) จากผลชิ้นเนื้อของรอยโรคที่ผิวหนังและต่อมน้ำเหลือง พบการอักเสบแบบ granuloma (granulomatous inflammatory response) การเพาะเชื้อขึ้นเป็น MAC มักได้จากรอยโรคที่ผิวหนังหรือต่อมน้ำเหลืองแต่มักไม่ได้จากเลือด[34,48,51] การอักเสบแบบ granulomatous inflammation นี้อาจก่อให้เกิดการสร้าง 1,25(OH)2 vitamin D มากขึ้น ทำให้เกิดภาวะ hypercalcemia ได้[40] นอกจากนี้ยังมีรายงานพบอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานแบบกล้ามเนื้ออักเสบเป็นหนอง (pyomyositis) ได้[59] กลุ่มอาการต่างๆเหล่านี้มักเกิดหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีประมาณ 3 เดือนแรก มักพบในผู้ป่วยที่มีระดับ CD4 ก่อนได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีน้อยกว่า 50-100 cell/ mm^3 [39]

เชื้อ *nontuberculous mycobacterium spp* (NTM) ได้แก่ *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium kansasii* และ *Mycobacterium simiae* มีรายงานว่าก่อให้เกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานได้ มีรายงานในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี

และมีระดับ CD4 < 100 cell/mm^3 ก่อนได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี พบมีอาการไข้ , หายใจหอบเหนื่อย, ปวดท้อง , subcutaneous nodules หรือต่อมน้ำเหลืองอักเสบเป็นหนอง (suppurative lymphadenitis) กลุ่มอาการนี้เกิดหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีประมาณ 5 สัปดาห์ และตอบสนองอย่างช้าๆ ต่อการรักษาด้วยยาฆ่าเชื้อ (anti-NTM therapy) โดยพิจารณายา corticosteroid ในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการรุนแรงและเสี่ยงต่อการเสียชีวิต[60] พบรายงานผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่หนึ่งรายที่ก่อนได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี มีรอยโรคแบบ painful subcutaneous nodules และบาง nodules แตกเป็นแผล กระจายทั่วทั้งตัวเพาะเชื้อขึ้น *Mycobacterium marinum* และหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี 10 วันเกิดรอยโรคเช่นเดียวกับก่อนได้ยาขึ้นอีกแต่ครั้งหลังเพาะเชื้อไม่ขึ้น[57]

ส่วนเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันแบบเซลล์ (cellular mediated immune) ที่กำลังฟื้นตัวหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี แล้วเกิดเป็นกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานได้หลายแบบ[61-68] กลไกการเกิดการฟื้นตัวของ cutaneous DTH ต่อเชื้อวัณโรค[61,66] มักมีอาการภายใน 2 เดือนหลังเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี อาการเกิดมากในช่วง 2-3 อาทิตย์แรกหลังได้ยา อาการที่พบบ่อยคือ ไข้, ต่อมน้ำเหลืองโตทั้งในปอดและที่ลำคอ อาจพบรอยโรคที่ผิวหนังได้ไม่บ่อย[34,62] นอกจากนี้ในผู้ป่วยเด็กยังพบต่อมน้ำเหลืองอักเสบจากเชื้อ Bacille Calmette-Guerin (BCG) กระตุ้นการตอบสนองแบบ DTH ต่อเชื้อวัณโรค[69] ผลพยาธิสภาพพบลักษณะเฉพาะของการตอบสนองแบบ DTH คือ granulomatous inflammation และ tissue necrosis[38]

ส่วนเชื้อ *Mycobacterium leprae* มีรายงานพบกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานแบบ borderline tuberculoid leprosy เกิดหลังผู้ป่วยได้รับยาต้านเอชไอวี[70] และมีรายงานผู้ป่วยสองราย ที่มีอาการผื่นที่เข้าได้กับ leprosy reversal reaction และมีเส้นประสาทโต ร่วมกับ ผลบวกของ PCR สำหรับ *Mycobacterium leprae* และผลลบของ PCR ต่อ *Mycobacterium spp* อื่น พยาธิสภาพของรอยโรคผิวหนังพบลักษณะ granulomatous inflammation อาจย้อม AFB พบหรือไม่พบเชื้อก็ได้ ข้อสำคัญคือต้องตรวจสอบหาการติดเชื้อของ *Mycobacterium spp* อื่นที่อาจพบติดเชื้อร่วมกันได้ (coinfection) ผื่นที่เกิดขึ้นจะตอบสนองดีมากต่อยาต้านโรคเรื้อน[71]

Histoplasma capsulatum

กลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานจากเชื้อ *Histoplasma capsulatum* พบได้ไม่บ่อย มีรายงานในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4 ก่อนได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี 12 cell/mm^3 หลังได้ยาหนึ่งสัปดาห์ พบผื่นแบบ papulo-pustular กระจายทั่วตัวและพบลักษณะ diffuse reticulo-nodular pulmonary infiltrates ใน chest X-ray ผลเพาะเชื้อจากรอยโรคในปอดและผิวหนังขึ้นเป็น H. *capsulatum* ผู้ป่วยได้รับยา amphoteracin B และ itraconazole หลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีนาน 10 เดือน ผู้ป่วยมีต่อมน้ำเหลืองโตที่คอ ขณะนั้นระดับ CD4 เท่ากับ 56 cells/mm^3 ผลชิ้นเนื้อจาก fine needle aspiration ที่ต่อมน้ำเหลืองพบ necrotizing granulomatous lymphadenitis ย้อมไม่พบเชื้อ แต่เพาะเชื้อขึ้นเป็น H. *capsulatum* ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีต่อและ

อาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบในผู้ป่วยหายเองโดยไม่ได้ยาต้านเชื้อราเพิ่มเติม[42]

Cryptococcus neoformans

กลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทาน จากเชื้อ*Cryptococcus neoformans* มักเกิดหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีภายในอาทิตย์แรกโดยมักพบอาการของ meningitis ที่มีเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลังจำนวนมากขึ้นกว่าตอนก่อนได้ยา แต่ระดับ Cryptococcus antigen titer ในน้ำไขสันหลังลดลงและเพาะเชื้อจากน้ำไขสันหลังไม่ขึ้น ในรายที่ได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีต่อเนื่องนานหลายเดือนถึงปียังพบอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ และ subcutaneous nodule นอกเหนือจากอาการทางสมอง ผลชิ้นเนื้อของรอยโรคจะพบการอักเสบแบบ granulomatous inflammation และ material คล้ายเชื้อ *Cryptococcus spp* แต่เพาะเชื้อไม่ขึ้น[40,72]

Cytomegalovirus

นอกจากกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานจะแสดงออกทางโรคตาแล้ว ยังพบรอยโรคอักเสบที่อวัยวะอื่นๆ ได้ เช่น ลำไส้ใหญ่, ตับอ่อน และผิวหนัง โดยพบเป็นแผลที่ผิวหนัง[40,73,74]

Kaposi's sarcoma

มีรายงานการเกิด Kaposi's sarcoma[75] หรือ multicentric Castleman's disease[76,77,78] ส่วนใหญ่พบหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีนานเฉลี่ย 5–8 สัปดาห์ โดยจะพบขนาด nodule ที่รอยโรคใหญ่มากขึ้น รอยโรคที่ใหญ่ขึ้นอาจทำให้เกิดการปิดกั้นทางเดินหายใจหรือเกิดการอุดตันของท่อน้ำเหลืองทำให้เกิด lymphedema ได้ หรือเกิดรอยโรคที่อวัยวะภายใน เช่น ปอด ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ การเกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานของ Kaposi's sarcoma มักมีอาการรุนแรง พบอัตราการเสียชีวิตประมาณ 60% ดังนั้นจึงแนะนำการรักษาโดยให้ยาเคมีบำบัด ตั้งแต่ช่วงแรกของโรคเป็นสิ่งสำคัญ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ปอด จะทำให้รอยโรคเล็กลงและลดอัตราการเสียชีวิตได้[77]

Leishmania spp

รายงานการเกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานจากเชื้อ *Leishmania spp*[79,80] พบมากที่อวัยวะภายใน แต่มีรายงานหนึ่งรายที่มีอาการและอาการแสดงที่ผิวหนัง โดยเป็นผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี มีระดับ CD4 150 cell/mm^3 พบติดเชื้อ *Leishmania spp* ที่ผิวหนังก่อนได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีและได้รับการรักษาด้วยยา amphoteracin B และยาต้านไวรัสเอชไอวีพร้อมกัน หลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี 2 เดือน ระดับ CD4 ขึ้นเป็น 311 cell/mm^3 แต่ผู้ป่วยมี subcutaneous nodules เกิดมากขึ้น แต่ไม่พบเชื้อจากการเพาะเชื้อและ PCR คิดว่าอาการและอาการแสดงดังกล่าวเกิดจากการฟื้นตัวภูมิต้านทานจากเชื้อ *Leishmania spp* จึงให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีต่อร่วมกับ fluconazole และติดตามผู้ป่วยต่ออีก 10 เดือน พบว่ารอยโรคทั้งหมดหายสนิท[81]

โรค folliculitis

มีรายงานการเกิด folliculitis จากยีสต์ที่ผิวหนัง[82] และ Demodex ว่าเป็นกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทาน รวมทั้ง Eosinophilic folliculitis ซึ่งจะปรากฏอีกครั้งหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีแล้วระดับ CD4 กลับขึ้นมาถึงระดับประมาณ 200 cells/mm^3 [11,22] มักเกิดหลังจากได้ยาภายใน 1-3 สัปดาห์แรก พบลักษณะเป็นผื่นทั้งแบบ macule,

papule หรือ pustule จะมีอาการคันเด่น ขูดรอยโรคย้อม 10% potassium hydroxide พบ demodex mites จำนวนมาก ตอบสนองดีต่อยาทา อาการจะดีขึ้นหลังให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีต่อเนื่อง[83]

Sarcoidosis

Sarcoidosis เป็นอีกโรคที่ได้รับการรายงานว่าเป็นกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทาน พบรอยโรคที่ผิวหนังแบบ erythema nodosum[40] จากผลชิ้นเนื้อพบการอักเสบแบบ granulomatous inflammation และพบ CD4 T lymphocyte ใน granuloma ด้วย [84-86] การอักเสบดังกล่าวอาจพบได้ที่อวัยวะอื่นๆ ด้วยนอกจากที่ผิวหนัง สิ่งสำคัญในการวินิจฉัยคือ ต้องไม่พบกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวภูมิต้านทานของเชื้ออื่นเช่น mycobacteria, cryptococci และ histoplasma ที่สามารถทำให้เกิด granulomatous inflammation กลุ่มอาการต่างๆ จาก sarcoid จะหายได้เองหลังรับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวีต่อเนื่อง ยา corticosteroid อาจพิจารณาในผู้ป่วยบางรายซึ่งส่วนมากผู้ป่วยจะตอบสนองดีต่อยา corticosteroid[87]

Acne vulgaris

Acne vulgaris มีรายงานว่าเป็นผลจากการฟื้นตัวของภูมิต้านทาน ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี 2 เดือน พบเป็นลักษณะ comedones, ตุ่มแดง (erythematous papules) และตุ่มหนอง (pustules) ที่หน้าผาก แก้ม และส่วนบนของลำตัว เด่นบริเวณรูขุมขน (follicular) ผลเพาะเชื้อ (bacterial culture) ของตุ่มหนอง เป็น *Proprionibacterium acnes* ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาทา erythromycin ในผู้ป่วยรายนี้หลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีมีระดับ CD4 และ CD8 เพิ่มขึ้น โดยมีการเพิ่มของระดับ CD8 อย่างมากและรวดเร็วก่อนที่ CD4 จะทำงานได้เต็มที่ ซึ่งคล้ายกับที่พบในเกิดภาวะฟื้นตัวของภูมิต้านทานในผู้ป่วยที่มาด้วยโรคงูสวัด[88]

Human Papilloma Virus

มีสองรายงานพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของหูดที่ปาก (oral warts) และหูดที่ผิวหนัง (cutaneous warts) หลังจากผู้ป่วยได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี ทำให้มีความเป็นไปได้ว่าเป็นกลุ่มอาการและอาการแสดงของการฟื้นตัวของภูมิต้านทานต่อเชื้อ human papillomavirus[78,89]

Molluscum contagiosum

มีรายงานพบรอยโรคของเชื้อ *Molluscum contagiosum* ที่มีการอักเสบมากขึ้น หลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี ซึ่งอาจเกิดจากการฟื้นตัวของภูมิต้านทาน[34,90] เชื้ออื่นๆที่มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทาน

มีรายงานในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี พบรอยโรคแบบ angular cheilitis จากเชื้อ *Candida albicans* และ tinea corporis เกิดขึ้น หลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี[91] นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดกลุ่มอาการ Reiter's syndrome จากเชื้อ *Chlamydia trachomatis* หลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี[92]

นอกจากนี้ยังพบกลุ่มอาการและอาการแสดงบางอย่างที่ไม่สามารถระบุตัวกระตุ้นได้ เช่น แพ้รอยสัก สีหรือหมึก[41] เกิดขึ้นหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานของการติดเชื้อ (Risk factors for infectious IRD) ได้แก่

1. การที่ยังมีเชื้อฉวยโอกาสอยู่ในร่างกายไม่ว่าจะมีหรือไม่มีอาการแสดงของการติดเชื้อ ไม่ว่าเชื้อมีชีวิตหรือไม่มีก็ได้ เช่น จากเชื้อ *Cryptococcus spp* และ CMV ที่ไม่มีชีวิตก็สามารถเป็นตัวกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้[42] ทำให้สามารถอธิบายได้ว่าการให้ยาป้องกันการติดเชื้อ MAC ไม่สามารถป้องกันการเกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานของเชื้อ MAC ได้[92]

2. ระดับ CD4 T-lymphocyte ที่ต่ำกว่า 50-100 cells/mm^3 ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทาน[33,77] เพราะเป็นการบ่งบอกถึงการที่มีเชื้ออยู่จำนวนมากก่อนได้ยา และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดการผิดปกติของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immune dysregulation) ระหว่างฟื้นตัวของภูมิต้านทาน ดังนั้นการเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีควรรีบให้ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีก่อนที่ระดับ CD4 จะลดต่ำลงน้อยกว่า 100 cells/mm^3 เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทาน

3. การพบยีนที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทาน (susceptibility genes) สำหรับบางเชื้อโรค เช่นในเชื้อ herpes virus พบว่าสัมพันธ์กับ HLA-B44 และ major histocompatibility complex (MHC) ancestral haplotype HLA-A2, -B44, -DR4[93] และ allele 1 ที่ single nucleotide polymorphism (SNP) ใน 39UTR ของ IL12B gene encoding IL-12 p40[94] และเชื้อ mycobacterium เกี่ยวกับ TNFA-308*2 and IL6-174*G genes

4. ระดับ CD4 หลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่เพิ่มขึ้นมากและรวดเร็ว[95]

5. ผู้ป่วยที่ไม่มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อมาก่อน โดยพบในผู้ป่วยเด็กที่ไม่มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ VZV ทั้งๆ ที่เคยเป็นอีสุกอีใสมาก่อน มีโอกาสเสี่ยงมากขึ้นในการเกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานต่อเชื้อ VZV หลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี โดยอาการจะแสดงในรูปงูสวัด[96]

6. จำนวนเชื้อโรคฉวยโอกาสที่ผู้ป่วยติดเชื้อก่อนได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี ถ้ามีจำนวนมากจะมีความเสี่ยงมากขึ้น[97]

7. ระดับ Hemoglobin ที่ต่ำโดยเฉลี่ยต่ำกว่า 10.95 g/dl ก่อนได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี[97]

8. ผู้ป่วยที่ได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีภายใน 30 วันหลังติดเชื้อฉวยโอกาส จะมีความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานมากกว่าผู้ป่วยที่ได้ยาหลังติดเชื้อมากกว่า 30 วัน[98]

9. ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีหลังจากมีการติดเชื้อฉวยโอกาสแล้ว[98]

10. ผู้ป่วยที่มีระดับ HIV RNA ลดลงอย่างรวดเร็วหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี[98]

การวินิจฉัยกลุ่มอาการและอาการแสดงของภาวะฟื้นตัวของภูมิต้านทาน (Diagnosis of s IRIS)

เนื่องจากกลุ่มอาการนี้ยังไม่มีคำจำกัดความที่ชัดเจน ทำให้มีปัญหาในการวินิจฉัย จึงมีการศึกษาหลายรายงานพยายามตั้งเกณฑ์การวินิจฉัย โดยจากการศึกษาแบบ retrospective[42] ได้เสนอเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานจากการติดเชื้อ (infectious IRIS) ไว้ดังนี้ โดยการวินิจฉัยต้องอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยหลัก ก. และ ข.

หรือเกณฑ์การวินิจฉัยหลัก ก และเกณฑ์การวินิจฉัยรอง 2 ข้อ

เกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทาน[42]

เกณฑ์การวินิจฉัยหลัก

ก. อาการและอาการแสดงที่ผิดปกติ (atypical presentation) ของการติดเชื้อฉวยโอกาสหรือเนื้องอก (tumours) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี

- อาการเฉพาะที่ เช่น ที่ต่อมน้ำเหลือง, ตับ, ม้าม

- อาการและอาการแสดงของการอักเสบที่รุนแรง เช่น ไข้สูงโดยไม่มีสาเหตุอื่นอธิบายได้ หรือรอยโรคที่มีอาการเจ็บปวด

- การอักเสบตอบสนองที่ผิดปกติ (atypical inflammatory response) ในอวัยวะต่างๆ เช่น granulomas, suppuration, necrosis , perivascular lymphocytic inflammatory cell infiltrate

- อวัยวะต่างๆ ทำงานล้มเหลวมากขึ้น (progression of organ dysfunction) หรือรอยโรคเดิมที่ดีขึ้นแล้วหลังได้ยารักษาเฉพาะโรคมีการขยายใหญ่ขึ้นหลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี และไม่สามารถอธิบายได้จากผลข้างเคียงของยาและการวินิจฉัยโรคอื่น เช่น การเกิดหรือใหญ่ขึ้นของรอยโรคที่เนื้อสมองหลังการรักษา cerebral cryptococcosis หรือ toxoplasmosis, ปอดอักเสบ (pneumonitis หรือ pneumonia) ที่เกิดขึ้นหลังได้รับการรักษาวัณโรคปอดหรือ PCP, การเกิดขึ้นหรือแย่ลงของ uveitis/vitritis หลังที่อาการของ CMV retinitis ดีขึ้น, ไข้และ cytopenia หลังการรักษา disseminated MAC, การขยายขนาดรอยโรค Kaposi's sarcoma และดีขึ้นโดยไม่ได้รับการฉายแสง, ยาเคมีบำบัด

ข. ระดับ HIV RNA ที่ลดลง 1 log10 copies/mL

เกณฑ์การวินิจฉัยรอง

- การเพิ่มของระดับ CD4 T-cell หลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวี

- ภูมิคุ้มกันเพิ่มมากขึ้นต่อสิ่งกระตุ้น เช่น การตอบสนองแบบ DTH ต่อ mycobacterial antigens

- อาการและอาการแสดงที่หายเองโดยไม่ได้รับยาฆ่าเชื้อหรือยาเคมีบำบัดต่อเชื้อโรคหรือเนื้องอก และได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีต่อเนื่อง

จากการศึกษาของ Shelburne และคณะ[43] ได้เสนอเกณฑ์การวินิจฉัยดังนี้

1. ได้รับการวินิฉัยว่าเป็นโรคเอดส์

2. ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีและมีการเพิ่มขึ้นของ CD4 T lymphocytes และมีการลดลงของ HIV-1 viral load

3. อาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับการติดเชื้อหรืออักเสบระหว่างการได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี

4. อาการและอาการแสดงไม่สามารถอธิบายได้จากการติดเชื้ออันใหม่หรือการดำเนินโรคของเชื้อที่เคยติด หรือผลข้างเคียงจากยา

จากการศึกษาของ Jaime Robertson และคณะ[97] ได้เสนอเกณฑ์การวินิจฉัย แบบ predictive model จากการวิเคราะห์ classification และ regression tree analysis โดยดูจากจำนวนการติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อน, ระดับ CD8+ cell และ ระดับ hemoglobin ก่อนการรักษา

การรักษา (Management and Treatment)

การรักษากลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานยังไม่มีแนวทางแน่นอน ขึ้นกับประสบการณ์และคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญ แต่สิ่ง

สำคัญคือ ต้องไม่มีสาเหตุอื่นที่อธิบายอาการดังกล่าวได้ เช่น ผลข้างเคียงของยาที่ได้รับ, โรคที่เป็นมากขึ้นเนื่องจากการรับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ไม่ถูกต้อง, การดื้อยาของเชื้อไวรัสเอชไอวี, การดูดซึมผิดปกติของยา (malabsorption) หรือการที่ยาไม่ได้ระดับที่ต้องการเนื่องจากมีผลจากยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน (drug interactions)

ในช่วงต้นของกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานของเชื้อ herpes virus การให้ยาต้านไวรัส herpes มีความสำคัญ โดยส่วนมากรอยโรคที่ผิวหนังจากเชื้อ HSV จะตอบสนองดีมากกับการรับประทานยา acyclovir (600mg/day) ส่วนรอยโรคจากเชื้อ VZV พบว่าตอบสนองดีต่อการรับประทานยา ยา acyclovir ขนาดต่ำๆ หรือยา famciclovir[33]

ส่วนกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทานของเชื้อ *Mycobacterium spp*. โดยการให้ยาฆ่าเชื้อ (anti-mycobacterium therapy) ตามความไวของเชื้อต่อยาแต่ละชนิด รวมถึงเชื้อ *Mycobacterium leprae* ด้วย อาการจะตอบสนองดีต่อการรักษา และไม่จำเป็นต้องหยุดยาต้านไวรัสเอชไอวี การให้ยา corticosteroids หรือยาแก้อักเสบ (NSAIDS)[100] พิจารณาใช้ในผู้ป่วยบางรายที่อาการรุนแรงหรือตอบสนองต่อยาฆ่าเชื้อไม่ดี ส่วนยา pentoxyphylline พบว่าได้ผลดีในกลุ่มอาการที่เกิดจากเชื้อวัณโรค[42]

ในรอยโรคที่เกี่ยวกับ Kaposi's sarcoma เนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตสูง ผู้เชี่ยวชาญจะแนะนำพิจารณาให้ยาเคมีบำบัด (systemic chemotherapy) เช่น liposomal doxorubicin , Paclitaxel ตั้งแต่ระยะแรกของโรค โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีรอยโรคในปอดซึ่งเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงมาก ผู้ป่วยส่วนมากมักตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัดและไม่จำเป็นต้องหยุดยาต้านไวรัสเอชไอวี สามารถหยุดยาเคมีบำบัดได้หลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีอย่างต่อเนื่องและรอยโรคยุบลง การใช้ external beam radiation ให้พิจารณาเป็นรายๆ[79] การรักษาต้องดูตามอาการของผู้ป่วยแต่ละราย ในรายที่มีอาการมากและเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูง อาจพิจารณาให้ยา systemic corticosteroid ส่วนขนาดยาและระยะเวลาที่ให้ยังไม่แน่ชัด ให้ปรับตามอาการของผู้ป่วยแต่ละราย[28] ยาอื่นที่ทำหน้าที่ immune modulation เช่น thalidomide, intravenous immunoglobulins มีรายงานการใช้ โดยพิจารณาตามประสบการณ์ของผู้รักษา[99]

ภาวะ folliculitis จากการตอบสนองของภูมิต้านทานต่อ demodex มีรายงานการใช้ Permethrin cream และ metronidazole gel ถ้าอาการไม่ดีขึ้นพิจารณาใช้ยา ivermectin (200 g/kg body weight) รับประทานครั้งเดียว อาการจะดีขึ้นในหนึ่งเดือน การให้ยา ivermectin จะต้องระวังเกิด drug interaction กับยาต้านไวรัสเอชไอวี และเพื่อป้องกันการติดเชื้อซ้ำพิจารณาให้ ivermectin และยาทาอาทิตย์ละครั้งต่ออีก 4 สัปดาห์[83] ส่วน folliculitis อื่นๆ อาจพิจารณายา corticosteroid แบบทาหรือรับประทานโดยดูจากความรุนแรงของอาการ[101]

กลุ่มอาการต่างๆ จากโรค sarcoid จะหายได้เองหลังรับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวีอย่างต่อเนื่อง ยา corticosteroid พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ซึ่งผู้ป่วยส่วนมากจะตอบสนองดีต่อยา corticosteroid[87]

การหยุดยาต้านไวรัสเอชไอวี เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพ ในการลดอาการและอาการแสดงต่างๆ

แต่ควรพิจารณาเป็นการรักษาสุดท้าย หลังจากรักษาด้วยวิธีอื่นไม่ได้ผลแล้ว เพราะการหยุดยาจะทำให้เชื้อไวรัสเพิ่มจำนวนขึ้นมาและเสี่ยงต่อการเกิดเชื้อดื้อยาตามมา[28]

ในอนาคตการค้นหาผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการฟื้นตัวของภูมิต้านทานและปัจจัยที่จะทำให้กลุ่มอาการและอาการแสดงนี้เป็นมากขึ้นเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อจะได้เฝ้าระวังในผู้ป่วยที่จะเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี ส่วนช่วงเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีเป็นสิ่งที่สำคัญที่ควรต้องระบุให้ชัดเจน ปัจจุบันแนะนำให้รีบเริ่มในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4 มากกว่า 100 cell/mm^3 เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการและอาการแสดงการฟื้นตัวของภูมิต้านทาน[77] ส่วนการให้ยาป้องกันการอักเสบ (prophylactic anti-inflammatory therapy) คงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

References

1. Reynaud-Mendel B, Janier M, Gerbaka J, et al. Dermatological finding in HIV-infected patients: A prospective study with emphasis on CD4+ cell count. Dermatology 1996;192:325-8.
2. Schaub N, Gilli L,Rufli T, et al. Epidemiology of skin disease in HIV-infected patients: A prospective cohort study. Schweiz Rundsch Med Prax 1996;85:1162-6.
3. Coldiron BM,Bergstresser PR. Prevalence and clinical spectrum of skin disease in patients infected with human immunodeficiency virus. Arch Dermatol 1988;125:357-61.
4. Zalla MJ, SU WPD, Fransway AF. Dermatologic manifestation of human immunodeficiency virus infection. Mayo Clin Proc 1992;67:1089-108.
5. Handa S, Bingham JS. Dermatological immune restoration syndrome: does it exist .JEADV 2001;15:430-2.
6. Charle Darley. The prevalence of skin disease in HIV infection .AIDS Patient Care STDs 1998;12:849-52
7. Uthayakumar S,Nandwani R,Drinkwater T, Nayagam A, Darley C. The prevalence of skin disease in HIV infection and its relationship to the degree of immunosuppression. Br J Dermatol 1997;137:595-8.
8. Tschachler E , Berrgstresses PR , Stingl G. HIV-related skin disease. Lancet 1996;348:659-63.
9. Dyche JA,Hay RJ. HIV. the skin and the impact of antiretroviral therapy . Curr opin in infect Dis 2000;13:99-101.
10. Aftergut K, Cockerell CJ. Update on the cutaneous manifestationof HIV infection. Clinical and Pathologic features. Dermatol clin 1999;17:445-71.
11. Porras B, Costner M, Freidman-Kien AE,Cockerell CJ. Update on cutaneous manifestation of HIV infection. Med Clin North Am 1998;82:1033-80.
12. Ledermann MM, Valdez H. Immune restoration with antiretroviral therapies : implication for clinical management. JAMA 2000;284:223-8.
13. Sepkowitz KA .Effect of HAART on natural history of AIDS related opportunistic disorder. Lancet 1998;351:228-30.
14. Palella FJJr, Delaney KM, Moorman AC , et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998; 338: 853-60.
15. Michaels S, Clark R, Kissinger P. Declining morbidity and mortality among patients with advance human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998; 339: 405-6.
16. Jacobson MA, French M. Altered natural history of AIDS ─ related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy. AIDS 1998; 12: S157-S163.
17. Powderly WG, Landay A, Ledermann MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism. JAMA 1998; 280: 72-7.
18. Autran B, Carcelain G, Li TS et al .Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cells homeostasis and function in advanced HIV disease. Science 1997;277:112-6.
19. Li TS, Tubiana R, Katlama C et al. Long-lasting recovery in CD4 T-cell function and viral load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998;351:1682-6.
20. Nokta MA, Li XD, Nichols J, et al. Homeostasis of naïve and memory T cell subpopulations in peripheral blood and lymphoid tissue in the context of human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 2001;183:1336-42.
21. Fischer T, Schworer H, Vente C, Reich K, Ramadori G, et al. Clinical improvement of HIV-associated psoriasis parallels a reduction of HIV viral load induced by effective antiretroviral therapy AIDS 1999;13:628-9.
22. Costner M, Cockerell CJ. The changing spectrum of the cutaneous manifestations of HIV disease. Arch Dermatol 1998;134 : 1290─2.
23. Spach DH, Colvern R. Resolution of recalcitrant hand warts in an HIV-infected patient treated with potent antiretroviral therapy. J Am Acad Dermatol 1999;40:818-21.
24. Krischer J, Rutschmann O, Hirschel B et al. Regression of Kaposi's sarcoma during therapy with

HIV-1 protease inhibitors: a prospective pilot study. J Am Acad Dermatol 1998;38: 594─8.

25. De Milito A, Catucci M, Venturi G et al. Antiretroviral therapy with protease inhibitors in human immunodeficiency virus type-1 and human herpes virus 8-coinfected patients . J Med Virol 1999;57:140─4.
26. Hurni MA, Bohlen L, Furrer H, Braathenc R. Complete regression of giant molluscum contagiosum lesions in an HIV-infected patient following combined antiretroviral therapy with saquinavir, zidovudine and lamivudine. AIDS 1997;11: 1784─5.
27. Hicks CB, Myers SA, Giner J. Resolution of intractable molluscum contagiosum in a human immunodeficiency virus infected patient after institution of antiretroviral therapy with ritonavir. Clin Infect Dis 1997;24: 1023─5.
28. Lipman M, Breen R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV.Curr Opin Infect Dis 2006 Feb; 19(1):20-5.
29. Martinez E, Gatell JM, Moran Y et al. High incidence of herpes zoster after starting antiretroviral therapy with a protease inhibitor. Paper presented at: 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; February 3. Chicago, IL , 1998: Abstr. 501.
30. Aldeen T, Hay P, Davidson F, Lau R. Herpes zoster infection in HIV- seropositive patients associated with highly active antiretroviral therapy. AIDS 1998;12(13): 1719─20.
31. Rodriguez-Rosado R, Soriano V, Dona C, Gonzalez-Lahoz J. Opportunistic infections shortly after beginning highly active antiretroviral therapy . Antivir Ther 1998; 3 (4): 229─31.
32. Martinez E, Gatell J, Moran Y, Aznar E, Guelar A, et al . High incidence of Herpes zoster in patients with AIDS soon after treatment with protease inhibitors. Clin Infect Dis 1998;27:1510-3.
33. French MA, Lenzo N, John M , et al . Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. HIV Med 2000;1(2):107─15
34. Fox PA, Barton SE, Francis N et al. Chronic erosive herpes simplex virus infection of the penis, a possible immune reconstitution disease. HIV Med 2000;1: 10─8.
35. Carcelain G, Debre P, Autran B. Reconstitution of CD4+ T lymphocytes in HIV-infected individuals following antiretroviral therapy. Curr Opin Immunol 2001;13:483-8.
36. Cheng VC, Yuen KY, Chan YM, et al. Immunorestitution disease involvement the innate and adaptive response. Clin Infect Dis 2000;30:882-92.
37. Deayton JR, Sabin CA, Britt WB , et al . Rapid reconstitution of humoral immunity against cytomegalovirus but not HIV following highly active antiretroviral therapy. AIDS 2002;16:2129-35.
38. Foudraine Na, Hovenkamp E, Notermans DW, et al . Immunopathology as a result of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients. AIDS 1999;13:177-84.
39. Samuel A. Shelburne III and Richard J. Hamill**.** The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. AIDS Rev 2003;5:67-79.
40. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, et al. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. Antivir Ther 2005;10:417-22.
41. Stone S., Price P, French M. Immune Restoration Disease: A Consequence of Dysregulated Immune Responses After HAART. Current HIV Research 2004; 2: 235-42**.**
42. French MA, Price P , Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy [EDITORIAL REVIEW]. AIDS 2004 ;18(12):1615-27.
43. Shelburne S, Hamill R, Rodríguez-Barradas M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Medicine 2002 ;81:213-27.
44. Domingo B, Torres O, Ris J, et al. Varicella zoster virus as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in HIV- infected patients. Am J Med 2001;110:605-9.
45. French M, Mallal SA, Dawkins RL. Zidovudine induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. AIDS 1992; 6:1293-7.
46. Mallal SA, James IR, French MAH. Detection of subclinical Mycobacterium avium intracellulare complex infection in immunodeficient HIV-infected patients treated with zidovudine. AIDS 1994; 8:1263─9.
47. Dworkin MS, Fratkin MD. Mycobacterium avium complex lymph node abscess after use of highly active antiretroviral therapy in a patient with AIDS. Arch Intern Med 1998 ;158:1828-38.
48. Cabie A, Abel S, Brebion A, Desbois N, Sobesky G. Mycobacterial lymphadenitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17:812─3.
49. Phillips P, Kwiatkowski MB, Copland M, Craib K, Montaner J. Mycobacterial lymphadenitis associated with the initiation of combination antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1999; 20:122─8.
50. Schwietert M, Battegay M. Focal mycobacterial lymphadenitis after starting highly active antiretroviral treatment. Dtsch med Wschr 1999; 124:45─8.
51. Bartley PB, Allworth AM, Eisen DP. Mycobacterium avium complex causing endobronchial disease in AIDS patients after partial immune restoration. Int J Tuberculosis Lung Dis 1999; 3:1132─6.
52. Price LM, O'Mahoney C. Focal adenitis developing after immune reconstitution with HAART. Int J STD AIDS 2000; 11:685─6.

53. Hassell M, French MA. Mycobacterium avium infection and immune restoration disease after highly active antiretroviral therapy in a patient with HIV and normal CD4+ counts. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20:889─91.
54. Salama C, Policar M, Venkataraman M. Isolated pulmonary Mycobacterium avium complex infection in patients with human immunodeficiency virus infection: case reports and literature review. Clin Infect Dis 2003; 37:e35─e40.
55. del Giudice P, Durant J, Counillon E, et al . Mycobacterial cutaneous manifestations : a new sign of immune restoration syndrome in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Dermatol 1999 Sep;135:1129-30.
56. Race EM , Adelson-Mitty J , Kriegel GR , et al . Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. Lancet 1998;351:252-5.
57. Sotto A, Guillot B, Dandurand M, Jourdan J. Exacerbation of skin mycobacterial lesions under highly active antiretroviral therapy in an HIV-infected patient. AIDS 1999;13(3): 1790─1.
58. Brown M, Williams I, Miller R. Deterioration of disseminated cutaneous Mycobacterium avium complex infection with a leukemoid reaction following institution of highly active antiretroviral therapy. Sex Transm Infect 2001 ;77:149-50.
59. Lawn SD, Bicanic TA, Macallan DC. Pyomyositis and cutaneous abscesses due to Mycobacterium avium: an immune reconstitution manifestation in a patient with AIDS. Clin Infect Dis 2004; 38:461─3.
60. Puthanakit T, Oberdorfer P, Ukarapol N, et al. Immune reconstitution syndrome from nontuberculous mycobacterial infection after initiation of antiretroviral therapy in children with HIV infection . Pediatr Infect Dis J 2006; 25(7) : 645-7.
61. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 157─61.
62. Crump JA, Tyrer MJ, Lloyd-Owen SJ. Miliary tuberculosis with paradoxical expansion of intracranial tuberculomas complicating human immunodeficiency virus infection in a patient receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 1998; 26:1008─9.
63. Furrer H-J, Malinverni R. Systemic inflammatory reaction after starting highly active antiretroviral therapy in AIDS patients treated for extrapulmonary tuberculosis. Am J Med 1999;106:371─2.
64. Kunimoto DY, Chui L, Nobert E, Houston S. Immune mediated 'HAART' attack during treatment for tuberculosis. Highly active antiretroviral therapy. Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:944─7.
65. Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. Chest 1998; 114:933─6.
66. Fishman JE, Saraf-Lavi E, Narita M, Hollender ES, RamsinghaniR, Ashkin D. Pulmonary tuberculosis in AIDS patients: transient chest radiographic worsening after initiation of antiretroviral therapy. Am J Roentgenol 2000; 174:43─9.
67. Navas E, Martin-Davila P, Moreno L, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. Arch Intern Med 2002; 162:97─9.
68. Lawn SD, Macallan DC. Hypercalcemia: a manifestation of immune reconstitution complicating tuberculosis in an HIVinfected person. Clin Infect Dis 2004; 38:154─5.
69. Sharp MJ, Mallon DFJ. Regional Bacillus Calmette-Guerin lymphadenitis after initiating anti-retroviral therapy in an infant with human immunodeficiency virus type 1 infection. Ped Infect Dis J 1998; 17:660─2.
70. Lawn SD, Wood C, Lockwood DN. Borderline tuberculoid leprosy: an immune reconstitution phenomenon in a human immunodeficiency virus-infected person. Clin Infect Dis 2003;36:e5─e6.
71. Pignataro P, Rocha Ada S,. Nery JA ,et al. Leprosy and AIDS: two cases of increasing inflammatory reactions at the start of highly active antiretroviral therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23:408─11.
72. Manfredi R, Pieri F, Pileri S, et al. The changing face of AIDS related opportunism: cryptococcosis in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era. Case reports and literature review. Mycopathologia 1999;148:73-8.
73. Gilquin J, Piketty C, Thomas V, et al. Acute cytomegalovirus infection in AIDS patients with CD4+ counts above 100x106 cells/L following combination antiretroviral therapy including protease inhibitors. AIDS 1997;11:1159-60.
74. Qazi N, Morlese J, Walsh J, et al. Severe cutaneous ulceration secondary to cytomegalovirus inclusion disease during successful immune reconstitution with HAART. AIDS Read 2002 ; 12:452-7.
75. Greenspan D, Canchola AJ, MacPhail LA, Cheikh B, Greenspan JS. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. Lancet 2001; 357:1411─2.
76. King MD, Reznik DA, O'Daniels CM, Larsen NM, Osterholt D, Blumberg HM. Human papillomavirus-associated oral warts among human immunodeficiency virus-seropositive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection. Clin Infect Dis 2002; 34:641─8.
77. Jevtovic DJ , Salemovic D, Ranin J, et al .The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. HIV Medicine 2005;6;140─3.
78. Weir A, Wansbrough-Jones M. Mucosal Kaposi's sarcoma following protease inhibitor therapy in an HIV-infected patient. AIDS 1997; 11:1895─6.
79. Bouscarat F, Maubec E, Matheron S, Descamps V. Immune recovery inflammatory folliculitis. AIDS 2000; 14:617─8.

80. Delfos NM, Collen AF, Kroona FP . Demodex folliculitis: a skin manifestation of immune reconstitution disease AIDS 2004;18:701–8.

81. Blanche P, Gombert B, Rivoal O, Abad S, Salmon D, Brezin A. Uveitis due to Leishmania major as part of HAART-induced immune restitution syndrome in a patient with AIDS. Clin Infect Dis 2002; 34:1279–80.

82. Zietz C, Bogner JR, Goebel FD, Lohrs U. An unusual cluster of cases of Castleman's disease during highly active antiretroviral therapy for AIDS. N Engl J Med 1999; 340:1923–4.

83. Leidner R,Aboulafia D. Recrudescent Kaposi's Sarcoma After Initiation of HAART: A manifestation of Immune Reconstitution Syndrome AIDS Patitent Care STDs 2005;19:635-44.

84. Ridolfo AL, Gervasoni C, Antinori S, Pizzuto M, Santambrogio S, Trabattoni D, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis during highly active antiretroviral therapy in an AIDS patient infected with Leishmania infantum. J Infect 2000; 40:199–202.

85. Kerob D,Bouaziz J.D,Sarfati C,et al. First Case of Cutaneous Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated with HIV Infection and Leishmaniasis. CID 2006;43:664-5.

86. Neumann S, Kreth F, Schubert S, Mossner J, Caca K. Reiter's syndrome as a manifestation of an immune reconstitution syndrome in an HIV-infected patient: successful treatment with doxycycline. Clin Infect Dis 2003; 36:1628–9.

87. Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, et al. Sarcoidosis in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. J Am Acad Dermatol 1999;41: 285–6.

88. Blanche P, Passeron A, Gombert B, Ginsburg C, Salmon D, Sicard D. Sarcoidosis and HIV infection: influence of highly active antiretroviral therapy. Br J Dermatol 1999; 140:1185.

89. Trevenzoli M, Cattelan AM, Marino F, Marchioro U, Cadrobbi P. Sarcoidosis and HIV infection: a case report and a review of the literature. Postgrad Med J 2003; 79:535–8.

90. Foulon G, Wislez M, Naccache JM, et al. Sarcoidosis in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004; 38:418–25.

91. A Kreuter, R Schlottmann, P Altmeyer, Nh Brockmeyer. Acne vulgaris as an immune reconstitution syndrome in a patient with AIDS after initiation of antiretroviral therapy. JEADV 2002;16: 638-49.

92. Phillips P, Chan K, Hogg R, Bessuille E, Black W, Talbot J, et al. Azithromycin prophylaxis for Mycobacterium avium complex during the era of highly active antiretroviral therapy: evaluation of a provincial program. Clin Infect Dis 2002; 34:371–8.

93. Price P, Keane NM, Stone SF, Cheong KYM, French MA. MHC haplotypes affect the expression of opportunistic infections in HIV patients. Hum Immunol 2001; 62:157–64.

94. Price P, Morahan G, Huang D, et al. Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases. AIDS 2002; 16:2043–7.

95. de Boer M, Kroon1 F.P , Kauffmann R.H. Immune restoration disease in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy: clinical and immunological characteristics . Neth J med 2003;61:408-12.

96. Tangsinmankong N, Kamchaisatian W, Zilbermann J,et al . Varicella zoster as a manifestation of immune restoration disease in HIV-infected children. J Allergy Clin Immunol 2004;113:742-6.

97. Robertson J , Meier M , Wall J , Ying J , Fichtenbaum C. Immune Reconstitution Syndrome in HIV: Validating a Case Definition and Identifying Clinical Predictors in Persons Initiating Antiretroviral Therapy.Clin Infect Dis 2006; 42:1639–46.

98. Shelburne SA, Visnegarwala F,Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy.AIDS 2005;19:399-406.

99. Hirsch H,Kaufmann G,Sendi P,Battegay M. Immune Reconstitution in HIV-Infected Patients.Clin Infect Dis 2004; 38:1159–66.

100. Burman WJ , Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:7-12.

101. Kong H,Myers S. Cutaneous effects of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. Dermatol Ther 2005 ;18:58–66.