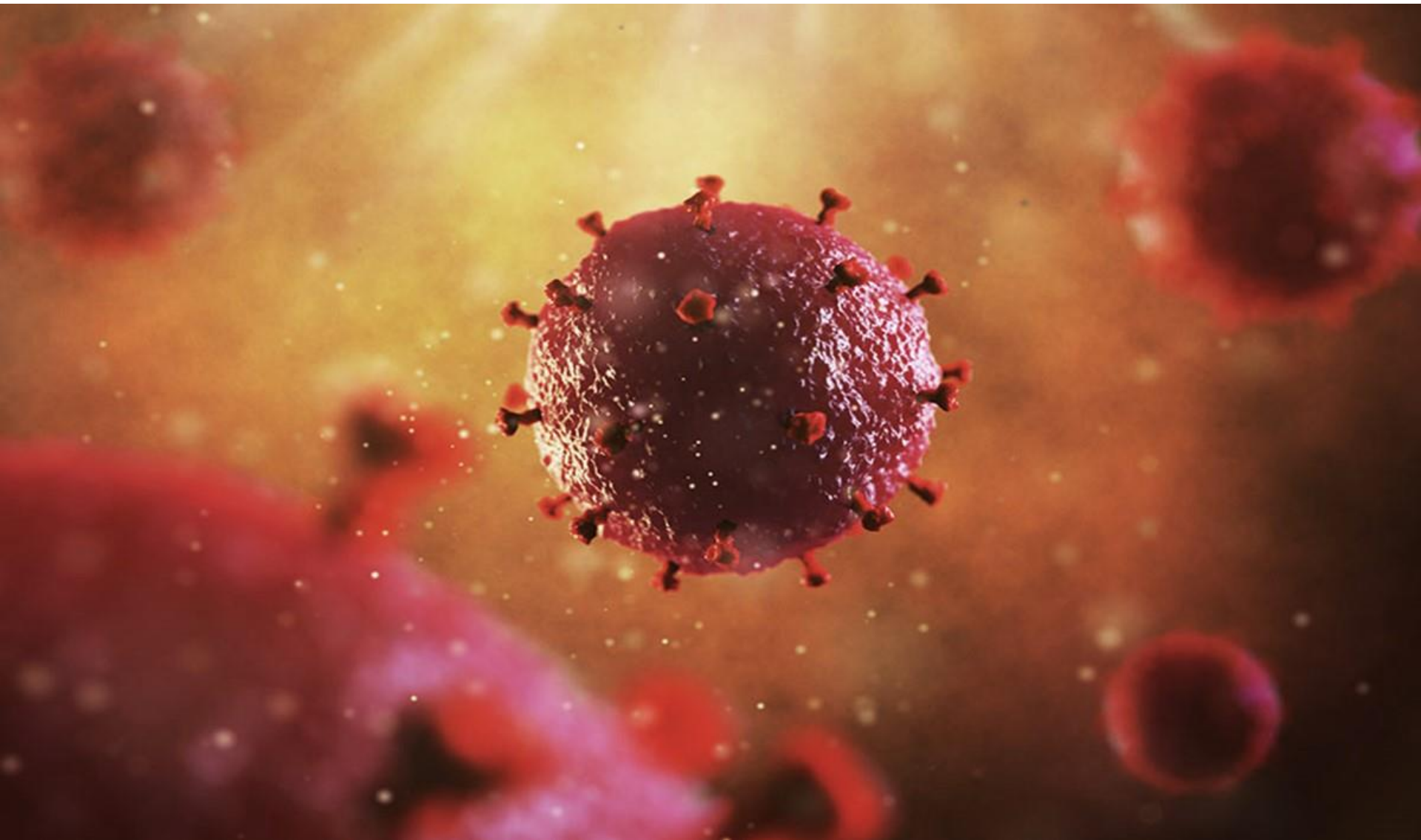


ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ



Ε. ΜΠΟΥΤΑΤΗ

HIV & AIDS

- 1981: πρώτη περιγραφή AIDS
 - *Pneumocystis* & σάρκωμα Karosi, σε νεαρούς ομοφυλόφιλους



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE Dec 10, 1981

Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency

MS Gottlieb, R Schroff, HM Schanker, JD Weisman, PT Fan, RA Wolf, and A Saxon

An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction

H Masur, MA Michelis, JB Greene, I Onorato, RA Stouwe, RS Holzman, G Wormser, L Brettman, M Lange, HW Murray, and S Cunningham-Rundles

HIV & AIDS

1983: The 4H Club

- **H**omosexuality among males
- **H**emophilia
- **H**eroin use (drug use that may involve shared needles)
- **H**aitian origin

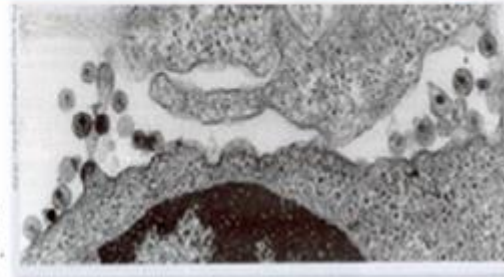
1983 (Γαλλία): απομόνωση ιού (Montagnier, Sinoussi)

Βραβείο Nobel 2008

Science, May 1983, 220, 368

Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)

Abstract. A retrovirus belonging to the family of recently discovered human T-cell leukemia viruses (HTLV), but clearly distinct from each previous isolate, has been isolated from a Caucasian patient with signs and symptoms that often precede the



Robert Gallo



Luc Montagnier

- 1986: Απομόνωση του HIV-2

AIDS

- Τόσο ο HIV-1, όσο και ο HIV-2 σχετίζονται με τους simian immunodeficiency viruses (SIVs), που βρίσκονται σε σπονδυλωτά στην Αφρική.
- Πέρασε στους ανθρώπους στην Αφρική τη δεκαετία του 1930
- Ασθενής πέθανε με AIDS στο Κονγκό το 1959
- Νορβηγός ναύτης πέθανε με AIDS το 1976
- Διάδοση λόγω παγκοσμιοποίησης, σεξ



Τύποι του ιού HIV

- Ο HIV είναι πολύ ευμετάβλητος ιός, ο οποίος μεταλλάσσεται εύκολα. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν πολλά στελέχη του HIV, ακόμη και μέσα στο σώμα ενός μόνο προσβεβλημένου ατόμου.
- Με βάση τις γενετικές τους ομοιότητες, τα πολυάριθμα στελέχη του ιού μπορούν να ταξινομηθούν σε ομάδες, τύπους και υπότυπους.

Τύποι του ιού HIV

- **HIV 1**

- Συνηθέστερος στην Υποσαχάριο Αφρική και παγκοσμίως
- Ομάδες M, N, O
- Πανδημία. Επικρατεί η ομάδα M
 - Η ομάδα M αποτελείται από τους υπότυπους A - J






- **HIV 2**

- Στη Δυτ. Κεντρική Αφρική, μέρη της Ευρώπης, Ινδία.
- Αργότερη πορεία νόσου από τον HIV-1.

Και οι δύο προκαλούν την ίδια εικόνα νόσησης

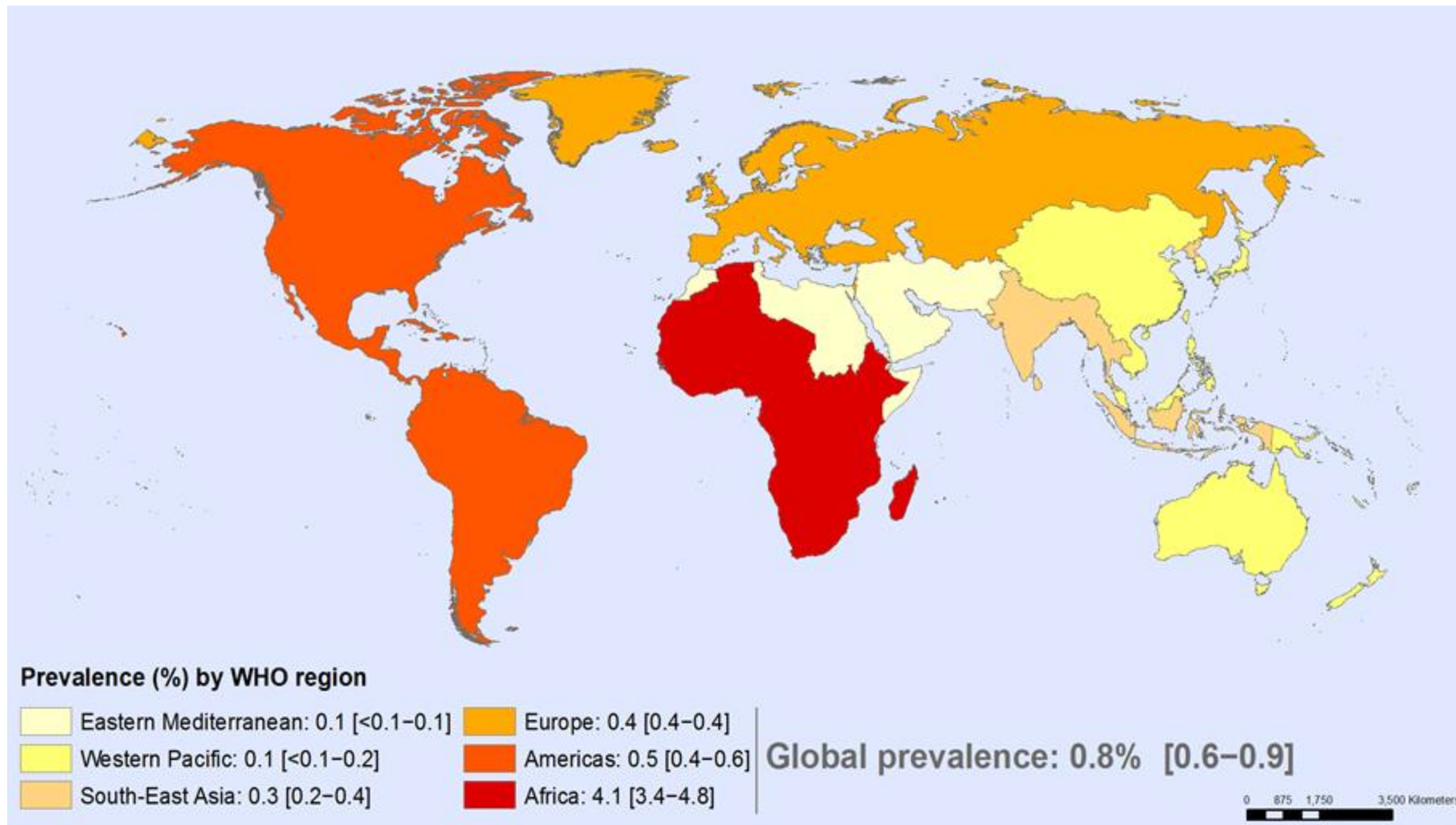
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ HIV/AIDS

Summary of global HIV epidemic (2018)

	People living with HIV in 2018	People newly infected with HIV in 2018	HIV-related deaths 2018
 Total	37.9 million [32.7 million – 44.0 million]	1.7 million [1.4 million – 2.3 million]	770 000 [570 000 – 1.1 million]
 Adults	36.2 million [31.3 million – 42.0 million]	1.6 million [1.2 million – 2.1 million]	670 000 [500 000 – 920 000]
 Women	18.8 million [16.4 million – 21.7 million]	–	–
 Men	17.4 million [14.8 million – 20.5 million]	–	–
 Children (<15 years)	1.7 million [1.3 million – 2.2 million]	160 000 [110 000 – 260 000]	100 000 [64 000 – 160 000]

Source: UNAIDS/WHO estimates

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΗΙΥ ΣΕ ΗΛΙΚΙΕΣ 15-49 ΕΤΩΝ



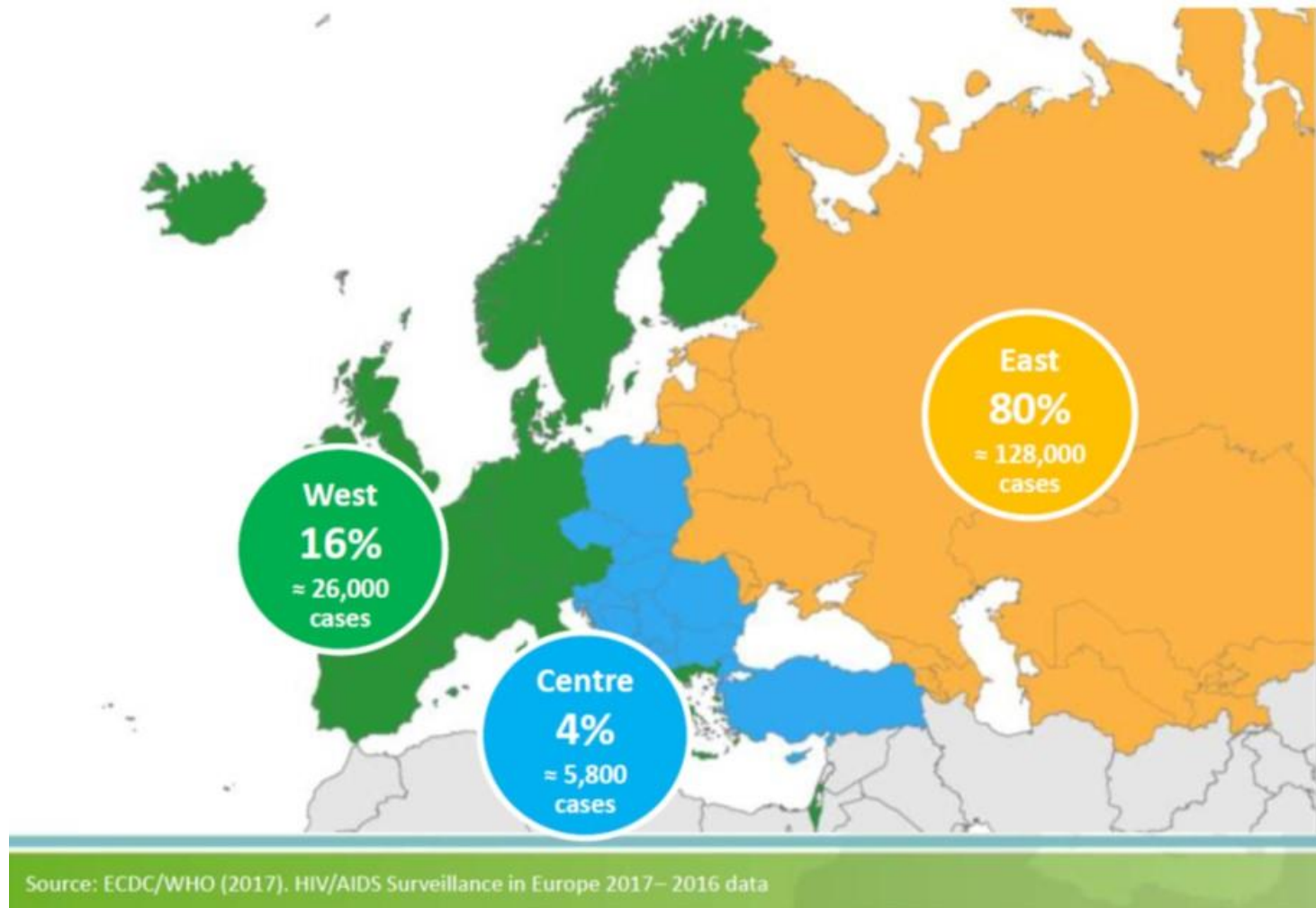
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Information Evidence and Research (IER)
World Health Organization



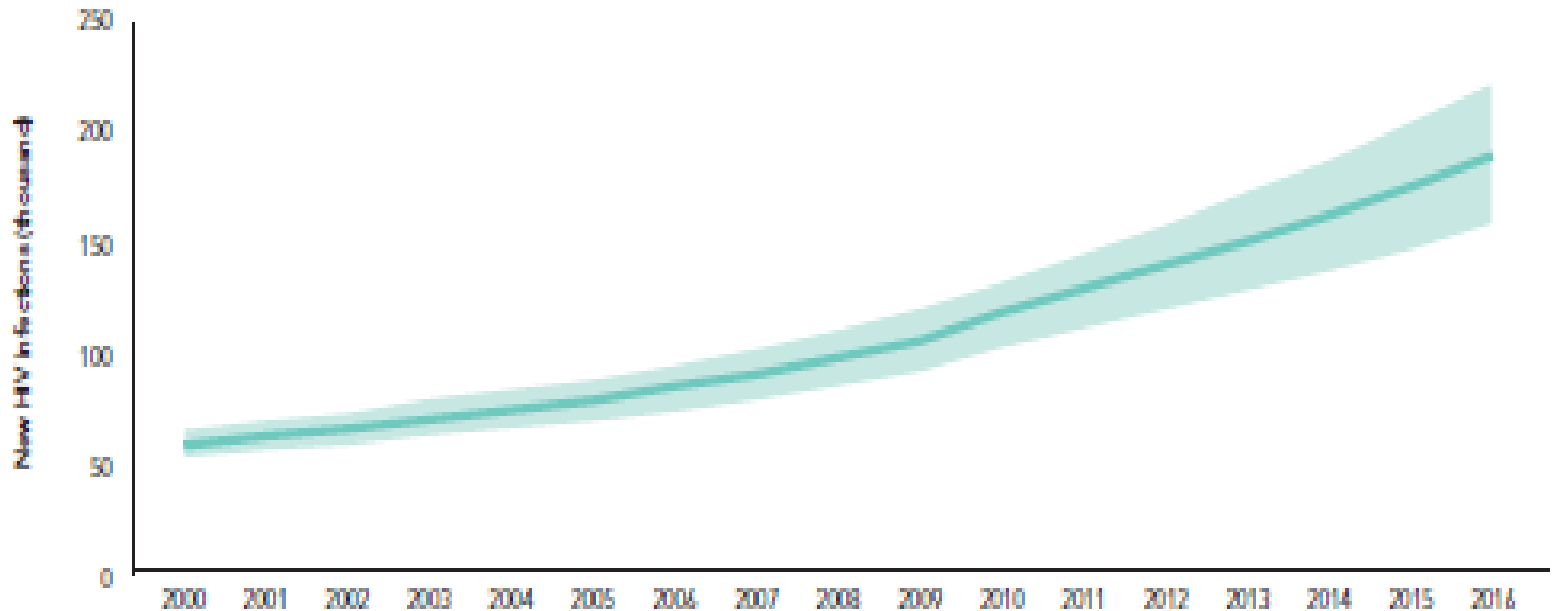
© WHO 2018. All rights reserved.

>160 000 persons were diagnosed with HIV in the WHO European Region in 2016



ΚΑΙΝΟΥΡΙΕΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΤΟΛΙΚΗ ΕΥΡΩΠΗ-ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΑΣΙΑ, 1990-2016

HIV INFECTIONS CONTINUE TO CLIMB IN EASTERN EUROPE AND CENTRAL ASIA



NUMBER OF NEW HIV INFECTIONS, ADULTS (AGED 15 YEARS AND OLDER), EASTERN EUROPE AND CENTRAL ASIA, 2000-2016

Source: UNAIDS 2017 estimates.

AIDS στην ΕΛΛΑΔΑ (Οκτ. 2018)

17.241

καταγεγραμμένα περιστατικά
λοίμωξης HIV από το ΚΕΕΛΠΝΟ

10.177

βρίσκονται σε
αντιρετροϊκή θεραπεία

4.199

άτομα έχουν εμφανίσει
AIDS

2.846

καταγεγραμμένοι
θάνατοι λόγω **AIDS**

136
ΠΑΙΔΙΑ

έχουν
διαγνωστεί με
λοίμωξη HIV

600 - 650

νέες διαγνώσεις το χρόνο
540 ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ
λοίμωξης HIV, το 2018

5

νέες διαγνώσεις
ανά **100.000**
ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ
κάθε χρόνο

30-39

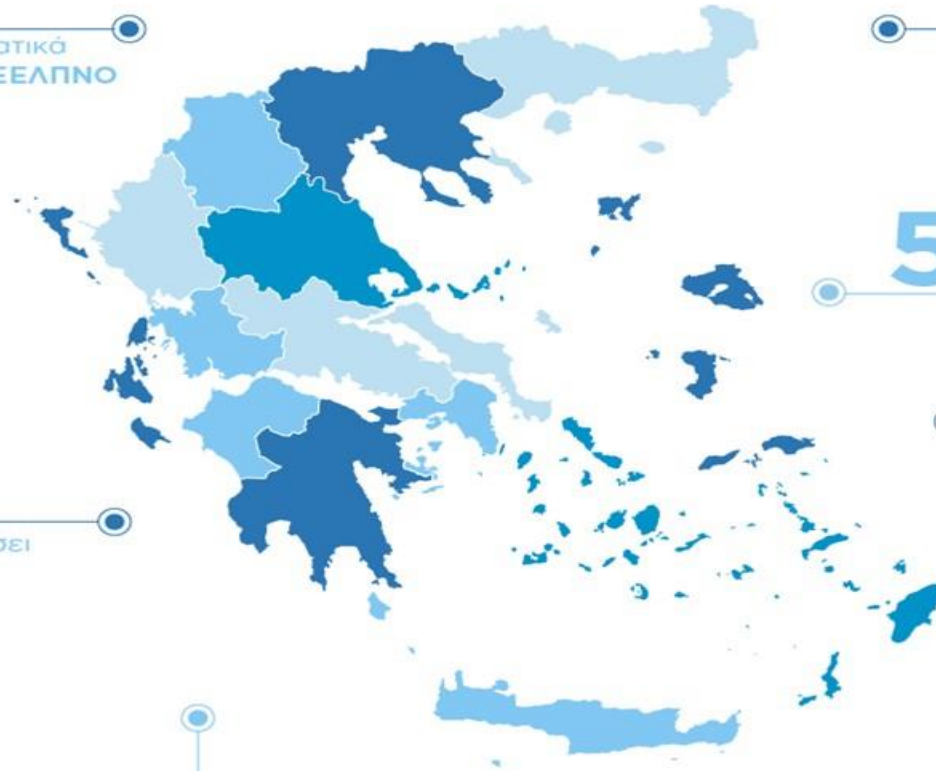
έτη η μέση ηλικιακή
ομάδα διάγνωσης

82%

των φορέων &
ασθενών είναι
άνδρες

50-64

έτη Αυξητική τάση
διάγνωσης

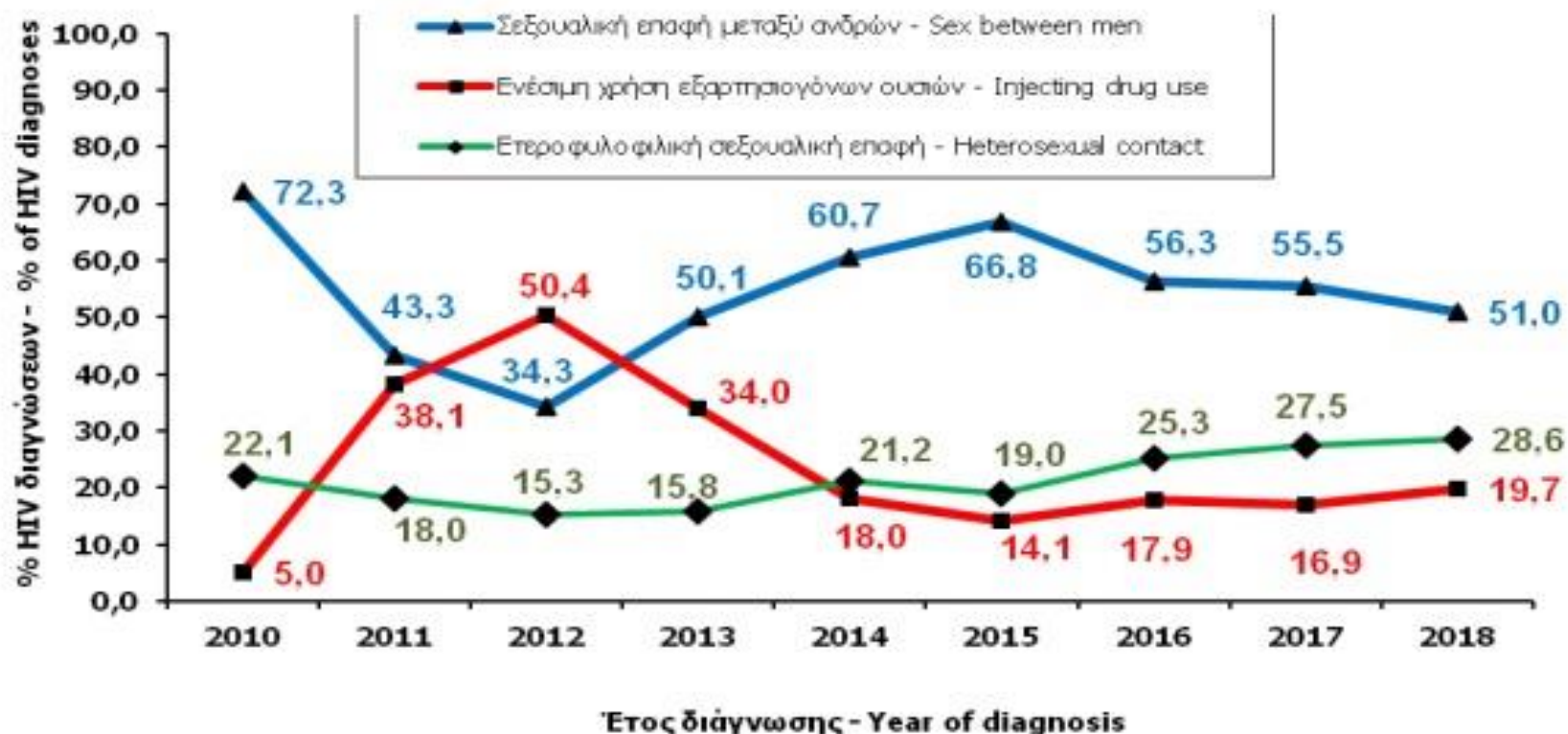


Πηγή: ΚΕΕΛΠΝΟ

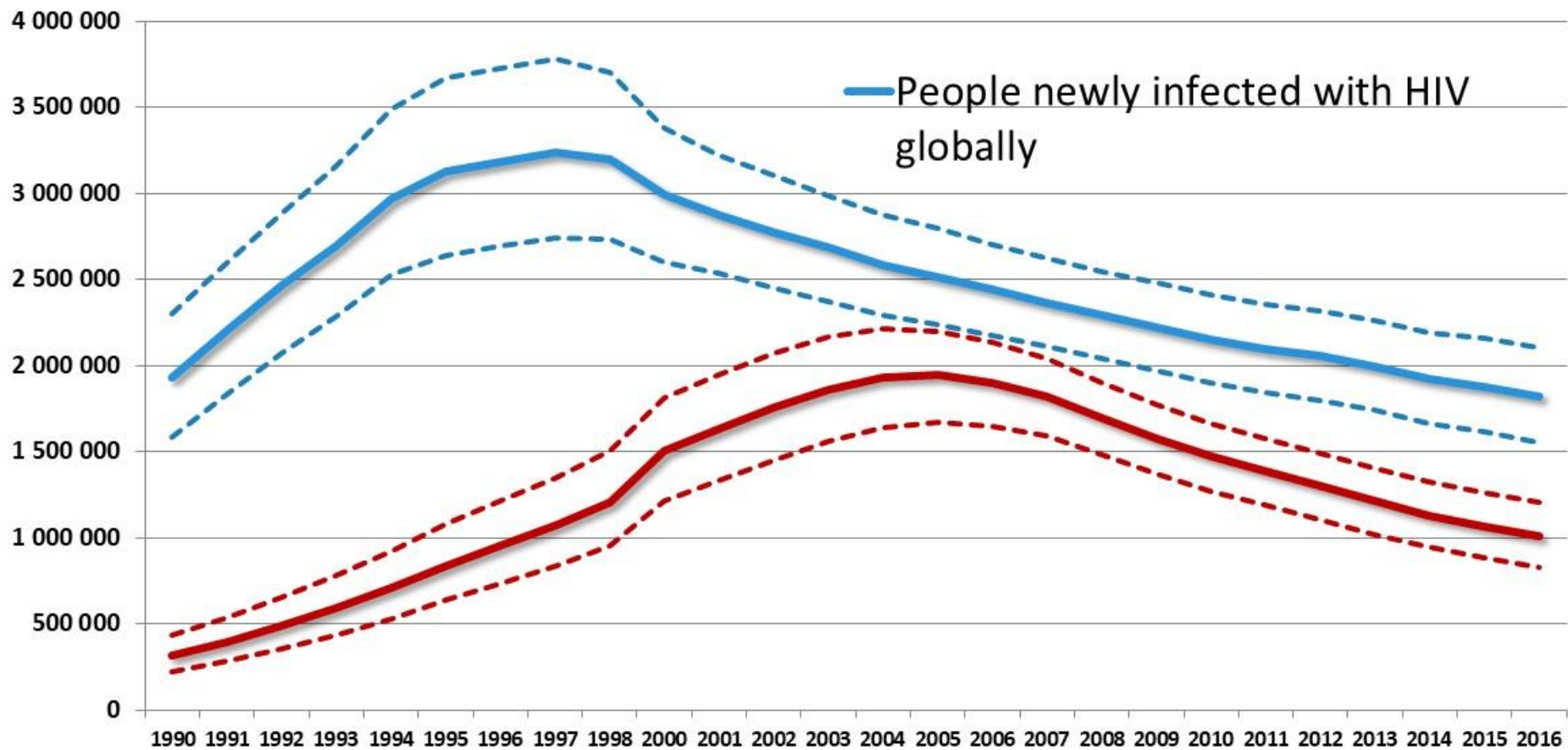
Τα στοιχεία αντικατοπτρίζουν την πραγματικότητα του AIDS στην Ελλάδα από την έναρξη παρακολούθησης του νόσου έως και τον Οκτώβριο 2018

Ποσοστιαία αναλογία διαγνώσεων HIV με γνωστό τρόπο μετάδοσης κατά κατηγορία μετάδοσης και έτος διάγνωσης (Ελλάδα, 2010-2018)

Percentage of HIV diagnoses with known route of transmission by transmission mode and year of diagnosis (Greece, 2010-2018)



Decline in HIV incidence and mortality over time



Source: UNAIDS/WHO estimates.



ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ HIV-1

- Ο σπουδαιότερος παράγοντας που αυξάνει τον κίνδυνο της σεξουαλικής μετάδοσης του HIV-1 είναι ο αριθμός των αντιγράφων ανά mL πλάσματος του RNA του HIV-1 (ιικό φορτίο), με αύξηση του κινδύνου σεξουαλικής μετάδοσης κατά 2.4 φορές για κάθε αύξηση $1 \log_{10}$.
- Η οξεία λοίμωξη HIV, που προκαλεί πολύ υψηλό ιικό φορτίο στο πλάσμα τους πρώτους μήνες αποτελεί σημαντικό παράγοντα μετάδοσης

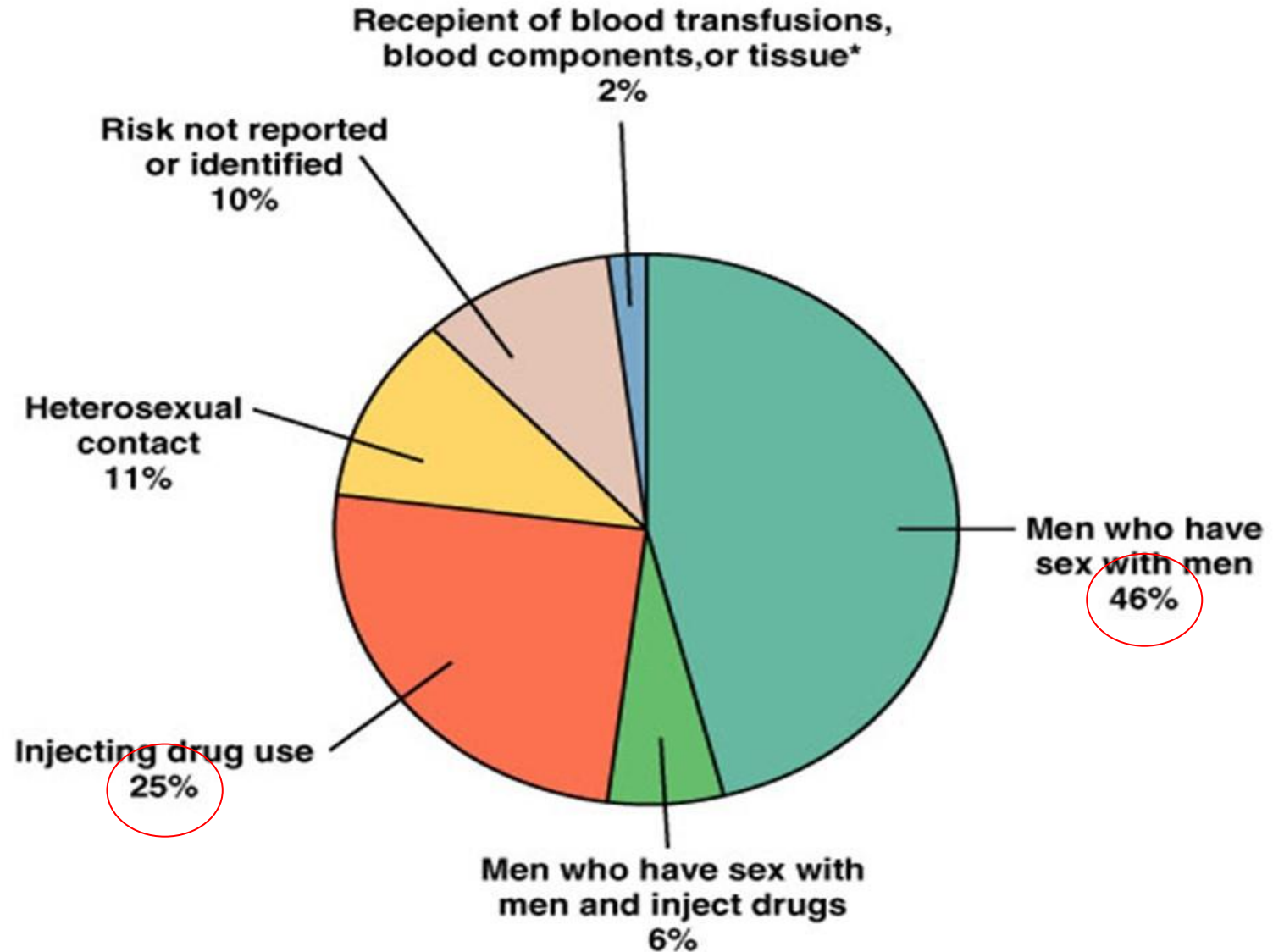
ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ HIV-1

- Άλλοι παράγοντες αυξημένου κινδύνου για σεξουαλική μετάδοση περιλαμβάνουν την παρουσία σεξουαλικά μεταδιδόμενων λοιμώξεων (κυρίως γενετήσια έλκη οποιασδήποτε αιτιολογίας, λοιμώξεις από απλό έρπητα τύπου 2, βακτηριακή κολπίτιδα), κύηση και δεκτική πρωκτική επαφή
- Η περιτομή σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο σεξουαλικής μετάδοσης του HIV

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ HIV-1

- Συμπεριφερσιολογικοί παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο σεξουαλικής μετάδοσης είναι:
 - Πολλοί σεξουαλικοί σύντροφοι και ταυτόχρονοι σύντροφοι
 - Διακρίσεις εις βάρος των γυναικών (κυρίως στην υποΣαχάριο Αφρική) και βιασμός
 - Χρήση ενέσιμων φαρμάκων με «μοίρασμα» των βελόνων και κατάχρηση οινόπνεύματος

Τρόποι μετάδοσης του HIV

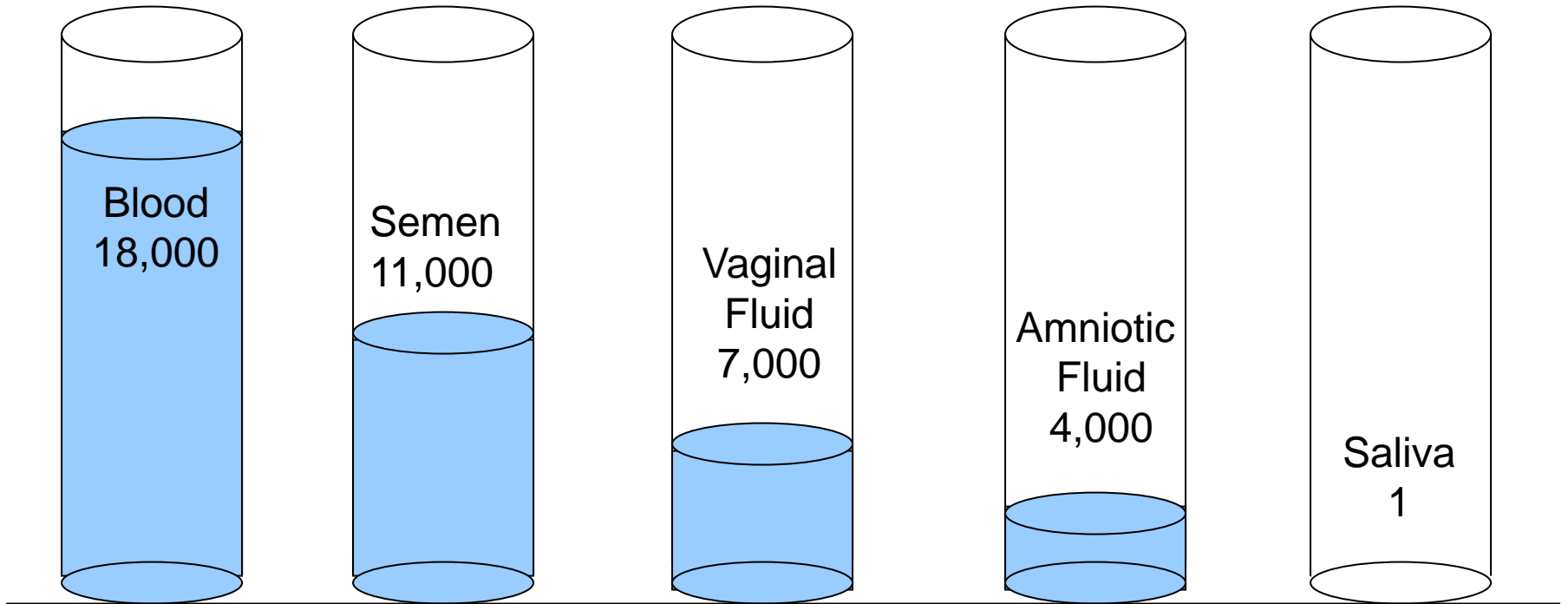


Μετάδοση του HIV

- Άμεση επαφή με αίμα
- Σεξουαλική επαφή: στοματική, πρωκτική, κολπική
- Άμεση επαφή με σπέρμα ή εκκρίσεις κολπικές-τραχηλικές
- Μητέρες μολυσμένες με HIV στα νεογνά κατά τη διάρκεια κύησης, τοκετού, θηλασμού.

HIV in Body Fluids

Average number of HIV particles in 1 ml of these body fluids



Ποιός είναι ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV ;

Μετάγγιση	>98%
Τοκετός -γαλουχία	25-30%
Κολπική επαφή	0.05-0.1%
Πρωκτική επαφή	0.065-0.5%
Τρύπημα με βελόνα	0.3%

Ο κίνδυνος μεταβάλλεται αναλόγως της ιαιμίας και της παρουσίας αίματος ή ελκών

Ποιός είναι ο κίνδυνος μετάδοσης του HIV ;

Διαδερμική μετάδοση	0.3%
Βλεννογόνοι	0.1%
Λύση συνέχειας δέρματος	<0.1%

Ο κίνδυνος μεταβάλλεται αναλόγως της ιαιμίας και της παρουσίας αίματος ή ελκών

Κίνδυνος ορομετατροπής λόγω τραύματος με αιχμηρά αντικείμενα από γνωστή θετική πηγή

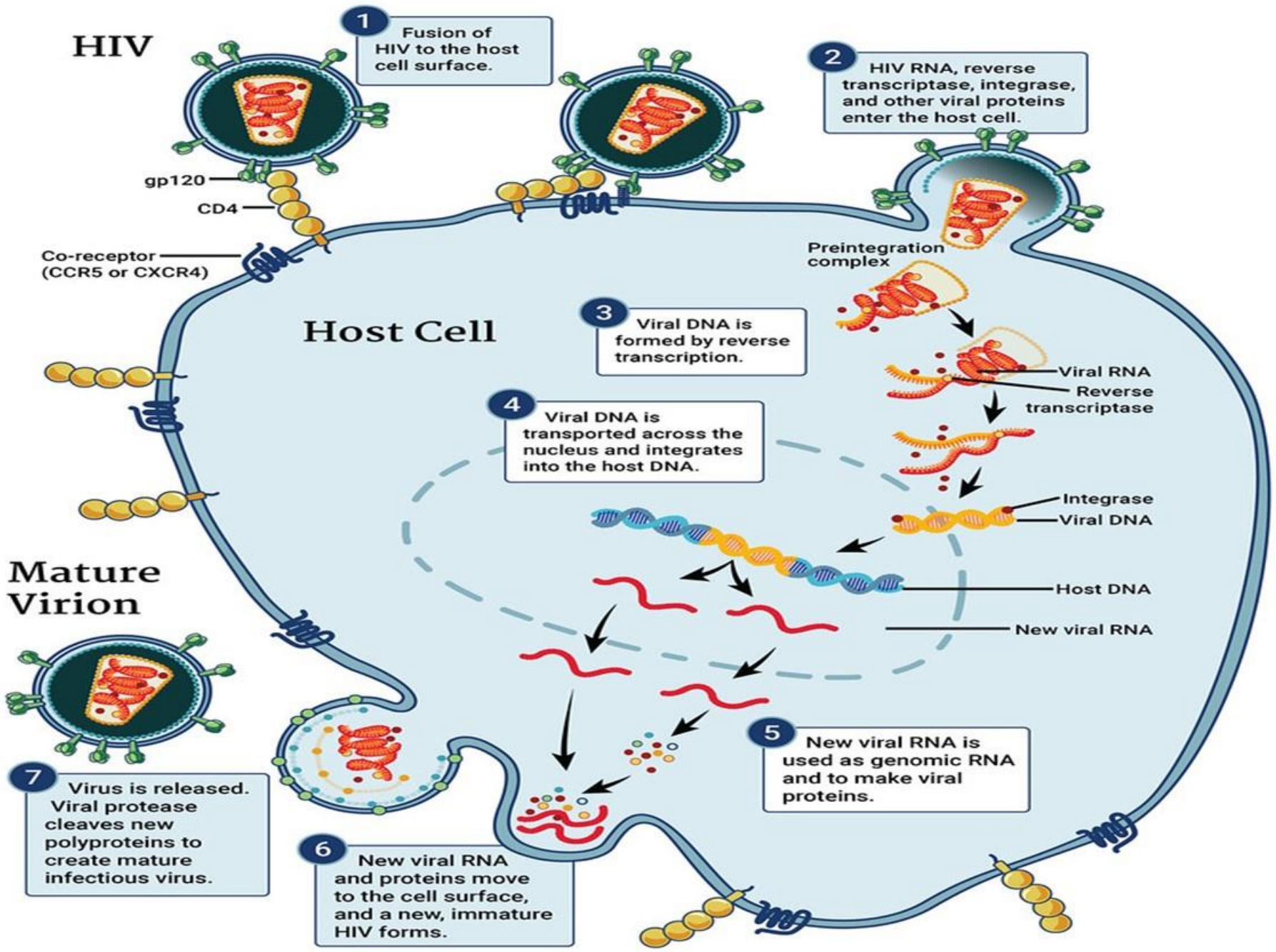
<u>Ιός</u>	<u>Κίνδυνος (Εύρος)</u>
HBV	6-30%*
HCV	~ 2%
HIV	0.3%

(*κίνδυνος για μη εμβολιασμένα για HBV άτομα)

Ο HIV ΔΕΝ μεταδίδεται με :

- Βήχα, φτέρνισμα
- Έντομα
- Άγγιγμα, αγκαλιά, φιλί
- Νερό, τροφή
- Δημόσιες τουαλέτες
- Χειραψία
- Επαφή στη δουλειά ή σχολείο
- Χρήση τηλεφώνων
- Μοίρασμα ποτηριού, πιάτων κλπ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ



Ο HIV ΜΟΛΥΝΕΙ ΚΥΤΤΑΡΑ ΜΕ CD4+

- Τα CD4⁺ είναι οι υποδοχείς του ιού
- **Ο HIV προσβάλλει το ανοσολογικό σύστημα και τον εγκέφαλο,** γιατί εκεί υπάρχουν τα CD4⁺ κυρίως επί των T-helper
- Άλλα κύτταρα με CD4⁺ περιλαμβάνουν τα:
 - Μακροφάγα
 - Μονοκύτταρα
 - Δενδριτικά κύτταρα
 - Μικρογλοιακά κύτταρα
 - Κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου

Τι συμβαίνει με τα CD4 ύστερα από τη μόλυνση;

- Τα μολυσμένα με τον ιό CD4 είτε πεθαίνουν, είτε αδρανοποιούνται.

Τι συμβαίνει με τα CD4 ύστερα από τη μόλυνση;

1. Μερικά μολυσμένα CD4 γίνονται **εργοστάσια** του ιού και πεθαίνουν από τη μεγάλη παραγωγή
 - Ο HIV που παράγεται από μία γραμμή κυττάρων συνεχίζει να μολύνει και σκοτώνει άλλα κύτταρα
 - Σε μη αντιμετωπιζόμενη λοίμωξη, εκατομμύρια ιοί παράγονται και εκατομμύρια CD4 καταστρέφονται ημερησίως

Τι συμβαίνει με τα CD4 ύστερα από τη μόλυνση;

2. Μερικά μολυσμένα CD4 δεν παράγουν HIV αμέσως
 - Παραμένουν σε **κατάσταση ηρεμίας** και κρατούν κρυμμένο στο DNA τον ιό για πολλά χρόνια
 - Μετά από χρόνια ενεργοποιούνται και αρχίζουν να παράγουν περισσότερο HIV
- Αυτός είναι ο κύριος λόγος που δεν είναι ακόμα εφικτό να απαλειφθεί ο ιός από το σώμα

CD4 Τ-λεμφοκύτταρα

- Στο προχωρημένο AIDS, τα CD4 είναι συνήθως <200 κύτταρα/μL (έως και 0).
 - (φ.τ.: 500-1.200 CD4 Τ κύτταρα/ μL αίματος)

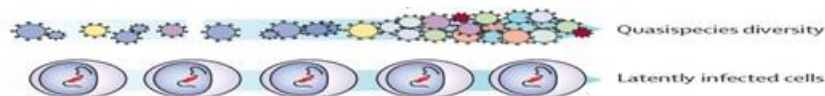
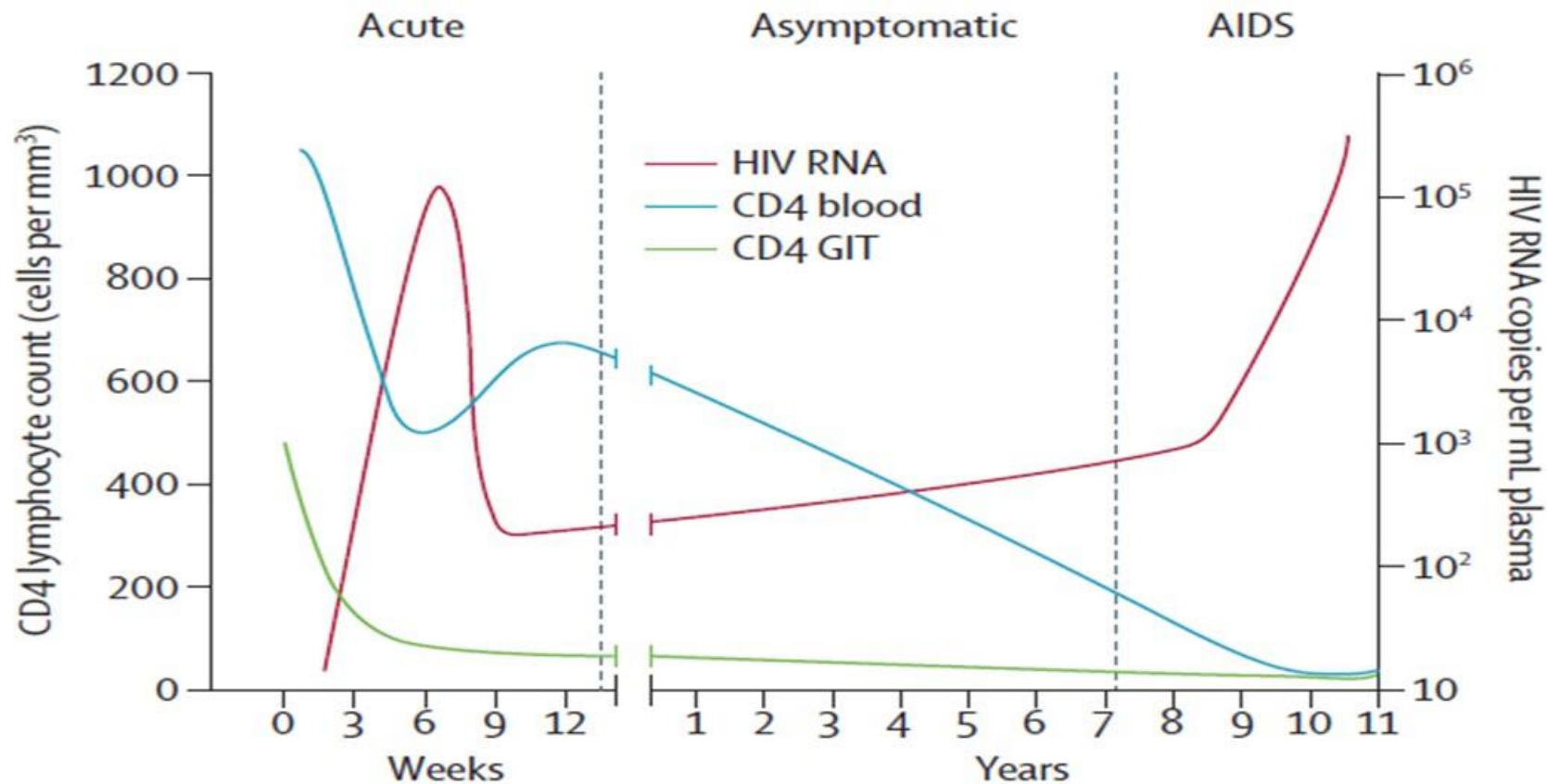
ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΑΡΑΛΛΑΓΗ ΤΟΥ HIV

- Η ανάστροφη τρανσκριπτάση του HIV είναι πολύ επιρρεπής σε λάθη.
- Δεν υπάρχουν δύο απομονωμένοι ιοί HIV πανομοιότυποι...

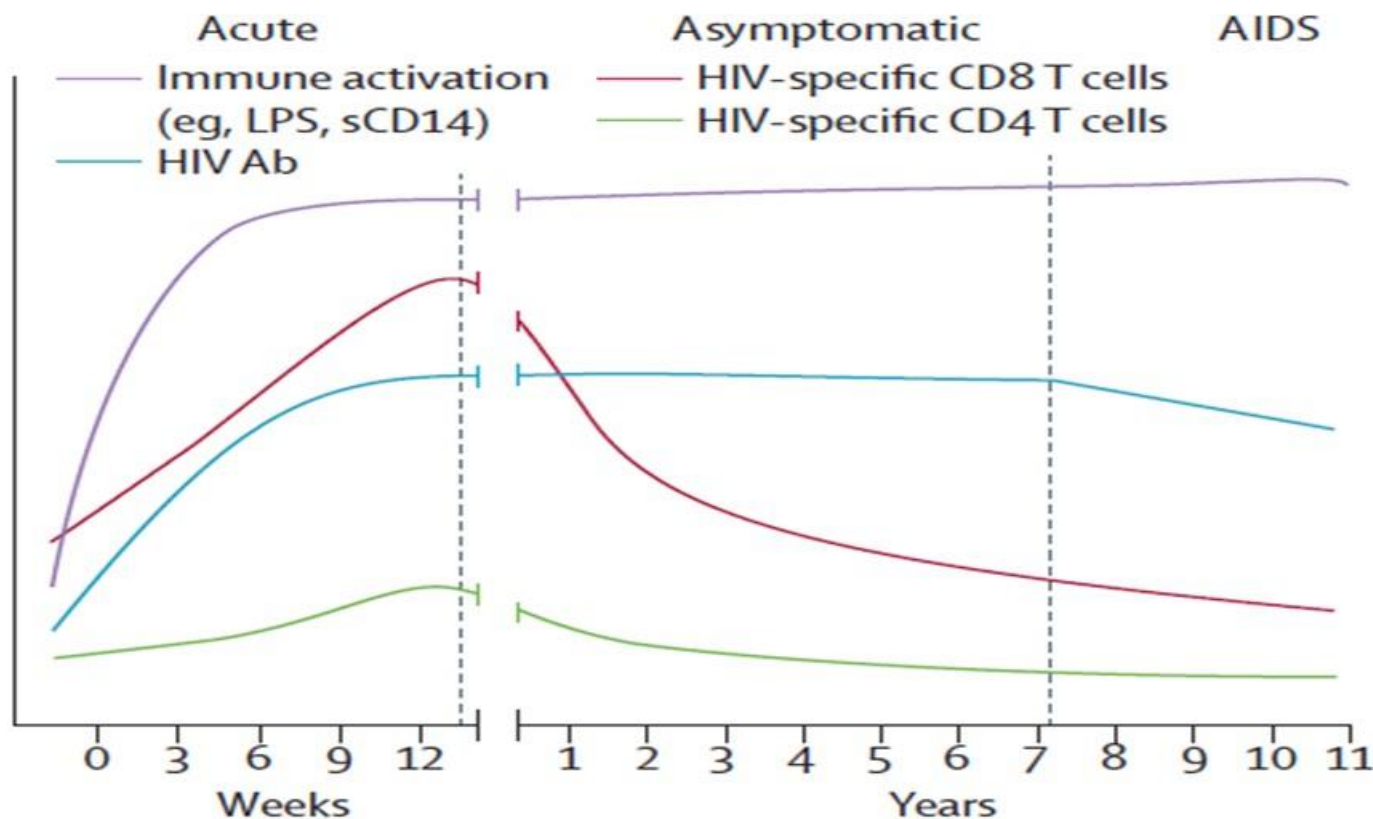
ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΑΡΑΛΛΑΓΗ ΤΟΥ HIV

- Τα anti-HIV που δημιουργούνται λίγο μετά τη λοίμωξη είναι αποτελεσματικά στο να εμποδίσουν περαιτέρω λοίμωξη των κυττάρων από τον HIV.
- **ΑΛΛΑ**, εντός 4-5 εβδομάδων, εμφανίζεται ένας μεταλλαγμένος πληθυσμός του ιού που δεν δεσμεύεται από το αρχικό αντίσωμα.

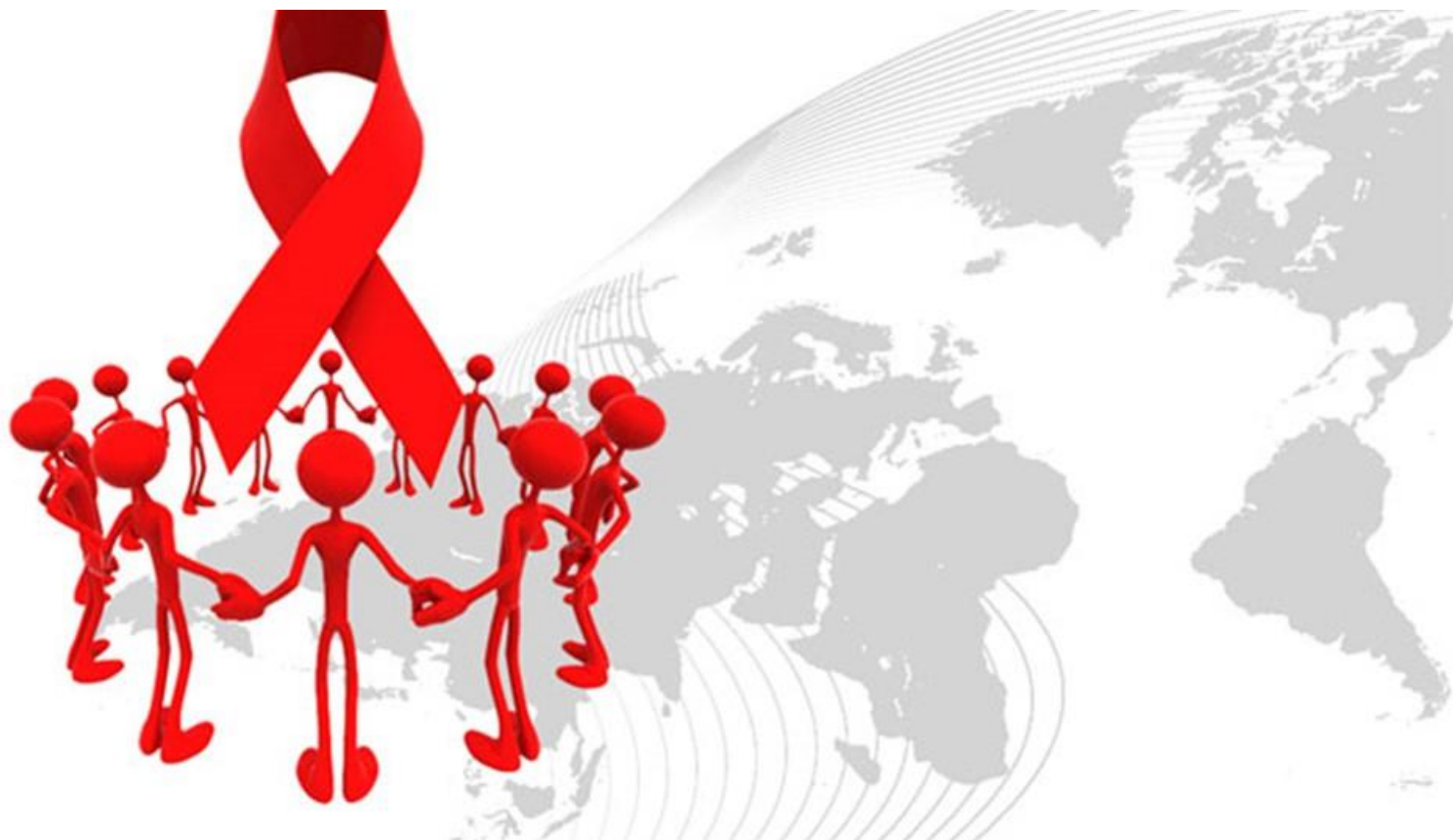
Σε μη θεραπευμένη HIV λοίμωξη, τα CD4 κύτταρα χάνονται σταδιακά στο αίμα, αλλά τα CD4 T κύτταρα στο γαστρεντερικό σωλήνα εξαντλούνται γρήγορα νωρίς



Η οξεία ανταπόκριση στη λοίμωξη HIV περιλαμβάνει δραματική αύξηση των δεικτών ανοσολογικής ενεργοποίησης και παραγωγή μη εξουδετερωτικών αντισωμάτων και κυττάρων CD4 και CD8, ειδικών για τον HIV, που σχετίζονται χρονικά με μείωση του HIV RNA στο αίμα



ΔΙΑΓΝΩΣΗ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗ

Tests για τη **ΔΙΑΓΝΩΣΗ** ΤΗΣ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

1. SCREENING
2. ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΤΙΚΑ

Tests για την **ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ** ΤΗΣ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

1. ΙΙΚΟ ΦΟΡΤΙΟ ΜΕ ΠΟΣΟΤΙΚΗ PCR
2. ΑΡΙΘΜΟΣ CD4+

Tests για τις **ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ** ΤΗΣ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

- TBC
- HBV
- HCV
- ΤΟΧΟΠΛΑΣΜΑ, κλπ

Tests για τη ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

SCREENING	ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΤΙΚΑ
1) ELISA	1) Western Blotting (WB)
2)ΤΑΧΕΙΕΣ δοκιμασίες	2) Tests ενίσχυσης του νουκλεϊκού οξέος (NAT, PCR)
	3) Απομόνωση του ιού μόνο για ερευνητικούς σκοπούς

Tests για τη ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

SCREENING	ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΤΙΚΑ
<p>1) ELISA</p> <p>2) ΤΑΧΕΙΕΣ δοκιμασίες</p>	<p>1) Western Blotting (WB)</p> <p>2) Tests ενίσχυσης του νουκλεϊκού οξέος (NAT, PCR)</p> <p>3) Απομόνωση του ιού μόνο για ερευνητικούς σκοπούς</p>

Tests για τη ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

SCREENING

1) ELISA

Συνδυασμένες ανοσολογικές εξετάσεις Ag-Ab για ανίχνευση Abs HIV-1 & HIV-2 και του p24

Ag για τον HIV-1 (Combo-Elisa)

RULE OUT test

2) ΤΑΧΕΙΕΣ δοκιμασίες

ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΤΙΚΑ

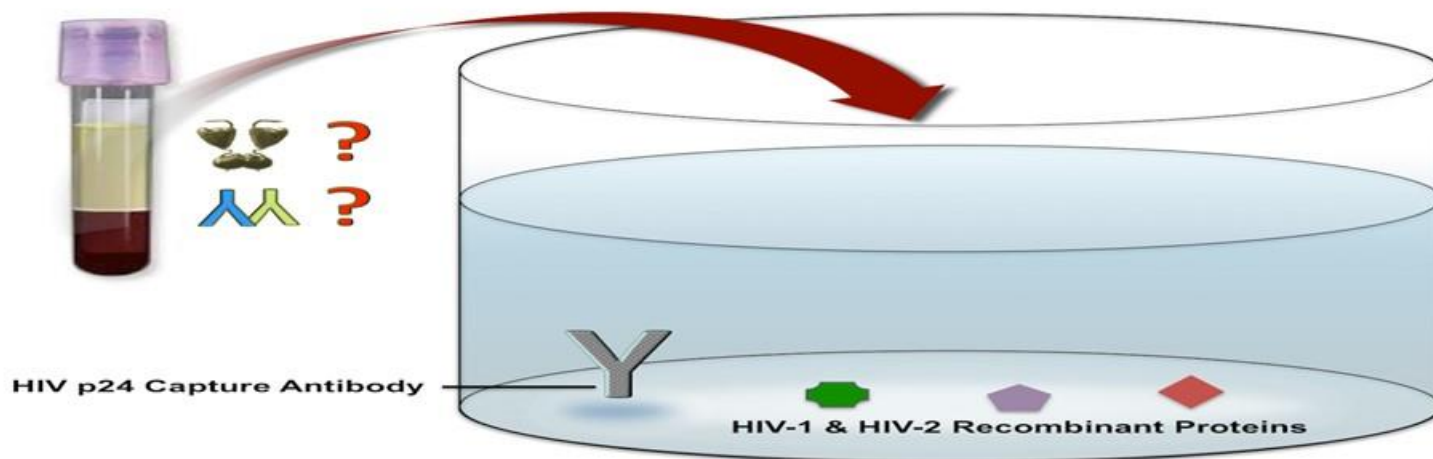
1) Western Blotting (WB)

2) Tests ενίσχυσης του νουκλεϊκού οξέος (NAT, PCR)

3) Απομόνωση του ιού μόνο για ερευνητικούς σκοπούς

ELISA ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ - ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ 4^{ΗΣ} ΓΕΝΙΑΣ

- Ταυτόχρονη ανίχνευση Ag & Ab (IgG & IgM)
- Ταυτόχρονη ανίχνευση αντισωμάτων έναντι **HIV-1 & HIV-2**
- Ανίχνευση **αντιγόνου p24** από την **16^η ημέρα** από τη μόλυνση
- Παρουσιάζουν **μικρότερη περίοδο παραθύρου** (περίπου 14 ημέρες) από τις προηγούμενης γενιάς Elisa
- **Ευαισθησία που προσεγγίζει το 100% και ειδικότητα από 99,69%-99,93%**



Tests για τη ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

SCREENING

1) ELISA

2) ΤΑΧΕΙΕΣ δοκιμασίες

ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΤΙΚΑ

1) Western Blotting (WB)

Θετική, εάν ≥ 2 ταινίες είναι παρούσες: gp 120/160, gp 41, p24. (Αρνητική καμία, Ενδιάμεση >1 , χωρίς να πληρούνται τα κριτήρια για θετικότητα)

2) Tests ενίσχυσης του νουκλεϊκού οξέος (NAT, PCR) για screening

αιμοδοτών, παρακολούθηση θεραπείας και διάγνωση οξείας HIV-1 λοίμωξης

3) Απομόνωση του ιού μόνο για ερευνητικούς σκοπούς

ΤΑΧΕΙΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ για HIV

- **Ποιοτικές** δοκιμασίες (*ανοσοχρωματογραφική* τεχνική) για ανίχνευση **αντισωμάτων** στον HIV
 - Μεγαλύτερη περίοδος παραθύρου (3^η εβδ) από τις συμβατικές μεθόδους 4ης γενιάς ELISA
- Οι περισσότερες και για **HIV 1 και HIV 2**

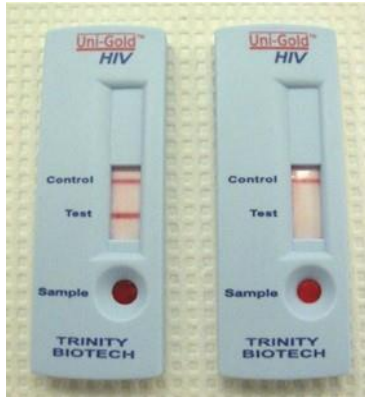
ΤΑΧΕΙΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ για HIV

- Εξ ίσου **αξιόπιστες** με τις EIAs
- Αποτέλεσμα σε 30 min
- **Σωματικά υγρά** για τις ταχείες δοκιμασίες:
 - Ορός, Πλάσμα, Ολικό αίμα (ευαισθησία 99,6%-100% και ειδικότητα 99,90%-100%)
 - Σίελος (ευαισθησία 99.3% και ειδικότητα 99.8%)

TAXEIES ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ για HIV



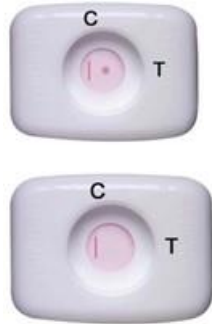
**Uni-Gold
Recombigen**



**Multispot
HIV-1/HIV-2**



**Reveal
G2**



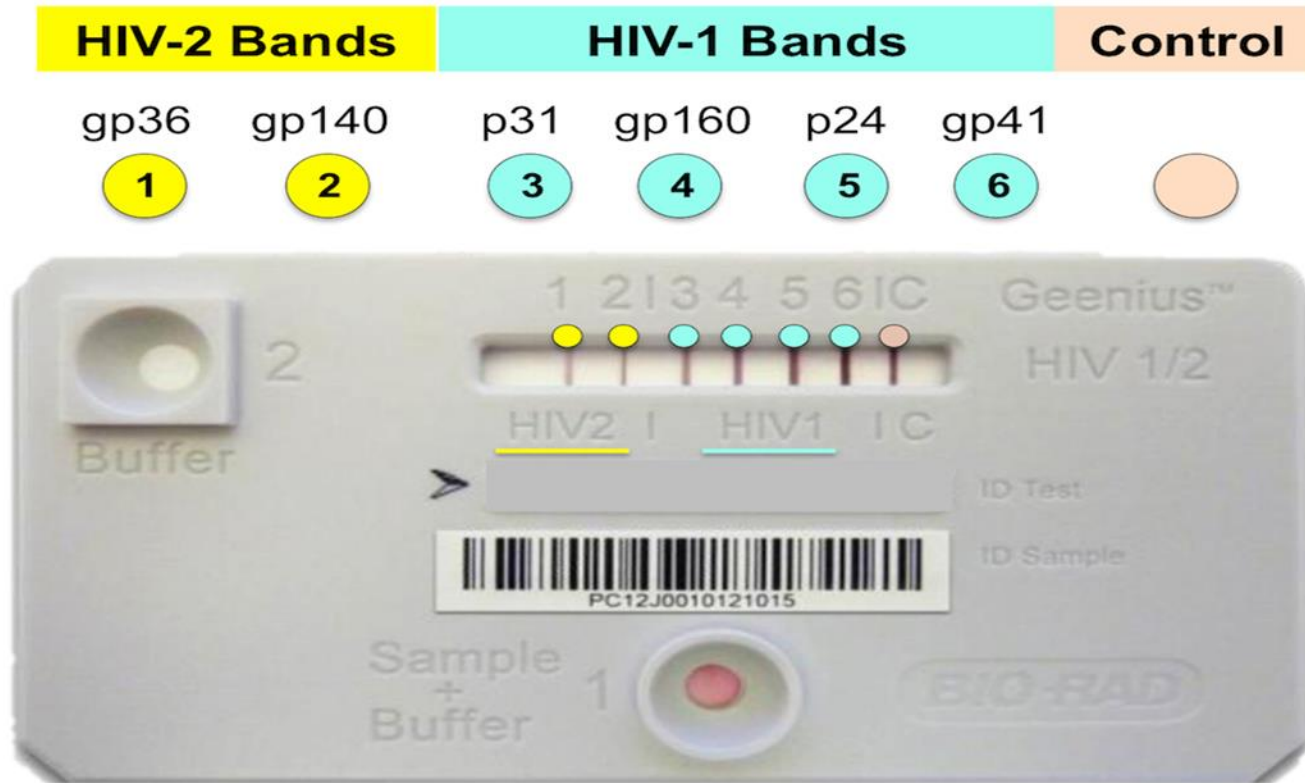
**OraQuick
Advance**



ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ HIV-1, HIV-2 ΛΟΙΜΩΞΗΣ

HIV Differentiation Assays Geenius

HIV-1/HIV-2 Supplemental Assay



ΤΑΧΕΙΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ για HIV

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

- Επαγγελματική έκθεση
- Πριν από τον τοκετό (όταν δεν προϋπάρχει έλεγχος κατά την κύηση)
- Ασθενείς υψηλού κινδύνου, που προσέρχονται στα επείγοντα με άγνωστο «HIV status»

Αποτελέσματα με ταχείες διαγνωστικές μεθόδους

- Σε Θετικό αποτέλεσμα → Επιβεβαίωση με WB
- Σε αμφίβολο ή αρνητικό αποτέλεσμα → Επανάληψη σε 4 εβδομάδες

Tests για τη ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

SCREENING

- 1) ELISA
- 2) ΤΑΧΕΙΕΣ δοκιμασίες

ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΤΙΚΑ

1) Western Blotting (WB)

Θετική, εάν ≥ 2 ταινίες είναι παρούσες: gp 120/160, gp 41, p24

(Αρνητική καμία, Ενδιάμεση >1 , χωρίς να πληρούνται τα κριτήρια για θετικότητα)

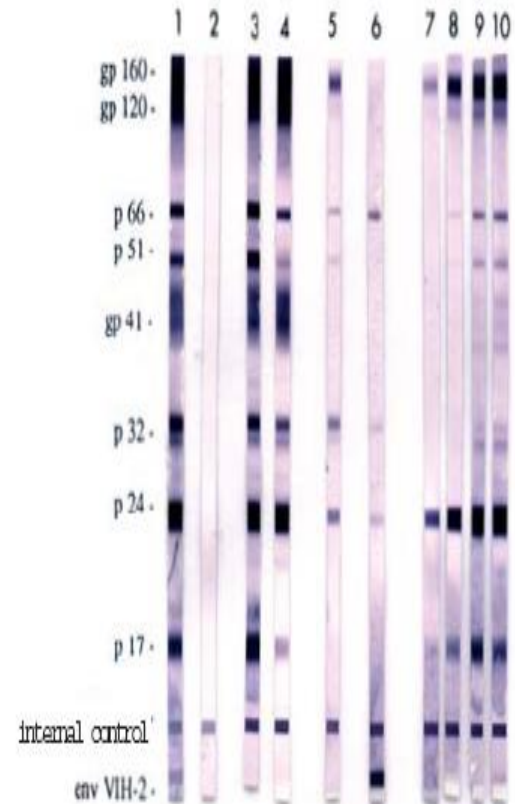
2) Tests ενίσχυσης του νουκλεϊκού οξέος (NAT, PCR) για screening αιμοδοτών, παρακολούθηση θεραπείας και διάγνωση οξείας HIV-1 λοίμωξης

3) Απομόνωση του ιού μόνο για ερευνητικούς σκοπούς

Ερμηνεία Western blot

Για να θεωρηθεί ένα δείγμα θετικό για **HIV1**

- Θετική αντίδραση σε **≥2** από τα **p24**, **gp41**, **gp120/160** του HIV



Για να θεωρηθεί ένα δείγμα θετικό για **HIV2**

- Θετική αντίδραση εφόσον υπάρχουν αντισώματα έναντι **μιας πρωτεΐνης του πυρήνα (p26)** και **μιας γλυκοπρωτεΐνης (gp36, ή gp105, ή gp140)**

Εργαστηριακή διάγνωση ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΟΡΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ

- Οι περισσότεροι άνθρωποι που μολύνονται με HIV αναπτύσσουν αντισώματα (κάνουν ορομετατροπή) μέσα σε 3-12 εβδομάδες
- Η διάγνωση της πρώιμης HIV λοίμωξης πριν συμβεί η ορομετατροπή γίνεται με τη μέτρηση:
 1. **HIV RNA με PCR** (Polymerase Chain Reaction)
 2. **αντιγόνου p24**

Tests για τη ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

SCREENING

- 1) ELISA
- 2) ΤΑΧΕΙΕΣ δοκιμασίες

ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΤΙΚΑ

1) Western Blotting (WB)

2) Tests ενίσχυσης του νουκλεϊκού οξέος (NAT, PCR)

για:

- screening αιμοδοτών
- παρακολούθηση θεραπείας
- διάγνωση οξείας HIV-1 λοίμωξης

3) Απομόνωση του ιού μόνο για ερευνητικούς σκοπούς

ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

- Οι μέθοδοι ανίχνευσης του **HIV-RNA** διαγιγνώσκουν την HIV λοίμωξη 7 ημέρες πριν από τη δοκιμασία ανίχνευσης του αντιγόνου
 - Παρουσιάζουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα
 - Είναι ακριβότερες από τις συμβατικές μεθόδους διάγνωσης

ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

- Κυριότερες τεχνικές άμεσης ανίχνευσης νουκλεϊνικού οξέος (**DNA-RNA**):
 - αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (**PCR**)
 - αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης ανάστροφης μεταγραφάσης (**reverse transcription-PCR**)
 - τεχνική ενισχυμένου σήματος διακλαδιζόμενου DNA (**branched DNA-bDNA**)
 - τεχνική άμεσου πολλαπλασιασμού του νουκλεϊνικού οξέος-στόχου (Nucleic acid sequence based amplification (**NASBA**))

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ

- Σε επανειλημμένως αμφίβολο WB επιβεβαιωτικό αποτέλεσμα
- Έγκαιρη διάγνωση σε νεογνό με οροθετική μητέρα
- Στους αιμοδότες, για την ασφάλεια του αίματος και των παραγώγων του

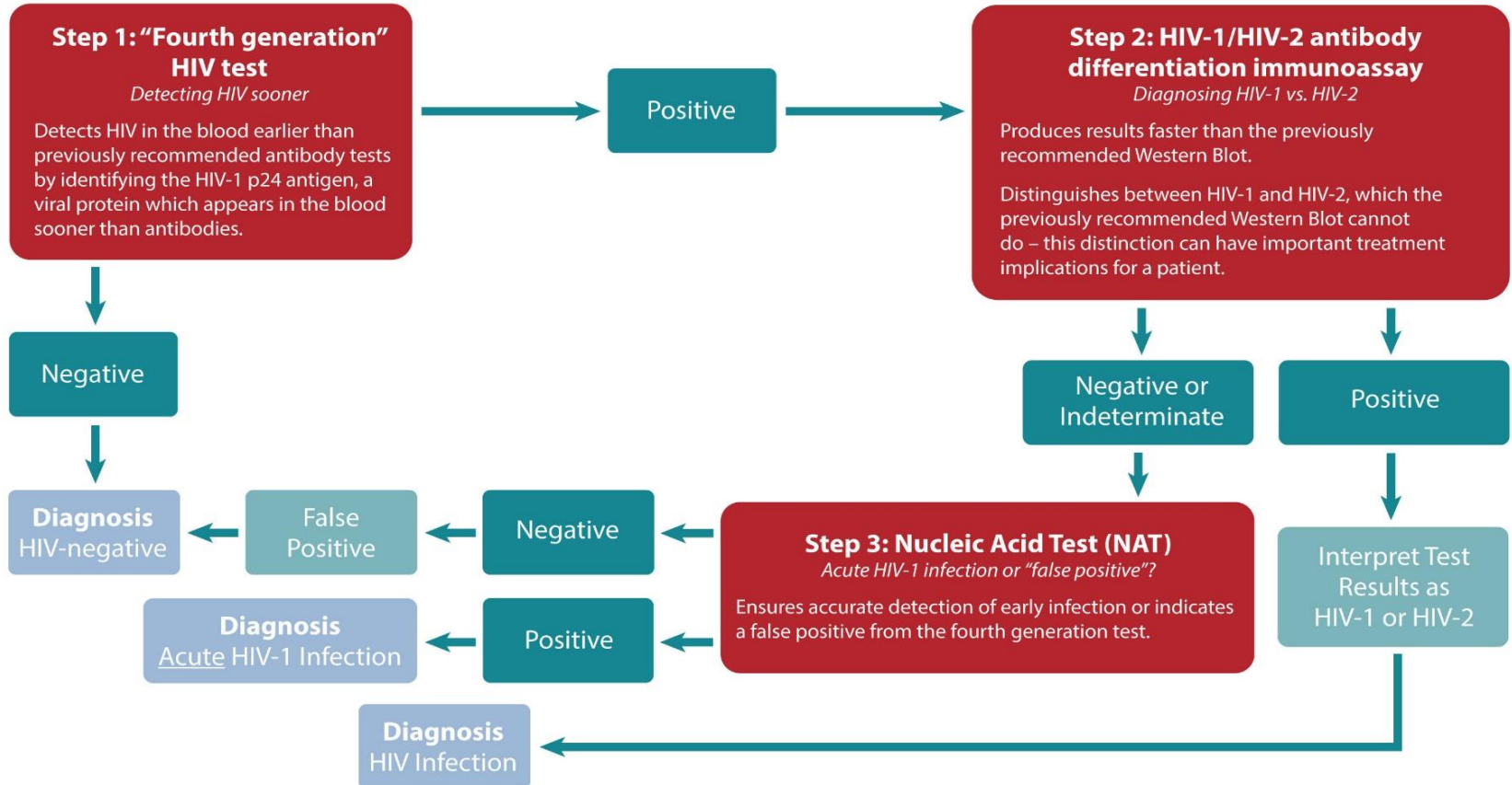
- Ο μοριακός έλεγχος δεν ενδείκνυται ως αρχική εξέταση για την ανίχνευση της HIV λοίμωξης, λόγω του υψηλού κόστους

New CDC Recommendations for HIV Testing in Laboratories

A step-by-step account of the approach

CDC's new recommendations for HIV testing in laboratories capitalize on the latest available technologies to help diagnose HIV infections earlier – as much as 3-4 weeks sooner than the previous testing approach. Early diagnosis is critical since many new infections are transmitted by people in the earliest (“acute”) stage of infection.

By putting the latest testing technology to work in laboratories across the United States, we can help address a critical gap in the nation's HIV prevention efforts.



This graphic is designed to illustrate key concepts of the new testing approach in laboratories. For more detail, please see the full guidelines here: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/HIVtestingAlgorithmRecommendation-Final.pdf>.



U.S. Department of Health and Human Services
Centers for Disease Control and Prevention

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗ

Tests για τη **ΔΙΑΓΝΩΣΗ** ΤΗΣ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

1. SCREENING
2. ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΤΙΚΑ

Tests για την **ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ** ΤΗΣ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

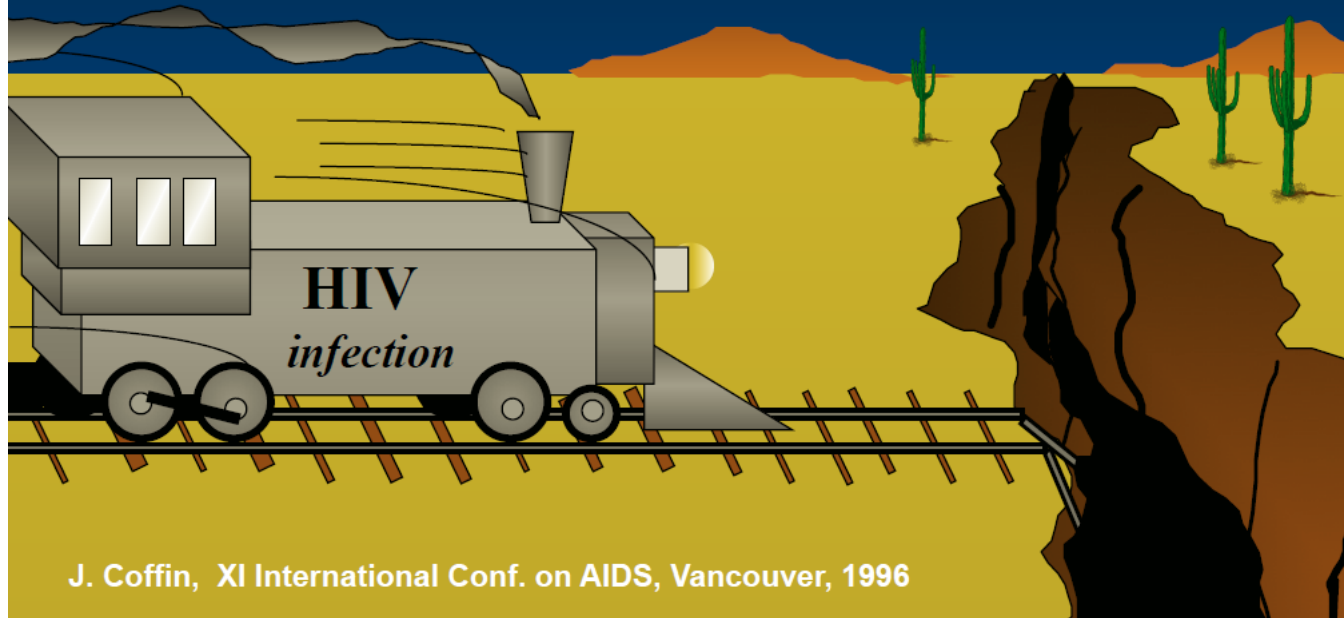
1. ΙΙΚΟ ΦΟΡΤΙΟ ΜΕ ΠΟΣΟΤΙΚΗ PCR
2. ΑΡΙΘΜΟΣ CD4+

Tests για τις **ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ** ΤΗΣ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

HIV Terminology

Viral Load = Speed of the train

CD4 count = Distance from cliff



J. Coffin, XI International Conf. on AIDS, Vancouver, 1996

Tests για την ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ της HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

ΜΕΤΡΗΣΗ ΙΪΚΟΥ ΦΟΡΤΙΟΥ

- **Ποσοτική** μοριακή δοκιμασία

Χρησιμοποιείται για:

1. Διαγνωστικούς λόγους

- Όταν οι ορολογικές δοκιμασίες δεν βοηθούν
- Η Western blot είναι απροσδιόριστη, π.χ. σε οξεία λοίμωξη, νεογνά
- Έγκαιρη διάγνωση μετά από επαγγελματική ή σεξουαλική έκθεση

2. Πορεία & θεραπεία νόσου

- Πρόβλεψη εξέλιξης νόσου
- Πότε θα αρχίσει ART
- Παρακολουθεί την απάντηση στην ART

Μέτρηση των CD4 Τ-λεμφοκυττάρων

Για:

- Καθορισμό κλινικής πρόγνωσης
- Κριτήρια ART
- Παρακολούθηση ART



Άλλες εξετάσεις που πρέπει να γίνουν

- Πλήρης γενική αίματος (για αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία)
- Ακτινογραφία θώρακος
- Ηπατικές δοκιμασίες
- Mantoux
- MRI
- Ειδικές καλλιέργειες και ορολογικές εξετάσεις για λοιμώξεις
- Κυτταρολογικές pap /6 μήνες

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΟΨΙΑ

- Συμπεριφορά υψηλού κινδύνου
 - Χρήστες ΙV ουσιών
 - Ομο- αμφι- φυλόφιλοι
 - Πολυμεταγγιζόμενοι
 - Οι σύντροφοι των ανωτέρω
- Χαμηλότερος κίνδυνος
 - Εκδιδόμενες γυναίκες
 - Ετεροφυλόφιλοι με πολλούς συντρόφους και μη χρήση προφυλακτικού το τελευταίο 6μηνο

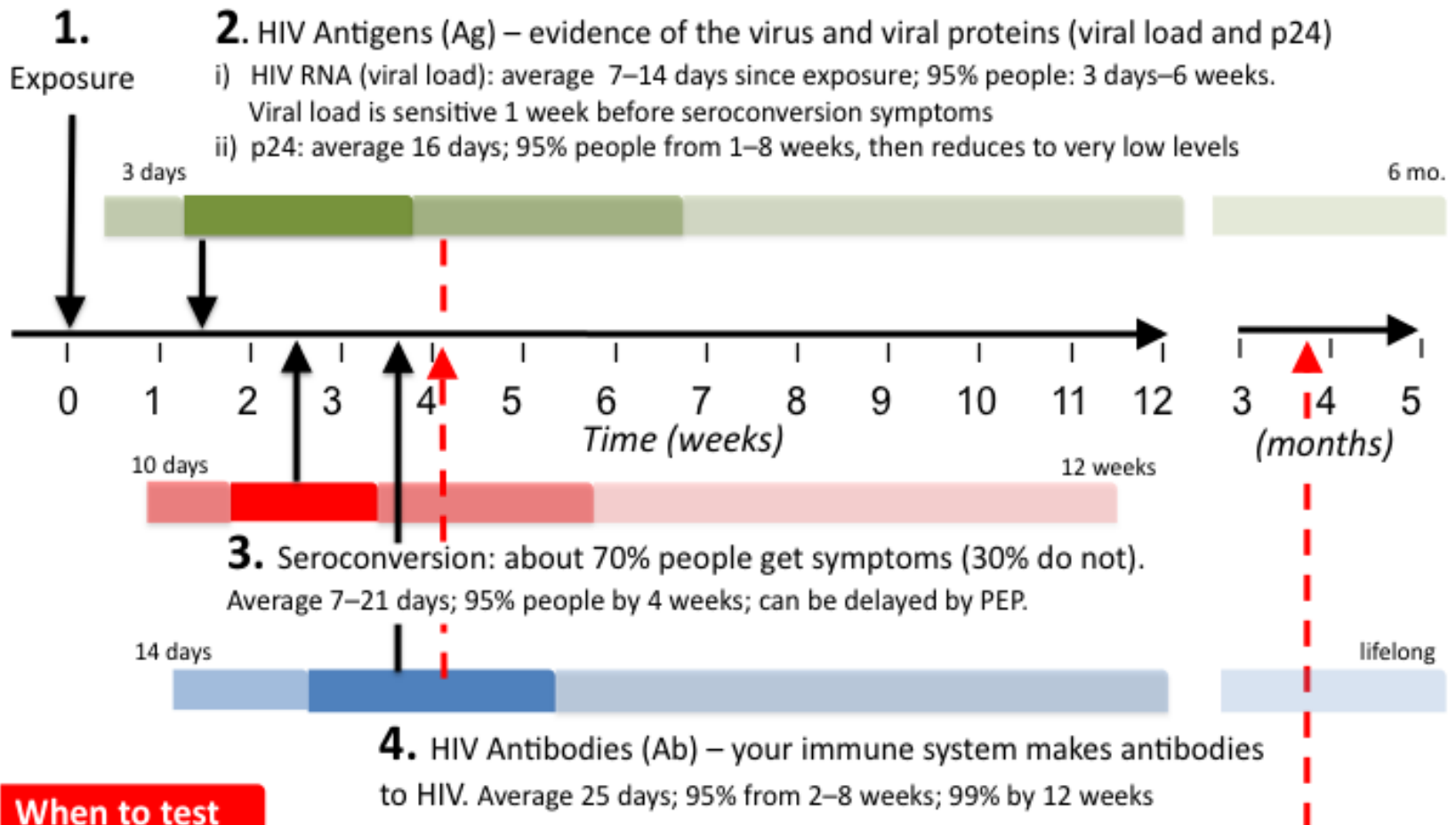
ΔΙΑΓΝΩΣΗ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

ΥΠΟΠΤΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Λοιμώξεις και νεοπλασμάτα σχετιζόμενα με AIDS
- Γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, ανεξήγητη άνοια, άσηπτη μηνιγγίτιδα, περιφερική νευροπάθεια
- Ανεξήγητο εμμένον εμπύρετο, διάρροια και απώλεια βάρους
- Χρόνιος απλός έρπητας, έρπης ζωστήρ >2 νευροτόμια
- Μυκητίαση στόματος, τριχωτή λευκοπλακία
- Ανεξήγητες «πενίες» (αναιμία, λευκοπενία, λεμφοπενία, θρομβοπενία)
- Πρωτογενής λοίμωξη

Time from HIV sexual exposure until HIV can be detected

NOTE: Times are approximate and average. A small percentage of people generate responses earlier or later, shown by lighter bars.



Viral load tests *can* detect HIV one week before symptoms, but are not used routinely.

4th generation (Ab/Ag) HIV tests detect 95% of infections within 4 weeks. UK guidelines recommend testing at 4 weeks. Confirm with a second test after three months later as 5% of people take longer.

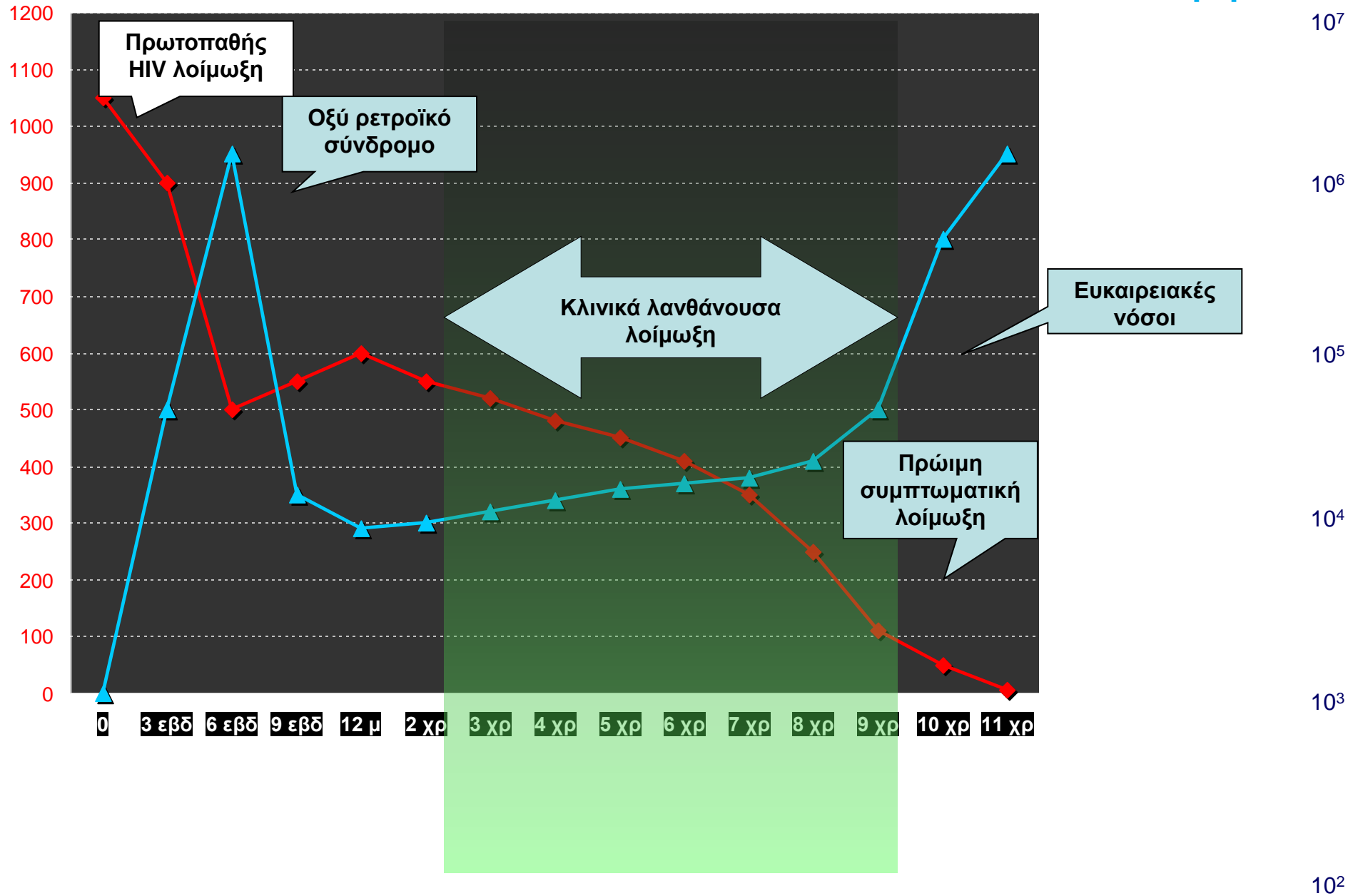
Confirm a negative result with a second test three months after your first test.

HIV 'H AIDS ;



CD4 κύτταρα

▲ Ιικό φορτίο



Εξέλιξη λοίμωξης με HIV (χωρίς θεραπεία)

HIV NATURAL HISTORY

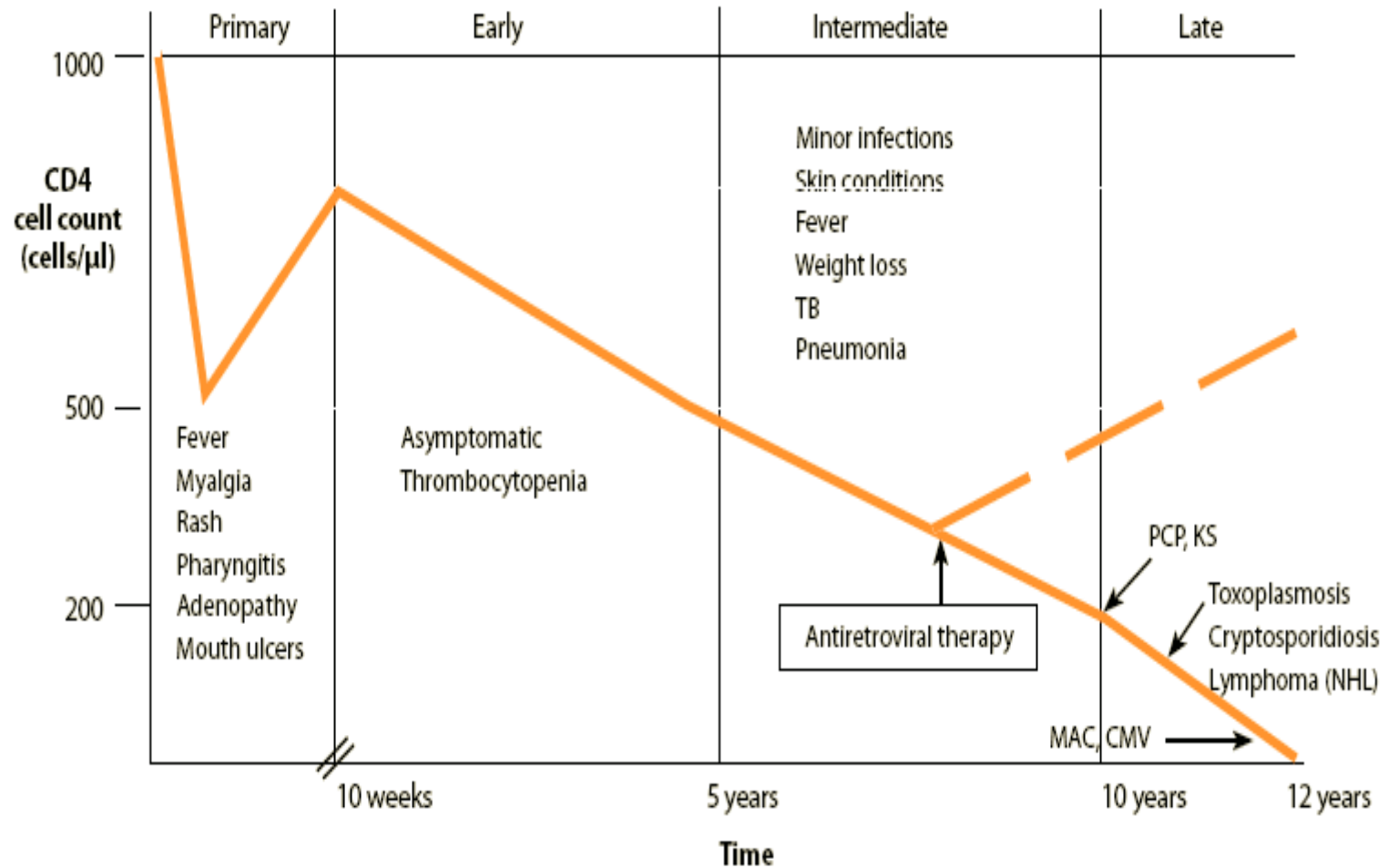


FIGURE 1.1 The various stages of HIV infection depicting the development of different opportunistic infections with advanced immunodeficiency and the impact of antiretroviral therapy on CD4 cell count recovery.

Στάδια ασθένειας κατά ΠΟΥ, 2007

(χρησιμοποιείται στις αναπτυσσόμενες χώρες)

- Πρώιμη HIV λοίμωξη : ασυμπτωματική ή οξύ ρετροϊκό σύνδρομο
- Στάδιο I : ασυμπτωματική HIV λοίμωξη με αριθμό CD4 > 500/μl.
Πιθανή γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια
- Στάδιο II: ήπια συμπτώματα που μπορεί να περιλαμβάνουν χαμηλής βαρύτητας βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού. Αριθμός *CD4* < 500/μl
- Στάδιο III: Προχωρημένα συμπτώματα πχ ανεξήγητη χρόνια διάρροια για >1 μήνα, σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής TB και αριθμό *CD4* < 350/μl
- Στάδιο IV ή AIDS : σοβαρά συμπτώματα πχ τοξοπλάσμωση εγκεφάλου, καντιντίαση οισοφάγου, τραχείας, βρόγχων ή πνευμόνων και σάρκωμα Kaposi. Αριθμός *CD4* < 200/μl

Ταξινόμηση κατά CDC (Κέντρο ελέγχου Νοσημάτων) ΗΠΑ, 2008 (χρησιμοποιείται στις αναπτυγμένες χώρες)

2014 CDC Case Definition for HIV Infection Among Adolescents and Adults			
Stage	CD4 Count	CD4 %*	Clinical Evidence
Stage 0	Early HIV Infection		
Stage 1	≥500 cells/mm ³	≥26	No AIDS-defining condition
Stage 2	200-499 cells/mm ³	14-25	No AIDS-defining condition
Stage 3	<200 cells/mm ³	<14	<i>or</i> Documentation of AIDS-defining condition
Stage unknown	No data	No data	<i>and</i> No information on presence of AIDS-defining conditions
*Use CD4 percentage only if no data available for CD4 count			

Source: Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014. MMWR Recomm Rep. 2014;63(RR-03):1-1

Φυσική ιστορία λοίμωξης από ιό HIV

1

ΠΡΩΤΟΛΟΙΜΩΞΗ: Οξύ ρετροϊκό σύνδρομο

Συμπτώματα μη ειδικά, διάρκειας συνήθως < 2 εβδ.

- Πυρετός
- Λεμφαδενοπάθεια
- Φαρυγγίτιδα
- Εξάνθημα
- Μυαλγία ή αρθραλγία
- Διάρροια
- Κεφαλαλγία
- Ναυτία και έμετοι
- Ηπατοσπληνομεγαλία
- Απώλεια βάρους
- Ενάνθημα, στοματικά έλκη
- Νευρολογικά συμπτώματα

1

Φυσική ιστορία λοίμωξης από ιό HIV

ΠΡΩΤΟΛΟΙΜΩΞΗ : ΟΞΥ ΡΕΤΡΟΪΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

- Ορολογικός έλεγχος αρνητικός
- PCR θετική σε υψηλούς τίτλους
- Δδ:
 - Λοιμώδης μονοπυρήνωση
 - Τοξοπλάσμωση
 - Ιογενείς ηπατίτιδες
 - Φαρμακευτικό εξάνθημα
 - Ερυθρά
 - Σύφιλις
 - Ιογενείς λοιμώξεις

ΠΡΩΤΟΛΟΙΜΩΞΗ : ΟΞΥ ΡΕΤΡΟΪΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

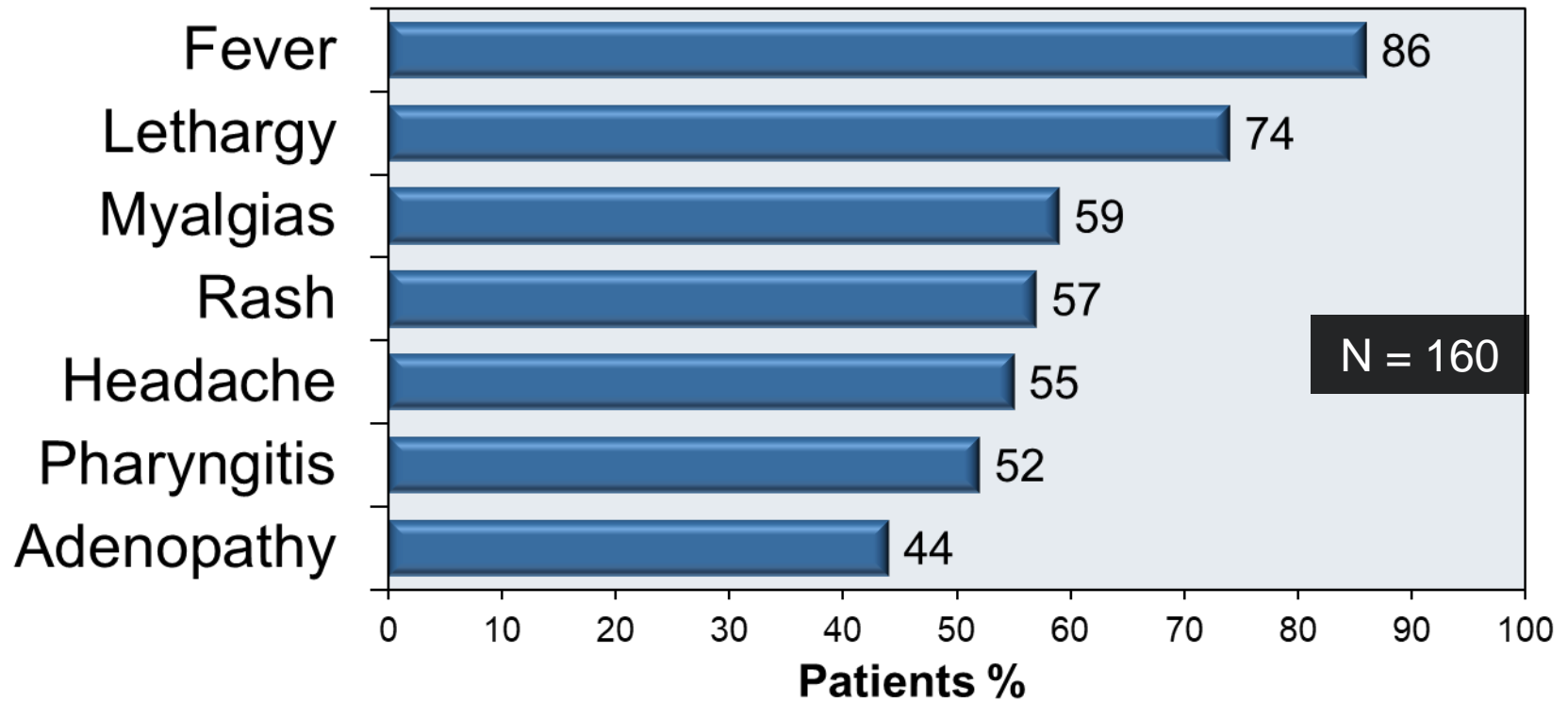
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Anti-HIV EIA/p24
- HIV-RNA
- Western blot (p17, p24, p55 // p31, p51, p66 // gp41, gp120, gp160)

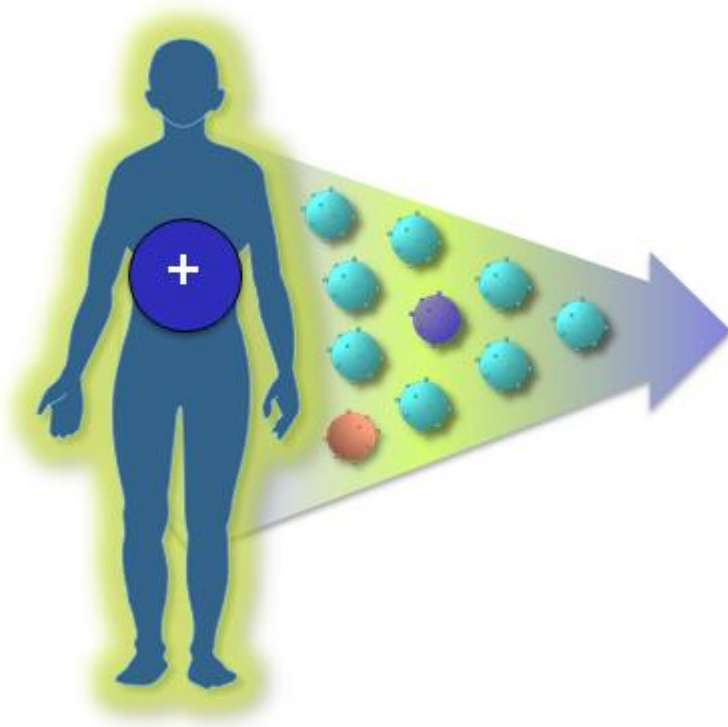
ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΝΟΣΟΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ 4^{ης} γενιάς με τα RAPID TESTS

ELISA 4 ^{ης} γενιάς	RAPID TESTS
Ταυτόχρονη ανίχνευση IgG και IgM αντισωμάτων, καθώς και του αντιγόνου HIV p24 Περίοδος παραθύρου = ~ 3 βδομάδες	Ανιχνεύουν αντισώματα έναντι του HIV-1/2 και όχι αντιγόνα => <i>μεγαλύτερες περίοδοι «παραθύρου»</i>
Ευαισθησία 100% Ειδικότητα 99,7 -99,9%	Ευαισθησία 99,3 -100 % Ειδικότητα 99,7 -99,9%
Ανίχνευση και των δύο τύπων του ιού HIV-1/2	Ανοσοχρωματογραφικές τεχνικές Αποτέλεσμα σε 30 λεπτά Δύναται να χρησιμοποιηθούν σε επείγουσες καταστάσεις

Clinical Manifestations of Acute HIV Infection



Acute (Primary) HIV: High Transmission Risk



- Unaware of HIV status
- High “viral load”
- Low titers of neutralizing antibodies

Homogeneity of transmission-capable HIV

Φυσική ιστορία λοίμωξης από ιό HIV

2

ΧΡΟΝΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ - ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΠΕΡΙΟΔΟΣ (PHASE OF CLINICAL LATENCY) (7-10 έτη)

- Συνεχής παραγωγή ιού σε σπλήνα-λεμφαδένες → καταστροφή κυττάρων σε αυτούς τους ιστούς → προοδευτική πτώση CD4+ και αύξηση της ιαιμίας

2

Φυσική ιστορία λοίμωξης από ιό HIV ΧΡΟΝΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ - ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΠΕΡΙΟΔΟΣ (PHASE OF CLINICAL LATENCY) (7-10 έτη)

- Κλινικά συμπτώματα στο τέλος αυτής της περιόδου με την πτώση των CD4 και την αύξηση του ιϊκού φορτίου
- Μπορεί να περιλαμβάνουν:
 - Στοματική ή κολπική καντιντίαση
 - Έρπητα ζωστήρα
 - Τριχωτή λευκοπλακία
 - Πυρετό ή διάρροια που διαρκούν >1 μήνα
 - Βακτηριακή αγγειωμάτωση (Bacillary angiomatosis)

ΧΡΟΝΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ - ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΠΕΡΙΟΔΟΣ

Τριχωτή Λευκοπλακία



Στοματική καντιντίαση



ΧΡΟΝΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ - ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΠΕΡΙΟΔΟΣ

Βακτηριακή αγγειωμάτωση



Έρπης ζωστήρ



Φυσική ιστορία λοίμωξης από ιό HIV

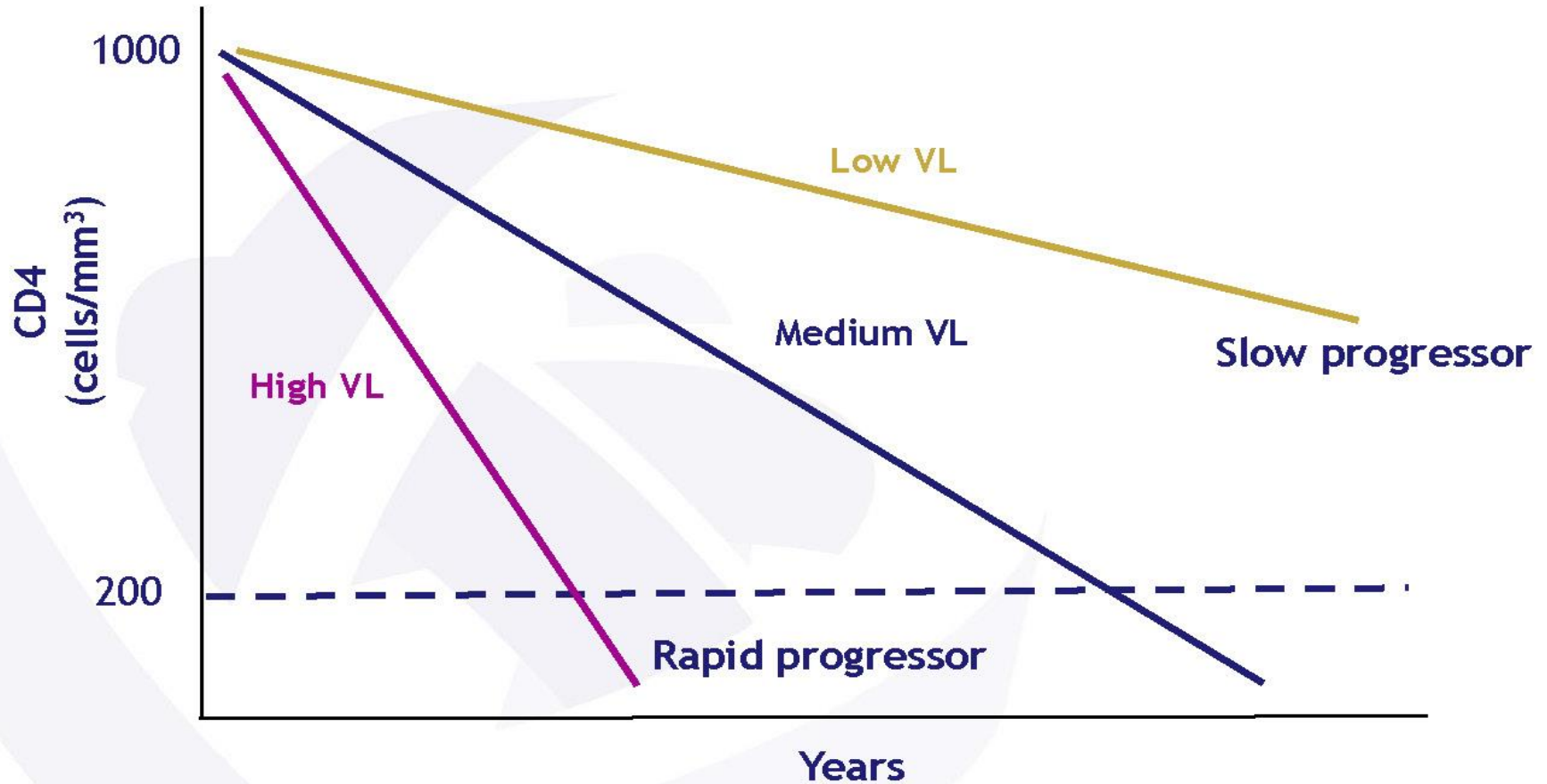
3

AIDS

- Αποδόμηση του ανοσοποιητικού συστήματος → δραματική ↑ ιού στο πλάσμα → σοβαρές κλινικές νόσοι
- Προοδευτική εξέλιξη της λοίμωξης από τη φάση 2
 - Rapid progressors (2-3 έτη) *
 - Long-term non-progressors (>10 έτη) *

* Τροποποιείται από αντιρετροϊκή αγωγή

HIV pathogenesis



VL: viral load

Adapted from:
1. www.aidsctc.org/aidsctc?page=cg-207_progression_risk (accessed July 2012).
2. Egger M *et al.* *Lancet* 2002; **360**(9327):119-29

Φυσική ιστορία λοίμωξης από ιό HIV

3

AIDS

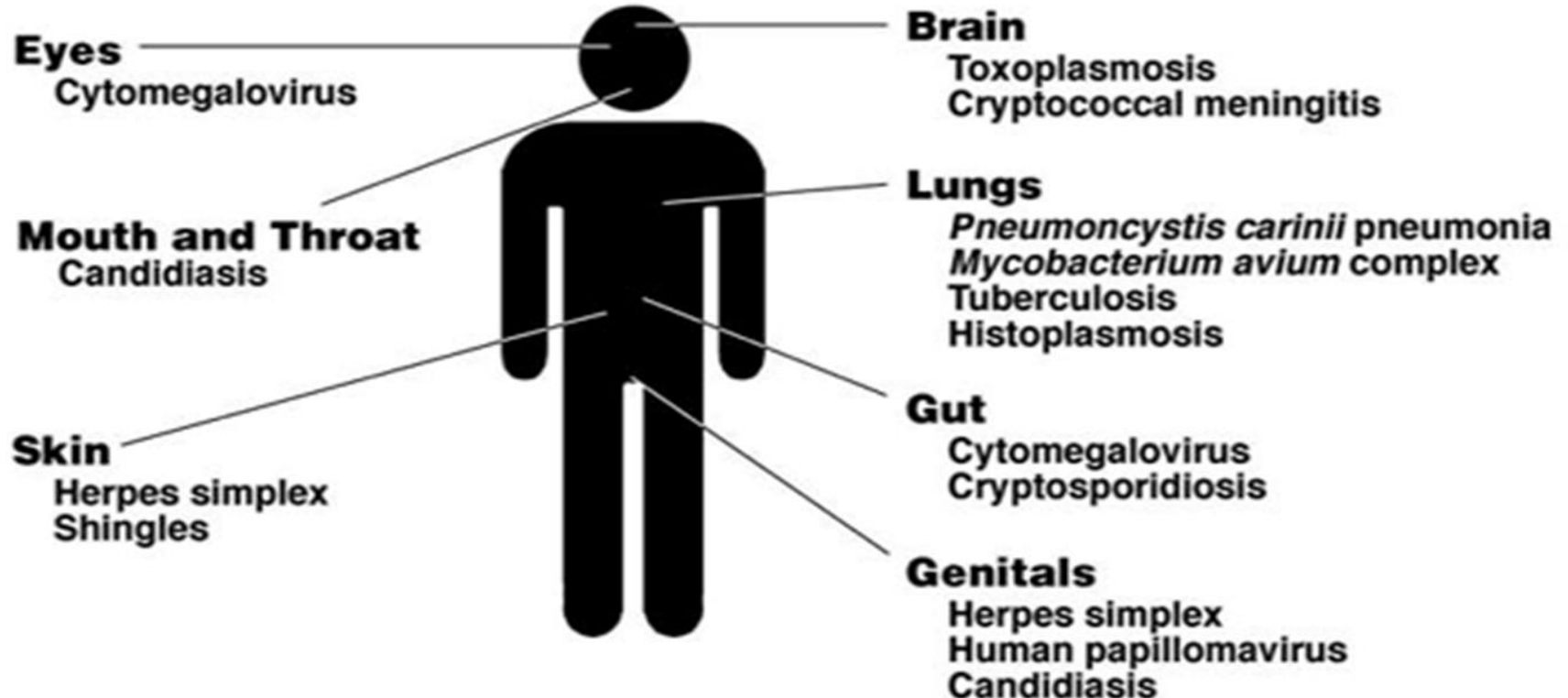
- Παρατεινόμενος πυρετός, κόπωση, διάρροια, απώλεια βάρους, γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια
- Νόσοι ενδεικτικές AIDS (AIDS-defining diseases)
 - Ευκαιριακές λοιμώξεις, δευτεροπαθή νεοπλάσματα, νευρολογική νόσος

ΝΟΣΟΙ ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΕΣ AIDS (AIDS-defining diseases)

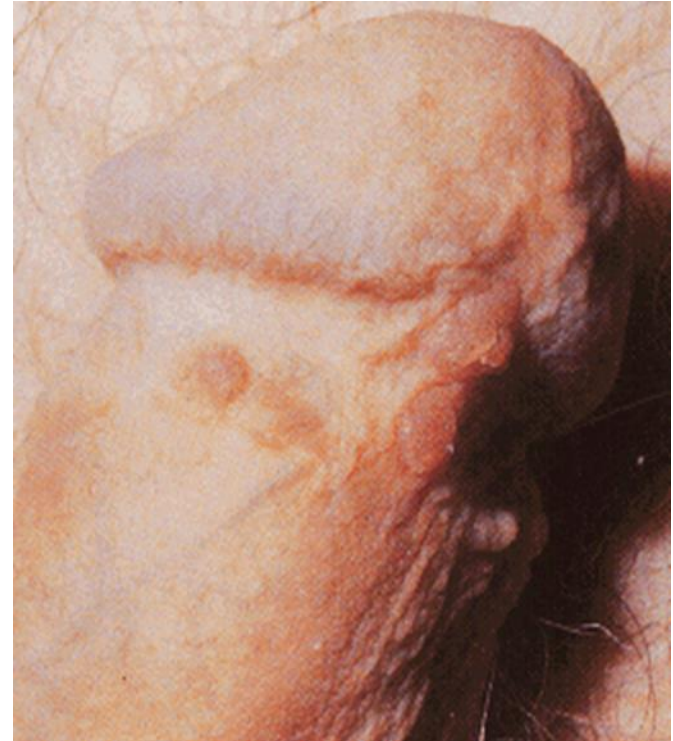
Pathogen or Disease	Disease Description
Protozoa	
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Persistent diarrhea
<i>Toxoplasma gondii</i>	Encephalitis
<i>Isospora belli</i>	Gastroenteritis
Viruses	
Cytomegalovirus	Fever, encephalitis, blindness
Herpes simplex virus	Vesicles of skin and mucous membranes
Varicella-zoster virus	Shingles
Bacteria	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculosis
<i>M. avium-intracellulare</i>	May infect many organs; gastroenteritis and other highly variable symptoms
Fungi	
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Life-threatening pneumonia
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Disseminated infection
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Disseminated, but especially meningitis
<i>C. albicans</i>	Overgrowth on oral and vaginal mucous membranes (category B stage of HIV infection)
<i>C. albicans</i>	Overgrowth in esophagus, lungs (category C stage of HIV infection)
Cancers or Precancerous Conditions	
Kaposi's sarcoma	Cancer of skin and blood vessels (caused by human herpesvirus 8)
Hairy leukoplakia	Whitish patches on mucous membranes; commonly considered precancerous
Cervical dysplasia	Abnormal cervical growth

ΕΥΚΑΙΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ, ανά όργανο, σχετιζόμενες με HIV

Organ-Specific Opportunistic Infections in HIV-Infected Individuals



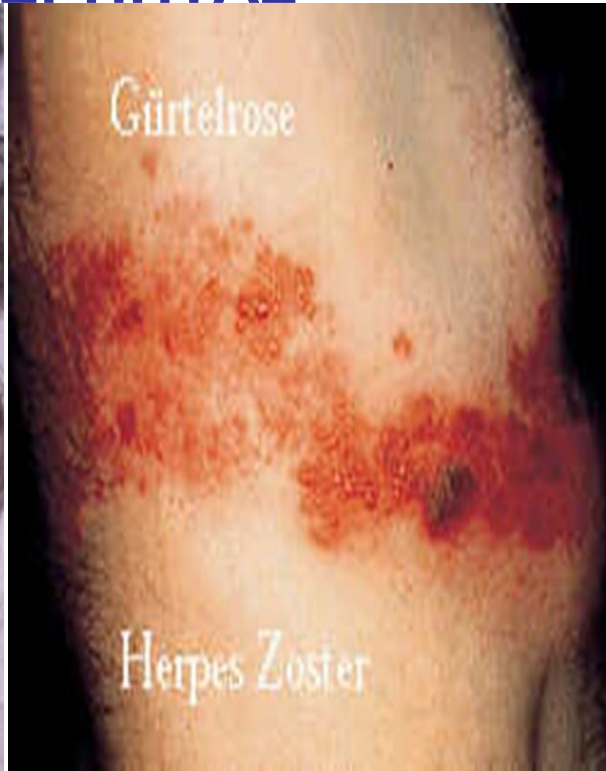
Papilloma Virus



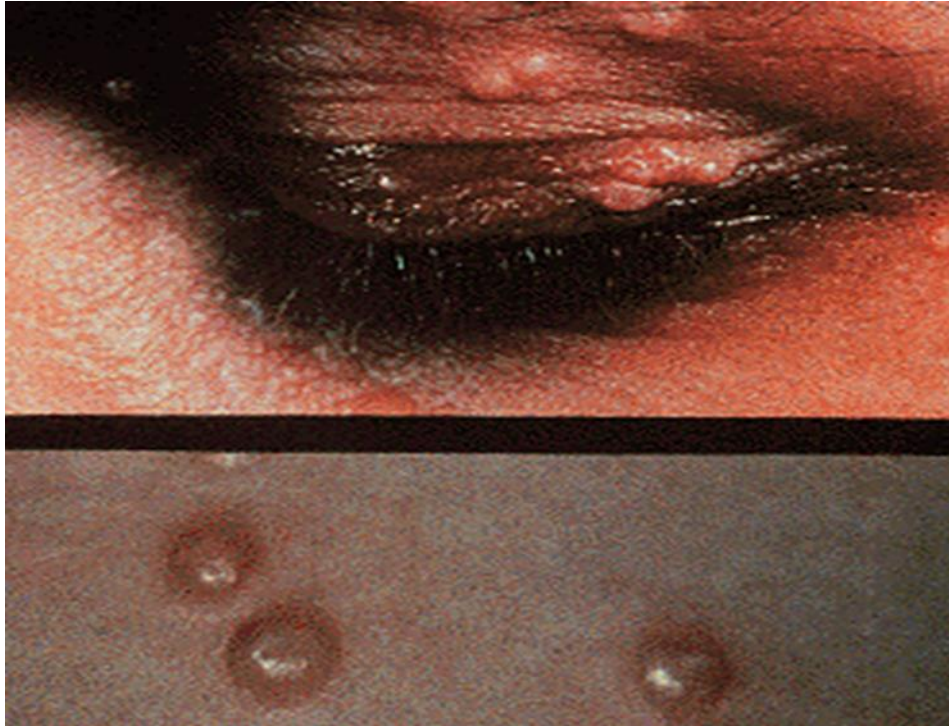
Papilloma Virus



ΕΡΠΗΤΑΣ



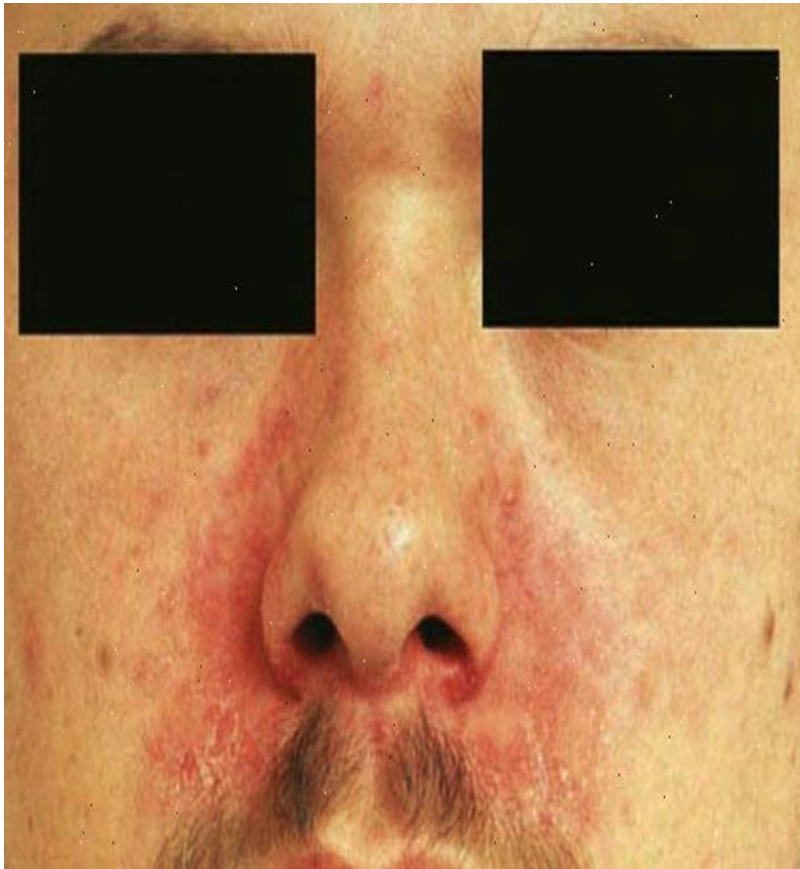
ΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΟΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ



ΣΜΗΓΜΑΤΟΡΡΟΪΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ



ΣΜΗΓΜΑΤΟΡΡΟΪΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ



ΛΕΜΦΩΜΑ ΚΝΣ



PCP (*Pneumocystis jirovecii*)



PCP



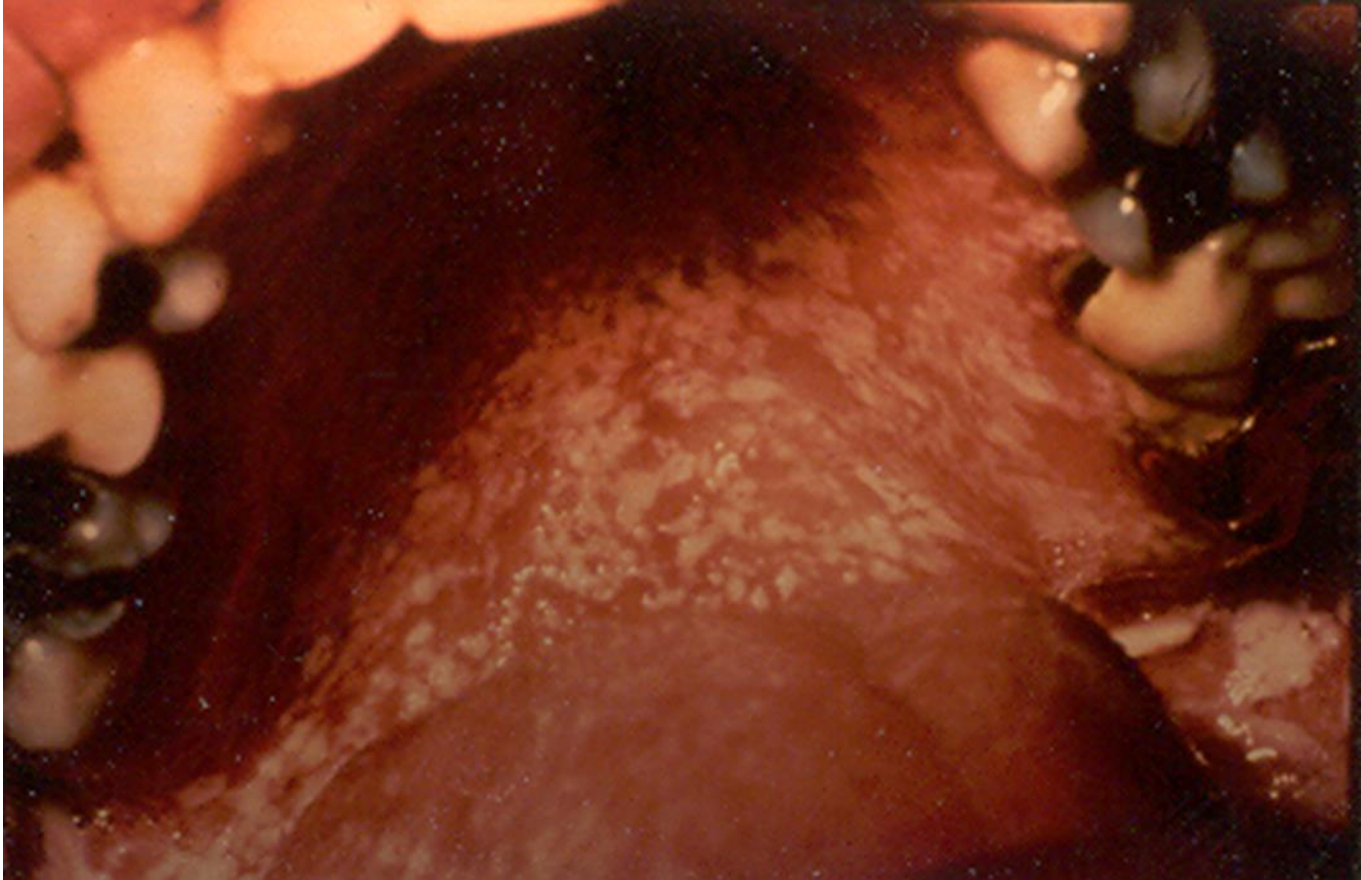
HPV



Candida



Candida



AIDS – DEFINING CANCERS

Η συσχέτιση του HIV με καρκίνο είναι εξ αρχής γνωστή

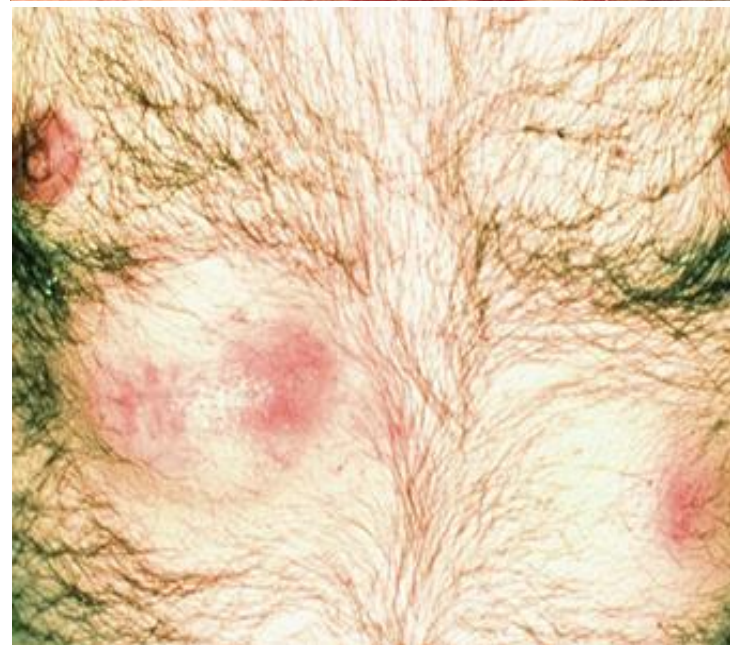
- Η πρώτη περιγραφή κρουσμάτων AIDS είχε, μεταξύ άλλων, αφορμή το σάρκωμα Kaposi.

Friedman-Kien AE: Disseminated Kaposi's sarcoma in young homosexual men. J Am Acad Dermatol 1981; 5:468 -70

AIDS – DEFINING CANCERS (ADC)

- Στον ορισμό του AIDS (CDC 1993) εντάσσονται τρεις μορφές καρκίνου:
 1. Σάρκωμα Kaposi,
 2. Non-Hodgkin Lymphoma
 3. Διηθητικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας
- Το 2016, το NIH και το National Cancer Institute των ΗΠΑ, ταξινόμησαν τον HIV στους καρκινογόνους ιούς, μαζί με τους EBV, HTLV-1, MCV (Merkel cell polyomavirus), HHV8

ΣΑΡΚΩΜΑ ΚΑΡΟΣΙ



ΣΑΡΚΩΜΑ ΚΑΡΟΣΙ



HPV

Κονδυλώματα



Ca πρωκτού

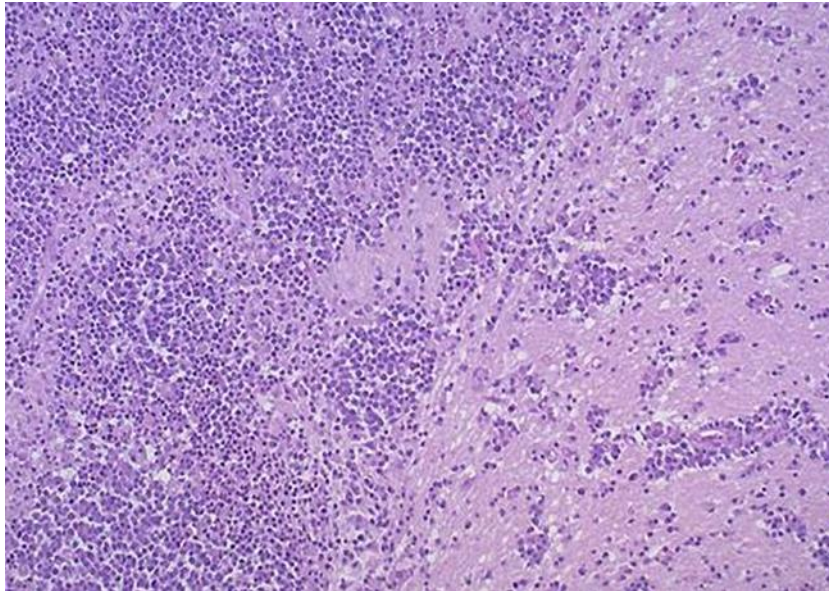


HPV



AIDS - ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ - EBV

Λέμφωμα εγκεφάλου



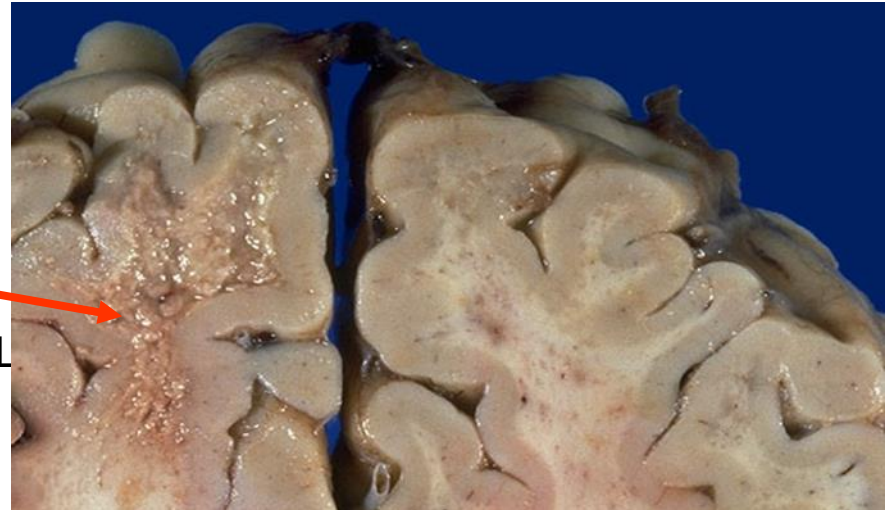
Λέμφωμα



AIDS – Προσβολή ΚΝΣ

- 40-60% νευρολογική συμπτωματολογία ακόμη και πρῶιμα
- 90% αλλοιώσεις στη νεκροτομή
- Ευκαιριακές λοιμῶξεις, νεοπλάσματα (λέμφωμα)
- Ιογενούς αιτιολογίας αλλοιώσεις
 - Άσηπτη μηνιγγίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, περιφερικές νευροπάθειες
- JC virus: προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) appears grossly as irregular areas of granularity in white matter



ΟΨΙΜΟ ΣΤΑΔΙΟ

CD4<200

- Λοιμώσεις
 - CMV
 - Τοχοπλασμωσία
 - Μύκητες
 - Μυκοβακτηρίδια

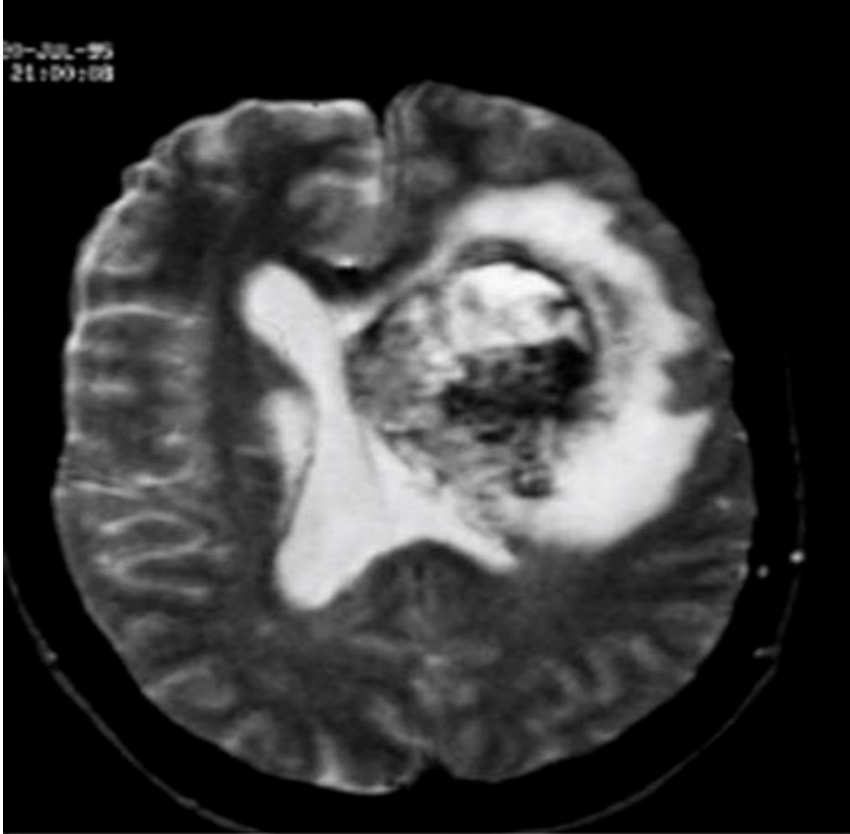
ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΑ ΑΠΟ CMV



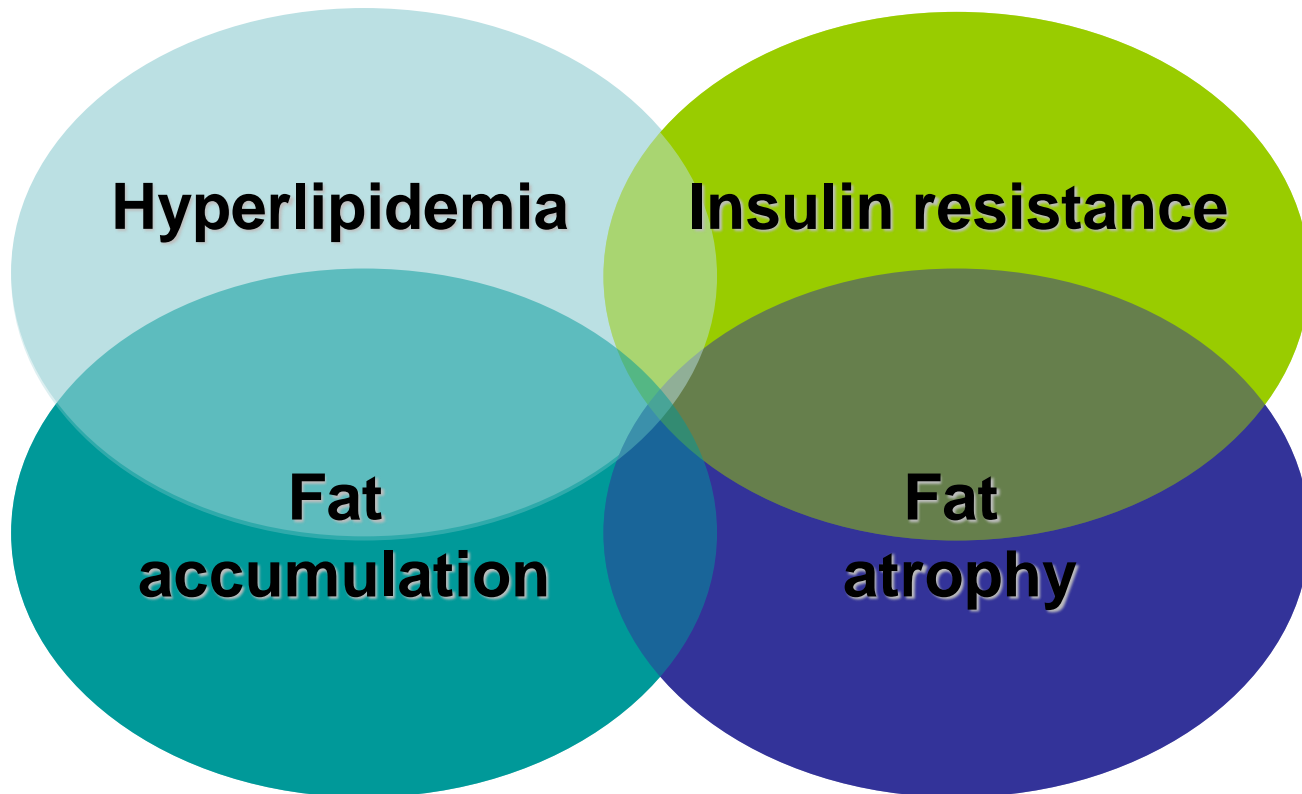
ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΡΟΕΙΔΙΤΙΔΑ από CMV



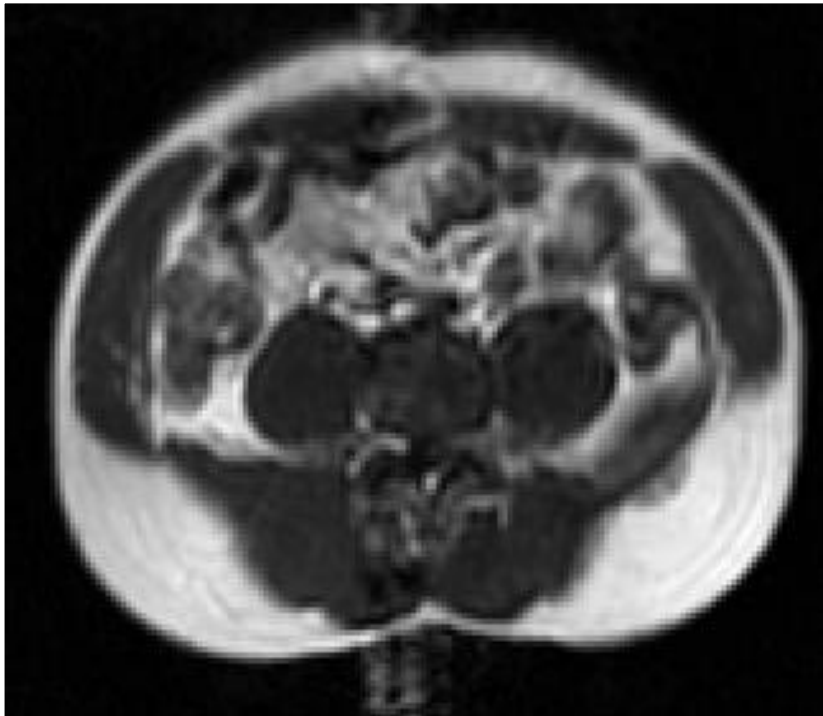
ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ



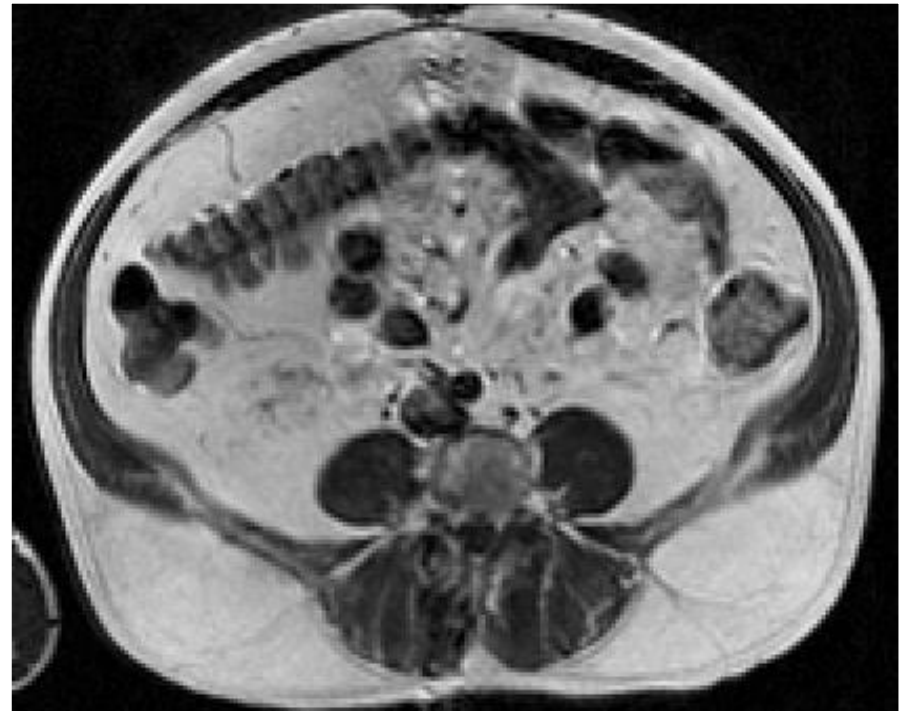
HIV-associated metabolic syndromes



MRI κοιλίας: ΛΙΠΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ



Control Subject



Increased visceral
adipose tissue

Εναπόθεση υποδόριου λίπους στην αυχενική μοίρα (buffalo hump)



Εναπόθεση υποδόριου λίπους στην αυχενική μοίρα (buffalo hump)



Σύνδρομα λιποδυστροφίας



Λιποατροφία



Λιποατροφία



(a)



(b)



“When you have sex with someone, you are having sex with everyone they have had sex with for the last ten years.”

