

Choroby reumatyczne w przebiegu zakażenia HIV

Rheumatic manifestations in patients with HIV infection

Mariusz Puszczewicz

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki dr hab. med. Mariusz Puszczewicz

Słowa kluczowe: zakażenie HIV, zapalenie stawów, zespół DILS.

Key words: HIV infection, arthritis, DILS.

Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawiono problemy reumatologiczne u chorych zakażonych HIV. Szczegółowo omówiono najczęstsze objawy kliniczne i sposoby leczenia chorób reumatycznych pojawiających się w przebiegu zakażenia HIV. Tematyka dotyczy także nieprawidłowości w badaniach serologicznych, które stwierdza się u osób zakażonych wirusem i chorych na AIDS. Praca jest próbą usystematyzowania objawów klinicznych i odniesienia ich do codziennej praktyki lekarskiej specjalisty reumatologa.

Summary

In the paper author presents rheumatic symptoms in HIV infected patients. The clinical symptoms and appropriate treatment were discussed. Additionally, author has discussed serologic abnormalities observed in HIV infected patients. The aim of this publication is to compile some important clinical remarks for rheumatologiste as well as for general practitioners.

Wstęp

Na podstawie danych WHO szacuje się, że obecnie na świecie jest ponad 39 mln ludzi zakażonych HIV [1, 2]. Ponad 92% nowych przypadków zakażeń występuje w rejonach rozwijających się. W 2006 r. w Europie Centralnej stwierdzono 1 600 000 przypadków HIV-AIDS, 360 000 nowych zakażeń tym wirusem oraz 62 000 zgonów z powodu AIDS. Poza objawami typowymi dla zakażenia HIV, u osób tych obserwuje się także objawy chorób reumatycznych. Mogą one być wynikiem zakażenia HIV lub niepożądanego działania stosowanych leków. Niniejsza praca stanowi próbę usystematyzowania objawów klinicznych i metod leczenia chorób reumatycznych u osób zakażonych HIV. Zgodnie z podziałem chorób reumatycznych (tab. I) u osób zakażonych HIV można wyodrębnić: choroby reumatyczne specyficzne dla zakażenia HIV, choroby często występujące u osób zakażonych HIV, choroby

będące wynikiem zakażenia HIV oraz choroby rzadziej występujące lub pojawiające się w przypadku HIV.

Praktyczne aspekty zakażenia HIV

Z punktu widzenia praktyki klinicznej chorzy z zakażeniem HIV mogą zgłaszać dolegliwości stawowe [3], objawy zespołu suchości [4], objawy ze strony mięśni szkieletowych [5] lub objawy zapalenia naczyń krwionośnych [6]. Odrębnym zagadnieniem jest obecność autoprzeciwciał u osób zakażonych HIV.

Objawy stawowe

Bóle stawów

Występują u ok. 5% chorych zakażonych HIV; zwykle są to uogólnione bóle stawów, którym nie towarzyszy obrzęk ani sztywność poranna trwająca ponad godzinę [7]. W leczeniu stosuje się jedynie leki przeciwbólowe,

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Mariusz Puszczewicz, Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147, 61-545 Poznań, e-mail: puszczewicz@hotmail.com

Tabela I. Podział chorób reumatycznych u osób zakażonych HIV**Table I.** Rheumatic diseases seen in HIV infected patients

Typ zmian	Jednostki chorobowe
choroby specyficzne dla zakażenia HIV	<ul style="list-style-type: none"> • zespół rozlanego nacieku limfocytnego (<i>diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome – DILS</i>) • zapalenie stawów związane z zakażeniem HIV
choroby często występujące u osób zakażonych HIV	<ul style="list-style-type: none"> • bóle stawów i mięśni • reaktywne zapalenie stawów • łuszczycowe zapalenie stawów • zapalenie wielomięśniowe • zapalenie mięśni z obecnością ciałek wrętotowych • zapalenie naczyń • zapalenie stawów lub szpiku kostnego
choroby będące wynikiem leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • miopatia indukowana zidowudyną • jałowa martwica kości • rabdomioliza
choroby rzadko występujące w przebiegu zakażenia HIV	<ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) • toczeń rumieniowaty układowy (TRU) • sarkoidoza

takie jak paracetamol lub tramadol. Tego typu postępowanie jest wystarczające do złagodzenia objawów klinicznych.

Zespół bolesnych stawów związany z zakażeniem HIV

Występuje u ok. 10% chorych zakażonych HIV. Etiologia zespołu jest nieznana. Charakteryzuje się silnymi bólami stawów i kości trwającymi do 24 godz. [8]. Zwykle dotyczy kilku asymetrycznych stawów. Najczęściej zajęte są stawy kolanowe, łokciowe i barkowe. W obrębie zajętych stawów nie stwierdza się cech zapalenia. W badaniach radiologicznych stwierdza się niespecyficzne objawy, najczęściej cechy osteoporozy przystawowej. Objawy kliniczne są samoograniczające się. Leczenie obejmuje postępowanie objawowe (leki przeciwbólowe). W przypadku gdy objawy nie ustępują w ciągu 1–2 dni, należy ponownie zweryfikować rozpoznanie.

Zapalenie stawów związane z zakażeniem HIV

Występuje u 3–25% osób zakażonych, najczęściej dotyczy kilku asymetrycznych stawów. Obejmuje zwykle stawy kolanowe, skokowe i nadgarstkowe. Objawy są samoograniczające się i całkowicie ustępują w okresie 6–12 tyg. [9]. Nie stwierdza się zwykle obecności antygenów zgodności tkankowej HLA-B27, a uzyskany płyn stawowy ma charakter niezapalny. Ponadto w badaniu RTG stawów nie stwierdza się istotnych zmian. W leczeniu wykorzystuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne lub małe dawki glikokortykosteroidów oraz salazopirynę, a także hydroksychlorochinę [10].

Pomocne w terapii jest także leczenie ograniczające replikację wirusa.

Reaktywne zapalenie stawów

Zwykle dotyczy kilku asymetrycznych stawów, z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych. Obecne są również objawy zapalenia błon śluzowych. W badaniach dodatkowych stwierdza się u 80–90% osób obecność antygeny zgodności tkankowej HLA-B27. Choroba przebiega przewlekle z okresami zaostrzeń. W leczeniu wykorzystuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne. Szczególnie wskazane jest stosowanie indometacyny, nie tylko z uwagi na jej właściwości przeciwzapalne, ale także z powodu działania hamującego replikację wirusów [11]. Spośród leków modyfikujących zalecana jest salazopiryna (2 g/dobę) oraz hydroksychlorochina [12]. W przypadkach przebiegających z większą aktywnością można podać metotreksat w dawkach przeciwzapalnych (7,5–20 mg/tydz.) [13], natomiast u osób niereagujących na leczenie konwencjonalne i z dużą aktywnością choroby można rozważyć podanie inhibitora czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α – TNF- α*) – infliksymabu [14]. Preparaty te należy jednak stosować z wielką ostrożnością i przy stałej ocenie parametrów immunologicznych (np. liczba limfocytów). W tab. II zamieszczono wykaz cech klinicznych i laboratoryjnych, różnicujących zapalenie stawów w przebiegu zakażenia wirusem HIV z reaktywnym zapaleniem stawów.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Objawy tego zapalenia są stwierdzane u ok. 30% chorych zakażonych HIV. Przebieg kliniczny jest typowy

Tabela II. Różnicowanie między zapaleniem stawów w przebiegu zakażenia HIV a reaktywnym zapaleniem stawów

Table II. *Contrasting features of HIV – associated arthritis and reactive arthritis*

Objaw	Zapalenie stawów w przebiegu zakażenia HIV	Reaktywne zapalenie stawów związane z zakażeniem HIV
zajęte stawy	różne	kilka, asymetryczne
zapalenie przyczepów ścięgien	brak	obecne
zajęcie błon śluzowych	brak	obecne
liczba leukocytów w płynie stawowym	500–2000/μl	2000–10 000/μl
obecność drobnoustrojów w błonie maziowej	HIV?	<i>Chlamydia</i>
obecność antygeny HLA-B27	brak	obecny
przebieg choroby	samoograniczający się	przewlekły z okresami zaostrzeń

dla łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS). Najczęściej obserwuje się zajęcie wielu niesymetrycznych stawów, obecność *dactylitis* i zapalenia przyczepów ścięgien (charakterystyczną cechą jest nagłe wystąpienie nasilonych objawów łuszczycy u osób dotychczas bez zmian skórnych). W leczeniu, poza preparatami przeciwwirusowymi, stosuje się metotreksat w dawkach przeciwzapalnych [13] lub cyklosoprynę A [15]. Opisano jeden przypadek chorego z agresywnym przebiegiem ŁZS, u którego zastosowano leczenie etanerceptem, uzyskując całkowite ustąpienie zmian skórnych i stawowych [16].

Zakażenie stawów

Występuje u ok. 1% chorych zakażonych HIV. Do najczęstszych czynników etiologicznych należy gronkowiec złocisty lub *Candida albicans* – szczególnie u osób stosujących narkotyki dożylnie [17]. Leczenie polega na podaniu preparatów przeciw odpowiednim drobnoustrojom, zgodnie z posiewem i antybiotykoogramem.

Zespół IRI (*immune restitution inflammatory*)

U osób z chorobami reumatycznymi, np. RZS, zespołem suchości lub TRU, dochodzi do ustąpienia objawów klinicznych po zakażeniu HIV. Skuteczne leczenie HAART (*high active anti-retroviral treatment*) prowadzi do ponownego wystąpienia objawów choroby podsta-

wowej [18, 19]. Leczenie obejmuje stosowanie małych dawek glikokortykosteroidów.

Objawy suchości

Zespół DILS (*diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome*)

Występuje u 3–7% chorych zakażonych HIV. Charakteryzuje się bezbolesnym obrzękiem i powiększeniem ślinianek, zwykle przyusznych. Około 60% osób zgłasza cechy zespołu suchości, tj. brak łez i suchość w jamie ustnej. U 25–50% chorych z tego typu zmianami stwierdza się cechy śródmiąższowego zapalenia płuc, a u ok. 30% obserwuje się porażenie nerwu twarzowego. Stosunkowo często stwierdza się także cechy neuropatii obwodowej. Do innych opisywanych objawów klinicznych należą: kwasica cewkowa nerek, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie wątroby oraz chłoniaki, które są złym czynnikiem prognostycznym. W badaniach dodatkowych charakterystyczny jest naciek z limfocytów CD8+ w obrębie ślinianek, w przeciwieństwie do „klasycznego” zespołu suchości, gdzie stwierdza się nacieki limfocytów CD4+. Rozpoznanie zespołu DILS jest stawiane na podstawie kryteriów podanych w tab. III [20]. W rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę pierwotny zespół suchości, zakażenie HCV oraz przewlekłą chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD). W tab. IV zamieszczono

Tabela III. Kryteria rozpoznania zespołu DILS

Table III. *Diagnostic criteria for DILS*

1. Wykazanie metodą ELISA, Western Blot zakażenia wirusem HIV
2. Obustronne powiększenie ślinianek lub objawy zespołu suchości trwające ponad 6 mies.
3. Potwierdzenie w badaniu histopatologicznym nacieków limfocytarnych CD8+ przy braku rozrostu nowotworowego

Tabela IV. Różnicowanie między zespołem DILS, pierwotnym zespołem suchości, zakażeniem HCV i przewlekłą GVHD**Table IV.** Comparison between the DILS and related diseases

Cechy kliniczno-laboratoryjne	Pierwotny zespół suchości	Zespół DILS	Zakażenie HCV	Przewlekła GVHD
objawy zespołu suchości	obecne	obecne	obecne	obecne
objawy ze strony ślinianek	mierne powiększenie ślinianek przyusznych	mierne lub znaczne powiększenie ślinianek przyusznych	małe lub mierne powiększenie ślinianek przyusznych	zwykle nieobecne
objawy pozagruzołowe	głównie objawy ze strony układu oddechowego, przewodu pokarmowego, nerek lub zajęcie układu nerwowego	głównie objawy ze strony układu kostno-stawowego, oddechowego, przewodu pokarmowego i układu nerwowego	głównie objawy ze strony przewodu pokarmowego i układu kostno-stawowego	głównie objawy skórne, z przewodu pokarmowego i zajęcie układu oddechowego
fenotyp nacieków limfocytarnych	CD4+	CD8+	CD4+	CD8+
autoprzeciwciała	bardzo często obecny RF i ANA (przeciw -Ro/SS-A, -La/SS-B)	rzadko RF, ANA (przeciw Ro/SS-A brak!)	bardzo często obecny RF i ANA (przeciw Ro/SS-A rzadko są obecne!)	brak

ANA – przeciwciała przeciwjądrowe, GVHD – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (graft-versus-host disease), RF – czynnik reumatoidalny

typowe cechy kliniczne i laboratoryjne, różnicujące ww. jednostki chorobowe.

Leczenie zależy od nasilenia objawów – zwykle wymaga jedynie obserwacji i stosowania leków eliminujących wirusy. W przypadkach o dużej aktywności klinicznej i obecności objawów pozastawowych stosuje się glikokortykosteroidy (prednizon) w dawce 30–40 mg/dobę. U chorych ze śródmiąższowym zapaleniem płuc zaleca się stosowanie prednizonu w dawce 60 mg/dobę. Należy unikać przewlekłego podawania glikokortykosteroidów z uwagi na liczne objawy niepożądane.

Objawy ze strony mięśni

Zajęcie tkanki mięśniowej u chorych zakażonych HIV przebiega w postaci bólów mięśni, fibromialgii, zapalenia wielomięśniowego, zapalenia mięśni z obecnością ciałek wtrętowych lub ropnia mięśni.

Zapalenie wielomięśniowe

Przebiega jak „klasyczne” zapalenie wielomięśniowe. Charakteryzuje się typowymi objawami klinicznymi, tj. stanami podgorączkowymi lub gorączką, osłabieniem siły mięśniowej obręczy barkowej i biodrowej. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się dużą aktywność enzymów mięśniowych (CPK, LDH, aldolazy oraz AspAT i AlAT) [21]. W badaniach serologicznych nie stwierdza się obecności swoistych dla zapalenia mięśni

autoprzeciwciała! Leczenie obejmuje stosowanie glikokortykosteroidów w dawkach immunosupresyjnych (powyżej 25 mg prednizonu). W przypadkach o dużej aktywności klinicznej można zastosować azatioprynę lub metotreksat.

Cechy zapalenia naczyń

U chorych zakażonych HIV obserwuje się wszystkie postaci zapalenia naczyń [22]. Postępowanie terapeutyczne w tych przypadkach obejmuje leczenie typowe dla zapalenia naczyń, tj. pulsę z glikokortykosteroidów i cyklofosfamid [23]. Szczególnie należy kontrolować liczbę limfocytów i dokładnie monitorować pozostałe badania laboratoryjne.

Obecność autoprzeciwciała

W surowicy krwi osób zakażonych HIV często stwierdza się autoprzeciwciała. U ok. 17% chorych obserwuje się obecność czynnika reumatoidalnego (RF) i przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), jednak występują one zwykle w niskim mianie. U ok. 95% chorych na AIDS stwierdza się przeciwciała antykardiolipinowe (ACA) w klasie IgG, natomiast ACA w klasie IgG obserwuje się tylko u 20–30% zakażonych HIV bez objawów choroby [24]. Ponadto u osób zakażonych HIV opisywano obecność w surowicy krwi przeciwciał przeciw cyto-

plazmie granulocytów obojętnochłonnych (ANCA). ANCA obserwowano u 43% chorych, gdy oceniano je metodą ELISA i u 18% metodą immunofluorescencji pośredniej [25]. U osób z dodatkowym zakażeniem HCV stwierdza się także krążące krioglobuliny [26].

Obecność ww. autoprzeciwciał i krioglobulin nie ma żadnego praktycznego znaczenia klinicznego. Są one jedynie towarzyszącym chorobie objawem laboratoryjnym.

Podsumowanie

Z uwagi na fakt, że w ogromnym tempie zwiększa się liczba zakażonych HIV i chorych na AIDS, konieczne wydaje się zgłębienie wiedzy na temat objawów reumatologicznych w przebiegu tej choroby. Leczenie osób zakażonych HIV wymaga dużej rozważliwości i ogromnego doświadczenia klinicznego. Z tego powodu współpraca między lekarzem chorób zakaźnych i reumatologiem jest konieczna do podjęcia prawidłowego postępowania terapeutycznego.

Piśmiennictwo

- Merson MH. The HIV-AIDS pandemic At 25 – the global response. *New Eng J Med* 2006; 354: 2414-2417.
- <http://www.who.int/hiv/pub/epideiology/epiupdate2006/en/index.html>
- Mody GM, Parke FA, Reveille JD. Articular manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17:265-17269.
- Ulirsch RC, Jaffe ES. Sjögren syndrome-like illness associated with the acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *Human Patol* 1987; 18: 1063-1068.
- Dalakas MC, Pereshkpour GH, Gravel M, Sever JL. Polymyositis associated with AIDS retrovirus. *JAMA* 1986; 256: 2381-2383.
- Calabrese LH. Infection with the human immunodeficiency virus type1 and vascular inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: S87.
- Buskila D, Gladmann DD, Langevitz P, et al. Rheumatic manifestations of infection with the human immunodeficiency virus (HIV). *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 567-573.
- Pouchot J, Simonpoli AM, Bortolotti V, et al. Painful articular syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Arch Internal Med* 1992; 152: 646-649.
- Berman A, Cahn P, Perez H, et al. Human immunodeficiency virus infection associated arthritis: clinical characteristic. *J Rheumatol* 1999; 26: 1158-1162;
- Ornstein MH, Sperber K. The anti-inflammatory and antiviral effects of hydroxychloroquine in two patients with acquired immunodeficiency syndrome and active inflammatory arthritis. *Arthritis Rheumatol* 1996; 39: 157-161.
- Bourinbair AS, Lee-Huang S. The non-steroidal anti-inflammatory drug, indomethacin as an inhibitor of HIV replication. *FEBS letters* 1995; 360: 85-88.
- Sperber K, Kalb TH, Stecher VJ, et al. Inhibition of human immunodeficiency virus type I replication by hydrochloroquine in T cells and monocytes. *AIDS Res Hum Retrovir* 1993; 9: 91-98.
- Masson C, Chennebault JM, Leclach C. Is HIV infection a contraindication to the use of methotrexate in psoriatic arthritis. *J Rheum* 1995; 22: 2191-2195.
- Gaylis N. Infliximab in the treatment of HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003; 30: 407-411.
- Tourne L, Durez P, Van Vooren JP, et al. Alleviation of HIV-associated psoriasis and psoriatic arthritis with cyclosporine. *J Am Acad Derm* 1997; 37: 501-502.
- Abouafia DM, Bundow D, Wilske K, Ochs UI. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus – associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proceed* 2000; 75: 1093-1098.
- Vassilopoulos D, Chalasani P, Jurado RL, et al. Musculoskeletal infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 284-294.
- Wegrzyn J, Livrozet JM, Touraine JL, Miossec P. Rheumatoid arthritis after 9 years of human immunodeficiency virus infection: possible contribution of tritherapy. *J Rheumatol* 2002; 29: 2232-2234.
- Mastroianni A. Emergence of Sjögren's syndrome in AIDS patients during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 1349-1352.
- Itescu S, Winchester R. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: A disorder occurring in human immunodeficiency virus-infection that may present as a sicca syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 683-697.
- Johnson RW, Williams FM, Kazi S, et al. Human immunodeficiency virus associated polymyositis: A longitudinal study of outcome. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 172-178.
- Gherardi R, Belec L, Mhiri C, et al. The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1164-1174.
- Bradley WG, Verma A. Painful vasculitis neuropathy in HIV-1 infection. Relief of pain with prednisone therapy. *Neurology* 1996; 47: 1446-1451.
- Canoso RT, Zon LI, Groopman JE. Anticardiolipin antibodies associated with HTLV-III infection. *Br J Hematol* 1987; 65: 495-498.
- Klassen RJ, Goldschmeding R, Dolman KM, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with symptomatic HIV infection. *Clin Exper Immunol* 1992; 87: 24-30.
- Fabris P, Tositti G, Giordani MT, et al. Prevalence and clinical significance of circulating cryoglobulins in HIV-positive patients with and without co infection with hepatitis C virus. *J Med Virol* 2003; 69: 339-343.