

Received: 2005.04.07
Accepted: 2005.07.19
Published: 2005.08.17

Toczeń rumieniowaty układowy a infekcja wirusem HIV

Systemic lupus erythematosus and human immunodeficiency virus infection

Jerzy Świerkot, Beata Nowak, Jacek Szechiński

Zakład Reumatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

W związku z nieustannie zwiększającą się liczbą osób zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), także wśród pacjentów reumatologicznych, niezmiernie ważne jest poszukiwanie związku pomiędzy infekcją retrowirusową, a rozwojem chorób autoimmunologicznych, do których należy m.in. toczeń rumieniowaty układowy (TRU). W pracy przedstawiono stan wiedzy na temat współistnienia tych dwóch chorób oraz możliwości ich różnicowania.

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy (TRU) • ludzki wirus niedoboru odporności (HIV)

Summary

As a consequence of the increasing number of people infected with human immunodeficiency virus (HIV), also among rheumatology patients, it has become very important to investigate associations between retroviral infection and autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE). The aim of the article is to present current knowledge about the coincidence of SLE and HIV infection and to point out possible ways to differentiate these disorders.

Key words: systemic lupus erythematosus (SLE) • human immunodeficiency virus (HIV)

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/8020.pdf

Word count: 2191

Tables: 6

Figures: –

References: 30

Adres autora: dr Jerzy Świerkot, Zakład Reumatologii Akademii Medycznej, ul. Wiśniowa 36, 53-137 Wrocław;
email: jurekswierkot0@poczta.onet.pl

WSTĘP

Szacuje się, że na świecie żyje prawie 42 mln osób zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), a różnego typu dolegliwości reumatyczne spotykane są u około 50% z nich. Istnieją duże trudności w określeniu epidemiologii chorób reumatycznych u chorych zakażonych HIV, gdyż dostępne publikacje na temat objawów reumatologicznych u nich mają zazwyczaj charakter kazuistyczny. Pomimo niepełnej wiedzy na temat epidemiologii współistnienia chorób autoimmunologicznych i zakażenia HIV należy zawsze pamiętać o możliwości ich jednoczesnego występowania u chorego. Podział objawów reumatologicznych, które mogą wystąpić u osoby zakażonej wirusem HIV oraz częstość ich występowania przedstawiono w tabeli 1 i 2.

Bardzo ważne z punktu widzenia badań nad epidemiologią współistnienia zakażenia HIV i objawów reumatologicznych są wyniki analizy dokonanej przez Rowe'a. Wykazał on, że tylko 11 chorych z 50 zakażonych HIV (22%), którzy zgłosili się do reumatologa, wiedziało, że są nosicielami tego wirusa przed wystąpieniem dolegliwości układu ruchu [25].

Niezmiernie ważne jest to, że objawy ze strony układu kostno-stawowego mogą występować w każdym okresie zakażenia HIV. Powszechnie wiadomo o częstszym występowaniu spondyloartropatii, a w szczególności reaktywnych zapaleń stawów, u osób zakażonych wirusem HIV w porównaniu z osobami, u których nie stwierdzono tego zakażenia. Przyjmuje się, że zespół Reitera występuje około 10 razy częściej wśród osób zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności. Podobna zależność dotyczy występowania łuszczykowego zapalenia stawów, które wśród zakażonych wirusem HIV występuje około 3-krotnie częściej.

Wciąż nie do końca wyjaśniona pozostaje zależność pomiędzy występowaniem układowych chorób tkanki łącznej i innych schorzeń autoimmunologicznych, a infekcją HIV. Dotychczas u chorych z HIV opisano toczeń rumieniowaty układowy (TRU), zespół antyfosfolipidowy, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie naczyń, pierwotną marskość żółciową wątroby, idiopatyczną trombocytopenię i chorobę Gravesa-Basedowa. Zależność między stadium zaawansowania zakażenia HIV, a występowaniem różnych schorzeń autoimmunologicznych przedstawili w swojej pracy Zandman-Goddard i wsp. (tabela 3).

Tabela 1. Podział objawów reumatologicznych u chorych z infekcją HIV

Objawy głównie stawowe	<ul style="list-style-type: none"> • bóle stawów (u 12–45%) umiarkowane lub bardzo silne, 1 lub kilka dużych stawów • reaktywne zapalenie stawów - 2-10% (10 x częściej niż w całej populacji) • łuszczykowe zapalenie stawów - 1,7-5,7% (3x częściej niż w całej populacji) • nieróżnicowana spondyloartropatia • zapalenia stawów związane z HIV (idiopatyczne zapalenie stawów) • septyczne zapalenia stawów • martwica kości
Objawy przypominające układowe choroby tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> • DILS – zespół przypominający zespół Sjögrena • zespół toczniopodobny • zapalne i niezapalne miopatie <ul style="list-style-type: none"> – mialgia – zapalenie mięśni z naciekami lim CD8 – nekrotyzująca miopatia z patologią mitochondriów – po leczeniu azydodymidyną • zapalenia naczyń

Tabela 2. Najczęstsze objawy reumatologiczne u 458 chorych HIV pozytywnych [24]

Rozpoznanie	Liczba pacjentów (%)
DILS	94 (21)
Zapalenie kaletek, ścięgien	86 (19)
Bóle krzyża	34 (7)
Bóle stawów związane z HIV	28 (6)
Spondyloartropatie	21 (4,5)
Zapalenia stawów związane z HIV	17 (4)
Fibromialgia	17 (4)
Zapalenie wielomięśniowe związane z HIV	10 (2)
Toczeń układowy	4 (1)
Zapalenie naczyń	4 (1)



Tabela 3. Występowanie chorób autoimmunologicznych w zależności od stopnia zaawansowania HIV

Stadium zaawansowania	Liczba CD4	Wiremia	AIDS	Autoimmunizacja
I	>500	wysoka	nie	choroby autoimmunologiczne
II	200–499	wysoka	nie	zapalenia naczyń kompleksy immunologiczne
III (niedobór immunologiczny)	<200	wysoka	tak	spondyloartropatie
IV (naprawa układu immunologicznego)	>500	niska	pod kontrolą	choroby autoimmunologiczne

Tabela 4. Kryteria diagnostyczne TRU [wg ACR z 1982 r, zmodyfikowane w 1997 r.]

1. Rumień na twarzy	– stały rumień płaski lub lekko uniesiony, umiejscowiony na policzkach, nie przekraczający bruzd nosowo-wargowych
2. Rumień krążkowy	– zmiany rumieniowate lekko uniesione, z przylegającym rogowaceniem, łuszczeniem i zacopowaniem mieszków; może pozostawiać blizny
3. Nadwrażliwość na światło	– osutka w wyniku reakcji na światło słoneczne; stwierdzona przez lekarza lub podawana przez chorego
4. Owrzodzenia jamy ustnej	– zwykle niebolesne, stwierdzone przez lekarza
5. Zapalenie stawów	– zapalenie co najmniej 2 stawów, bez nadżerek w RTG
6. Zapalenie błon surowiczych	– zapalenie opłucnej – zapalenie osierdzia
7. Zmiany w nerkach	– białkomocz powyżej 0,5 g/dobę lub (gdy badania ilościowe nie są wykonywane) stwierdzona 3 razy obecność białka w moczu w badaniu ogólnym, – obecność walczków komórkowych
8. Zaburzenia neurologiczne	– napady drgawkowe lub zaburzenia psychotyczne (po wykluczeniu reakcji polekowych, zatrucia i zaburzeń metabolicznych)
9. Zaburzenia hematologiczne	– anemia hemolityczna z retikulocytozą lub – leukopenia <4000/ μ l (stwierdzona 2 razy) lub – limfopenia <1500/ μ l (stwierdzona 2 razy) lub – trombocytopenia <100000/ μ l po wykluczeniu reakcji polekowych
10. Zaburzenia immunologiczne	– przeciwciała przeciw nDNA – przeciwciała anty-5m – przeciwciała antyfosfolipidowe: <ul style="list-style-type: none"> • przeciwciała antykardiolipidowe w klasie IgG lub IgM • antykoagulant toczniowy • fałszywie dodatni wynik testu VDRL utrzymujący się 6 miesięcy, potwierdzony ujemnym testem immobilizacji krętka <i>Treponema pallidum</i> lub FTA-ABS
11. Przeciwciała przeciwiądrowe	– Do potwierdzenia rozpoznania TRU konieczne jest spełnienie co najmniej 4 kryteriów (w tym kryterium 10 i/lub 11); – TRU seronegatywny = TRU bez przeciwciał przeciwiądrowych

Zgodnie z zaproponowaną przez nich koncepcją, choroby autoimmunologiczne mogą ujawniać się głównie w stadiach I, IV, gdy stwierdzana jest prawidłowa liczba limfocytów CD4, które umożliwiają interakcje pomiędzy limfocytami B i T. W stadium III, gdy liczba komórek CD4 jest mała, nie obserwujemy rozwoju tych schorzeń [30].

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY

Toczeń rumieniowaty układowy, będący przewlekłą chorobą zapalną o zmiennym przebiegu klinicznym i rokowaniu, należy do układowych chorób tkanki łącznej. Zaburzenia immunologiczne, do których dochodzi w przebiegu TRU, prowadzą do nadmiernego wytwarzania autoprzeciwciał działających cytotoksycznie lub tworzących kompleksy immunologiczne i w ten sposób inicjujących proces zapalny.

Rozpoznanie TRU opiera się na kryteriach ARA z 1982 roku, zmodyfikowanych w 1997 roku (tabela 4).

Obraz kliniczny TRU może być bardzo zróżnicowany w zależności od zajętych narządów wewnętrznych. Bardzo często pierwszym objawem TRU są zmiany skórne występujące u prawie 70% chorych, a w szczególności rumień twarzy w kształcie motyla (50% chorych) lub rumień obrączkowy (20% chorych). Bardzo często stwierdzone są także zmiany skórne o charakterze *vasculitis* lub *livedo reticularis*. Większość pacjentów z TRU zgłasza objawy zapalenia stawów, jednak tylko u niewielkiego odsetka chorych dochodzi do trwałych deformacji stawowych pod postacią artropatii Jaccouda. Objawy zajęcia układu krążenia, układu oddechowego, ośrodkowego układu nerwowego lub nerek są przejawem powikłań TRU, które mogą stanowić bezpo-

Tabela 5. Naturalny przebieg zakażenia HIV [14,16]

Faza zakażenia	Krótką charakterystyka
Ostra choroba retrowirusowa	<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie ujawnia się u 50-70% chorych • objawy pojawiają się między 3 a 6 tygodniem od zakażenia • obraz kliniczny przypomina mononukleozę zakaźną
Okres zakażenia bezobjawowego	<ul style="list-style-type: none"> • brak jakichkolwiek objawów klinicznych
Zespół limfadenopatyczny (PGL – przetrwałe uogólnione powiększenie węzłów chłonnych)	<ul style="list-style-type: none"> • powiększenie obwodowych węzłów chłonnych przekraczające 1 cm, występujące co najmniej w 2 okolicach (poza dołami pachowymi) przez minimum 3 miesięcy
AIDS	<ul style="list-style-type: none"> • zespół pełnoobjawowego zakażenia HIV

średnie zagrożenie dla życia chorego. Objawy ogólne pod postacią osłabienia, utraty masy ciała, stanów podgorączkowych lub gorączek są skojarzone zazwyczaj z zaostreniem choroby [5].

Przyczyny rozwoju TRU nie są znane. Uważa się, że jednoczesne wystąpienie kilku czynników egzogennych u osoby genetycznie predysponowanej może doprowadzić do powstania zaburzeń w odpowiedzi immunologicznej, a w konsekwencji do rozwoju TRU. Czynniki mogącymi prawdopodobnie brać udział w inicjowaniu TRU są m.in.: czynniki hormonalne (estrogeny, prolaktyna), chemiczne (leki, pył krzemowy, aminy aromatyczne), promieniowanie ultrafioletowe i zakażenia wirusowe [8].

ZAKAŻENIE WIRUSEM HIV

Ludzki wirus niedoboru odporności jest retrowirusem i należy do rodzaju *Lentivirus*, charakteryzującego się długim okresem bezobjawowego nosicielstwa oraz powinowactwem do tkanki nerwowej. Wirus HIV jest RNA wirusem, składającym się z części rdzeniowej, zawierającej materiał genetyczny i białka oraz otoczki białkowej.

Komórkami docelowymi wirusa HIV są limfocyty T oraz monocyty mające antygen CD4. Po wnikięciu do komórki CD4 materiał genetyczny wirusa pod wpływem odwrotnej transkryptazy zostaje „przepisany” na matrycę DNA, a następnie wbudowany do DNA gospodarza. W tej postaci infekcja może na wiele lat pozostać w fazie utajenia, aż do chwili, gdy w sprzyjających dla wirusa warunkach dojdzie do transkrypcji wirusowego mRNA, a następnie syntezy białek rdzeniowych i otoczkowych wirusa i do uwolnienia cząstek wirusowych do otoczenia.

Naturalny przebieg zakażenia wirusem HIV przedstawiono w tabeli 5 [14,16].

TRU A ZAKAŻENIE HIV

Trudności diagnostyczne – podobieństwa i różnice

Charakterystyczne dla obu chorób objawy dotyczące wielu narządów i układów są przyczyną trudności diagnostycznych związanych z różnicowaniem TRU i zakażenia HIV (tabela 6). Do wspólnych, często występujących objawów można zaliczyć: gorączkę, utratę masy ciała, powiększe-

nie węzłów chłonnych oraz bóle i zapalenia stawów. W obu chorobach obserwowane są zaburzenia neurologiczne, nefrologiczne i objawy skórne. W badaniach laboratoryjnych, zarówno u chorych z TRU, jak i u zakażonych HIV, można stwierdzić leukopenię, trombocytopenię i niedokrwistość. Leukoplakia włochata, która jest zazwyczaj opisywana u chorych z HIV może wystąpić także u chorych z TRU [20]. Natomiast artropatia Jaccouda, będąca patologią charakterystyczną dla TRU, może być sporadycznie obecna także u chorych z HIV [29]. W obu chorobach występuje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, które są jedną z głównych przyczyn zwiększonej śmiertelności.

Fałszywie dodatnie wyniki testów przesiewowych na obecność przeciwciał anti-HIV

Diagnostykę różnicową TRU i zakażenia HIV komplikuje to, że u pacjentów z TRU często są obserwowane fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych na obecność przeciwciał przeciwko HIV wykonywanych metodą ELISA [3]. Dlatego konieczne jest u wszystkich chorych, u których stwierdzono dodatni wynik testu przesiewowego wykonanego metodą ELISA, wykonywanie testów potwierdzenia metodą Western-blot, które u chorych na TRU dają zazwyczaj wyniki ujemne. Dodatkowo testy serologiczne mogą u chorych z TRU występować jedynie okresowo i częściej są stwierdzane w okresach większej aktywności choroby. W różnych pracach częstość fałszywie dodatnich testów wykonywanych metodą ELISA wahała się 0–45%. Istnieje kilka możliwych teorii tłumaczących to zjawisko [1,3,12,15,26]:

- reakcja krzyżowa spowodowana zanieczyszczeniami przy przygotowywaniu antygenów używanych w teście ELISA lub Western-blot;
- pacjenci z TRU w wyniku poliklonalnej stymulacji przypadkowo wytwarzają przeciwciała podobne do tych wywołanych zakażeniem HIV;
- retrowirusy odgrywają rolę w patogenezie TRU co potwierdzają:
 - badania na modelach mysich TRU,
 - znalezienie antygenów i przeciwciał przeciw retrowirusom w narządach i surowicy chorych z TRU,
 - zjawisko mimikry molekularnej pomiędzy retrowirusami i przeciwciałami anty RNA i anty Sm,
 - wykazanie w mikroskopie elektronowym cząstek podobnych do retrowirusów w narządach chorych z TRU,



Tabela 6. Kliniczne i laboratoryjne zaburzenia stwierdzane w TRU i zakażeniu HIV [15]

	TRU (%)	HIV (%)
Rumień na twarzy	50	spowodowany łojotokowym zapaleniem skóry (inny obraz histopatologiczny) (40–80)
Rumień krążkowy	20	
Nadwrażliwość na światło słoneczne	50–80	
Owrzodzenia jamy ustnej	25, zazwyczaj niebolesne	bolesne afty, owrzodzenia (2–4), kandydioza 45
Zmiany w narządzie ruchu	bóle stawów (80–90), zapalenia stawów (60), osteoporoza, martwica kości, miopatia (40)	bóle stawów (25–35), zapalenia stawów (8) (czasami trudne do odróżnienia, ale zazwyczaj dotyczą większych stawów) osteoporoza, martwica kości, miopatia
Zapalenie błon surowicznych	zazwyczaj są związane z większą aktywnością choroby, nie z zakażeniem (30)	dotyczą głównie chorych z AIDS i są złym czynnikiem rokowniczym (idiopatyczne, gruźlicze, bakteryjne, grzybicze, wirusowe)
Zmiany w nerkach	bardzo różnorodny obraz zmian od łagodnych zaburzeń w obrazie moczu do zespołu nerczycowego i niewydolności nerek (50), białkomocz (50)	mocznica, białkomocz (10), krwinkomocz, zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych z odkładaniem wywnątrzkiębuszkowym IgM i C3
Zaburzenia neurologiczne	encefalopatia (35), psychozy, napady padaczkowe (20), zapalenie opon mózgowych, udary (15), obwodowa neuropatia (15), demencja, mielopatia	encefalopatia (25), psychozy, napady padaczkowe, zapalenie opon mózgowych, udary, obwodowa neuropatia (40), demencja, mielopatia
Zaburzenia hematologiczne	leukopenia (50), niedokrwistość (70), trombocytopenia (15)	leukopenia (50) (limfopenia 70), niedokrwistość (70), trombocytopenia (10),
Zaburzenia w układzie krążenia	zapalenie osierdza (50), zapalenie mięśnia serca (15), zapalenie wsierdza, przyspieszona miażdżycza	zapalenie osierdza (20), zapalenie mięśnia serca (33), zapalenie wsierdza, przyspieszona miażdżycza
Objawy ogólne: gorączka, uczucie zmęczenia, spadek masy ciała	50–80	do 100
Zakrzepica	14	
Zapalenie spojówek związane z zespołem suchości	15	10–20
Zespół suchości	16	
Limfadenopatia	12–50	100
Powiększenie śledziony	10–20	
Objaw Raynauda	20	
Pigmentacja paznokci	głównie u Murzynów jako „niebieskie paznokcie”	na początku choroby lub jako objaw uboczny terapii
Zapalenie mięśni	5–10	
Martwica aseptyczna kości	częściej niż w ogólnej populacji	50 × częściej niż w ogólnej populacji
Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	nie do odróżnienia klinicznie i histopatologicznie	
Zaburzenia immunologiczne	poliklonalna aktywacja lim B, > wytwarzanie cytokin Th2 (IL-4, IL-10, IL-6) i zmniejszone wytwarzanie cytokin Th1, < stosunku CD4/CD8	[str. 6]
Przeciwciała przeciwwądrowe	90–95	rzadko w wysokim mianie

- składniki retrowirusów mogą wywołać zaburzenia immunologiczne *in vitro*, takie jak obserwowane w TRU.

Rola zakażenia retrowirusowego w etiopatogenezie TRU

Dotychczas nie do końca poznano etiologię chorób układowych tkanki łącznej. W patogenezie tych schorzeń brana jest także pod uwagę rola zakażeń retrowirusami.

Istnieją sprzeczne doniesienia na temat ewentualnej roli zakażenia retrowirusami w indukcji TRU. Krampf i wsp. [18] przychylali się do teorii wskazującej na istotną rolę retrowirusów w patogenezie TRU, ale nie potwierdziły tego wyniki prac Peltona i wsp. [23]. Font i wsp. badali czy HIV-1 lub HIV-2 mogą odgrywać rolę w patogenezie TRU. W teście ELISA u 23% z 75 chorych z TRU wykryli przeciwciała przeciw HIV-1-p24, ale w badaniu Western-blot wyniki te nie zostały potwierdzone. Autorzy ci tłumaczą to zjawiskiem mimikry molekularnej między autoprzeciwciałami a retrowirusami lub artefaktami powstałymi w trakcie przygotowywania antygenów [12].

Istnieje wiele mechanizmów mogących tłumaczyć zaburzenia autoimmunologiczne wywoływane przez HIV [30]:

- bezpośrednie uszkodzenie układu immunologicznego (zniszczenie komórek CD4, zwiększenie aktywności komórek cytotoksycznych, zwiększenie ekspresji autoantygenów),
- przeciwciała skierowane przeciwko HIV mogą bezpośrednio uszkadzać komórki gospodarza za pośrednictwem reakcji krzyżowej (zjawisko mimikry molekularnej z antygenem gp41 lub p24),
- integracja z genomem gospodarza może zaburzać funkcje genów gospodarza,
- aktywacja poliklonalna lim B,
- wzrost liczby krążących cytokin prozapalnych,
- infekcje oportunistyczne.

Zaburzenia immunologiczne w zakażeniu HIV i TRU

Do zaburzeń immunologicznych obserwowanych w czasie infekcji HIV należą [10,17,22,30]:

- limfopenia,
- zmniejszona liczba lim CD4 (zmniejszony stosunek lim CD4: CD8–0,5:1, norma 2:1),
- zmniejszona lub brak odpowiedzi skórnej na antygeny,
- zwiększenie poziomu immunoglobulin głównie IgG, IgA,
- zwiększone spontaniczne wydzielanie immunoglobulin przez lim B,
- wzrost liczby krążących cytokin prozapalnych,
- obecność przeciwciał przeciwjądrowych, krążących kompleksów immunologicznych, przeciwciał antykardiolipinowych, antykoagulanta toczniowego, czynnika reumatoidalnego, krioglobulin, przeciwciał przeciw płytkowych, przeciw erytrocytom, przeciw limfocytom i neutrofilom.

Większość z nich nasila się wraz z trwaniem HIV i ciężkością choroby. U chorych w zaawansowanym stadium choroby poliklonalna hipergammaglobulinemia występuje w prawie 100%, krążące kompleksy immunologiczne u 60–80%, przeciwciała antykardiolipinowe w 50–80%. Jednak nawet u tych pacjentów rzadko stwierdza się czynnik reuma-

toidalny (do 21%) i przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) w średnim lub wysokim mianie (zazwyczaj w niskim mianie u 3–21%). Kopelman i wsp. [17] stwierdzili u 17/151 zakażonych HIV przeciwciała przeciwjądrowe w mianie 1:20 i tylko u 2/151 w mianie 1:160. Obecność przeciwciał ANA może być związana z poliklonalną aktywacją limfocytów B, hipergammaglobulinemią oraz zakażeniami cytomegalowirusem lub wirusem Epsteina-Barr [17]. Stwierdzono także częstsze występowanie przeciwciał antyfosfolipidowych i przeciw płytkowych u chorych z HIV, chociaż nie wiązało się to ze zwiększeniem liczby powikłań zakrzepowych w tej grupie chorych (przeciwciała antyfosfolipidowe 22,2%, przeciwciała przeciw płytkowe 9,4%) [22].

W badaniu prospektywnym u 100 chorych z zakażeniem HIV trwającym 2 lata najczęściej stwierdzanymi autoprzeciwciałami były przeciwciała antykardiolipinowe i przeciw DNA. Zwiększona liczba przeciwciał wiązała się z mniejszą liczbą limfocytów CD4 i ze zwiększoną śmiertelnością. Częstość stwierdzanych autoprzeciwciał była istotnie statystycznie większa niż w grupie kontrolnej, bez zakażenia HIV. [19] Wiele zaburzeń immunologicznych stwierdzanych u chorych z HIV może wynikać z wiązania się glikoproteiny gp120 z cząsteczką CD4 na komórkach T i makrofagach.

Cechą wspólną dla TRU i zakażenia HIV jest podwyższony poziom IL-16, o której wiadomo, że odgrywa istotną rolę w inicjowaniu TRU, i której poziom koreluje z aktywnością TRU.

U chorych ze schorzeniami autoimmunologicznymi często są wykazywane przeciwciała przeciw HIV. U 30% chorych z zespołem Sjögrena i 36% z TRU stosując analizę Western-blot wykazano przeciwciała przeciw p24gag, białku wirusa HIV-1. Nie były one natomiast stwierdzone u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zapaleniem wielomięśniowym. U 40% chorych z TRU mających przeciwciała przeciwko p24gag wykazano także przeciwciała przeciwko Sm, co może świadczyć o reakcji krzyżowej pomiędzy białkiem gag retrowirusa i nukleoproteiną. [28].

Współistnienie zakażenia HIV i TRU – problemy terapeutyczne

Współistnienie tych dwóch chorób występuje rzadko. Pod koniec lat 90 ub.w. 500 tys. Amerykanów chorowało na TRU, a 220 tys. na AIDS. Statystycznie powinno być około 400 przypadków współistnienia tych dwóch schorzeń, a do 2002 roku opisano jedynie 29. Należy podkreślić, że jedynie 18 z 29 przypadków spełniało kryteria rozpoznania TRU zaproponowane przez ARA (pozostali spełniali mniej niż 4 z jedenastu kryteriów) [9,21]. Możliwe, że u tych chorych nie było współwystępowania TRU i HIV, ale jedynie objawy „pseudotocznia” u chorych z HIV. Istnieje kilka przyczyn, które miałyby to tłumaczyć [3,10,21,26]:

- obie choroby dotyczą innych populacji: TRU – częściej młode kobiety, AIDS – częściej mężczyźni, ale obecnie w grupie 13–24-letków kobiety stanowią 49% chorych na HIV, a w Afryce Południowej 30% kobiet w ciąży jest HIV pozytywnych;
- zapobiegać zakażeniu HIV miałyby leki antymalaryczne stosowane w leczeniu TRU;
- zwiększony poziom IL-16 u chorych z TRU miałyby hamować transkrypcję HIV;



- zwiększone wytwarzanie przeciwciał u chorych z TRU, w tym przeciwciał, które na zasadzie mimikry molekularnej reagują z fragmentami wirusa HIV;
- immunosupresja wywołana przez HIV miałaby zmniejszać ryzyko wystąpienia TRU;
- ze względu na podobne objawy nie wszystkie przypadki są prawidłowo rozpoznane; nie rozpoznaje się prawidłowo przypadki współistnienia tych dwóch schorzeń.

Często obserwowane jest złagodzenie objawów TRU po wystąpieniu zakażenia HIV, ale czasem mimo intensywnego leczenia dochodzi do zgonu [15]. Opisano także przypadki zaostrzenia przebiegu TRU lub indukcji TRU po leczeniu antywirusowym [11,27]. Po leczeniu HAART może rozwinąć się przewlekły toczeń skórny, który zazwyczaj dobrze odpowiada na leczenie lekami przeciwmalarycznymi i możliwa jest dalsza terapia antywirusowa [6]. Należy także pamiętać o możliwości wzmożonej replikacji wirusa HIV po zastosowaniu leczenia glikokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi u chorych z TRU. U chorych z HIV i TRU leczenie jednej choroby może pociągnąć za sobą nasilenie objawów drugiej.

Alonso i wsp. opisują przypadek kobiety z TRU z zajęciem nerek, u której wdrożono leczenie cyklofosfamidem. Spowodowało to wzrost HIV RNA, a krótko po zaprzestaniu leczenia cyklofosfamidem ponowne obniżenie poziomu HIV RNA do wartości niewykrywalnych. Świadczy to o konieczności indywidualizacji terapii u każdego chorego i rozważenia potencjalnych korzyści i zagrożeń, które każda decyzja terapeutyczna za sobą pociąga [2].

Niektórzy autorzy sugerują, że TRU przyspiesza rozwój AIDS u chorych zakażonych HIV [13].

PODSUMOWANIE

Należy podkreślić, że u każdego chorego, a zwłaszcza u chorych z grup ryzyka, u których występują dolegliwości reumatologiczne należy w rozpoznaniu różnicowym uwzględnić możliwość zakażenia HIV [4]. Badania w kierunku HIV u osób z objawami przypominającymi układowe choroby tkanki łącznej powinny być wykonywane przede wszystkim u chorych z grup ryzyka, a w szczególności gdy występuje u nich nawracający półpasiec, leukoplakia włochata, łojotokowe zapalenie skóry, mięczak zakaźny lub pleśniawki w jamie ustnej. Bardzo ważne jest przeprowadzenie prawidłowej diagnostyki różnicowej także ze względu na podejmowane decyzje terapeutyczne. W reumatologii coraz powszechniej są stosowane leki immunosupresyjne (m.in. metotreksat, azatiopryna, cyklofosfamid, glikokortykosteroidy), które mogą nasilać objawy związane z zakażeniem HIV oraz doprowadzić do rozwoju zakażeń oportunistycznych.

Obecnie uważa się, że leczenie lekami przeciwmalarycznymi (hydroksychlorochiną – HCQ, chlorochiną) może być skuteczne u chorych zakażonych HIV ze współistniejącymi chorobami układowymi tkanki łącznej lub objawami przypominającymi te choroby. Korzystne efekty leczenia HCQ zarówno na zmiany związane z narządem ruchu, jak i przebieg choroby podstawowej wykazał Chiang i wsp. [7].

PIŚMIENICTWO

- [1] Adelman M.K., Marchalonis J.J.: Endogenous retroviruses in systemic lupus erythematosus: candidate lupus viruses. *Clin. Immunol.*, 2002; 102: 107–116
- [2] Alonso C.M., Lozada C.J.: Effects of IV cyclophosphamide on HIV viral replication in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2000; 18: 510–512
- [3] Barthel H.R., Wallace D.J.: False-positive human immunodeficiency virus testing in patients with lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1993; 23: 1–7
- [4] Berman A., Espinoza L.R., Diaz J.D., Aguilar J.L., Rolando T., Vasey F.B., Germain B.F., Loeck R.F.: Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Med.*, 1988; 85: 59–64
- [5] Burmester G.R., Pezzutto A.: *Color Atlas of Immunology*. New York, 2003; 184–187
- [6] Chamberlain A.J., Hollowood K., Turner R.J., Byren I.: Tumid lupus erythematosus occurring following highly active antiretroviral therapy for HIV infection: a manifestation of immune restoration. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2004; 51(Suppl.5): S161–S165
- [7] Chiang G., Sassaroli M., Louie M., Chen H., Stecher V.J., Sperber K.: Inhibition of HIV-1 replication by hydroxychloroquine: mechanism of action and comparison with zidovudine. *Clin. Ther.*, 1996; 18: 1080–1092
- [8] Chwalińska-Sadowska H., Olesińska M.: Toczeń rumieniowaty układowy. *Reumatologia*, 2004; 42(Supl.1): 27–38
- [9] Clutterbuck D.J., Watson J., De Rueter A., Godfrey T., Bradbeer C.: Presence of HIV infection in patients diagnosed with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2000; 39: 1047–1048
- [10] Daikh B.E., Holyst M.M.: Lupus-specific autoantibodies in concomitant human immunodeficiency virus and systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2001; 30: 418–425
- [11] Diri E., Lipsky P.E., Berggren R.E.: Emergence of systemic lupus erythematosus after initiation of highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. *J. Rheumatol.*, 2000; 27: 2711–2714
- [12] Font J., Vidal J., Cervera R., Lopez-Soto A., Miret C., Jimenez de Anta M.T., Ingelmo M.: Lack of relationship between human immunodeficiency virus infection and systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1995; 4: 47–49
- [13] Fox R.A., Isenberg D.A.: Human immunodeficiency virus infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1997; 40: 1168–1172
- [14] Gładysz A., Juszczyk J.: Zakażenia HIV/AIDS – poradnik dla stomatologów. *Volumed*, Wrocław 1996
- [15] Gould T., Tikly M.: Systemic lupus erythematosus in a patient with human immunodeficiency virus infection – challenges in diagnosis and management. *Clin. Rheumatol.*, 2004; 23: 166–169
- [16] Halota W.: Zakażenia HIV i AIDS w praktyce lekarskiej. *Szczecin* 1998
- [17] Kopelman R.G., Zolla-Pazner S.: Association of human immunodeficiency virus infection and autoimmune phenomena. *Am. J. Med.*, 1988; 84: 82–88
- [18] Krapf F.E., Herrmann M., Leitmann W., Kalden J.R.: Are retroviruses involved in the pathogenesis of SLE? Evidence demonstrated by molecular analysis of nucleic acids from SLE patients' plasma. *Rheumatol. Int.*, 1989; 9: 115–121
- [19] Massabki P.S., Accetturi C., Nishie I.A., da Silva N.P., Sato E.I., Andrade L.E.: Clinical implications of autoantibodies in HIV infection. *AIDS*, 1997; 11: 1845–1850
- [20] Miranda C., Lozada-Nur F.: Oral hairy leukoplakia in an HIV-negative patient with systemic lupus erythematosus. *Compend. Contin. Educ. Dent.*, 1996; 17: 408–410
- [21] Palacios R., Santos J., Valdivielso P., Marquez M.: Human immunodeficiency virus infection and systemic lupus erythematosus. An unusual case and a review of the literature. *Lupus*, 2002; 11: 60–63
- [22] Palomo I., Alarcon M., Sepulveda C., Pereira J., Espinola R., Pierangeli S.: Prevalence of antiphospholipid and antiplatelet antibodies in human immunodeficiency virus (HIV)-infected Chilean patients. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2003; 17: 209–215

- [23] Pelton B.K., North M., Palmer R.G., Hylton W., Smith-Burchnell C., Sinclair A.L., Malkovsky M., Dalgleish A.G., Denman A.M.: A search for retrovirus infection in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1988; 47: 206–209
- [24] Reveille J.D.: The changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virus infection. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2000; 30: 147–166
- [25] Rowe I.F.: AIDS and arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1988; 27: 481–482
- [26] Sekigawa I., Okada M., Ogasawara H., Naito T., Kaneko H., Hishikawa T., Iida N., Hashimoto H.: Lessons from similarities between SLE and HIV infection. *J. Infect.*, 2002; 44: 67–72
- [27] Szechiński J.: Zmiany w układzie kostno-stawowym w przebiegu infekcji HIV. *Biuletyn Krajowych Konsultantów Medycznych*, 2004; 2: 9–13
- [28] Talal N., Flescher E., Dang H.: Are endogenous retroviruses involved in human autoimmune disease? *J. Autoimmun.*, 1992; 5(Suppl.A): 61–66
- [29] Weeratunge C.N., Roldan J., Anstead G.M.: Jaccoud arthropathy: a rarity in the spectrum of HIV-associated arthropathy. *Am. J. Med. Sci.*, 2004; 328: 351–353
- [30] Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y.: HIV and autoimmunity. *Autoimmunity Rev.*, 2002; 1: 329–337

