

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Ρευματικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη

Οι ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της επίκτητης ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) παρουσιάζουν ποικίλες ρευματικές εκδηλώσεις. Από το μυοσκελετικό σύστημα έχουν αναφερθεί κυρίως αντιδραστική, ψωριασική ή αρθρίτιδα του τύπου της ρευματοειδούς, ουρική νόσος, σηπτική προσβολή διαφόρων αρθρώσεων, οστεομυελίτιδα, οστεομαλακία, οστεονέκρωση, μυοσίτιδα, πυομυοσίτιδα, ραβδομυόλυση, ενώ εμφανίζονται και εκδηλώσεις που θυμίζουν νοσήματα του συνδετικού ιστού, όπως συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο, σύνδρομο Sjögren και διάφορες μορφές αγγειϊτίδων (οζώδης πολυαρτηρίτιδα, πρωτοπαθής αγγειϊτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος, πορφύρα Henoch-Schönlein, κοκκιωμάτωση Wegener κ.ά.). Επίσης, έχει βρεθεί συσχέτιση του TNFα με παραμέτρους βαρύτητας της HIV-λοίμωξης, ενώ διάφορες μελέτες έδειξαν ότι φάρμακα που στρέφονται κατά του παράγοντα αυτού είναι σχετικά ασφαλή και βελτιώνουν την πορεία συγκεκριμένων ρευματικών εκδηλώσεων στους HIV (+) ασθενείς. Επειδή η HIV-λοίμωξη στις ημέρες μας έχει αποκτήσει το χαρακτήρα πανδημίας, η γνώση των εκδηλώσεων αυτών έχει ιδιαίτερη σημασία στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς συχνά προκύπτουν προβλήματα διαφορικής διάγνωσης μεταξύ HIV-λοίμωξης και διαφόρων αυτοάνοσων συστηματικών παθήσεων. Εκτός αυτού, η παρουσία των αυτοαντισωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε ορισμένες περιπτώσεις σε ψευδώς θετική εξέταση ELISA για ανίχνευση αντι-HIV αντισωμάτων. Η HIV-λοίμωξη και η αντιρετροϊκή θεραπεία μεταβάλλουν την πορεία διαφόρων ρευματικών νοσημάτων, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τα αντιρευματικά φάρμακα σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη ενδέχεται να είναι αυξημένος.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της επίκτητης ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (human immunodeficiency virus, HIV) παρουσιάζουν ποικίλες ρευματικές εκδηλώσεις,¹⁻³ οι οποίες περιγραφικά θα μπορούσαν να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες:

- Εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα (τις αρθρώσεις, τα οστά και τους μύς)
- Εκδηλώσεις που θυμίζουν νοσήματα του συνδετικού ιστού, όπως συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο (ΣΕΛ), σύνδρομο Sjögren, ιδιοπαθή φλεγμονώδη μυοπάθεια ή αγγειϊτίδες.

Η γνώση των εκδηλώσεων αυτών καθώς και των ανοσολογικών ευρημάτων από τον εργαστηριακό έλεγχο σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη έχει ιδιαίτερη σημασία στην καθημερινή κλινική πράξη για τους ακόλουθους λόγους:

- Η HIV-λοίμωξη έχει πλέον χαρακτήρα πανδημίας. Το

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(3):460-470
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(3):460-470

Ν. Γαλανόπουλος,¹
Κ. Παπαθεοδώρου,²
Ε. Μαλτέζος²

¹Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη
²Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Rheumatic manifestations
in HIV-infected patients

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αντιρετροϊκή αγωγή
Αντιρευματικά φάρμακα
Αυτοαντισώματα
HIV-λοίμωξη
Ρευματικές εκδηλώσεις

Υποβλήθηκε 29.6.2009
Εγκρίθηκε 15.9.2009

1980 καταγράφηκαν παγκοσμίως 100.000 ασθενείς με AIDS, ενώ ο συνολικός αριθμός των ατόμων που ζούσαν στο τέλος του 2007 με HIV-λοίμωξη ήταν σύμφωνα με τους υπολογισμούς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας 33,2 (30,4-36,1) εκατομμύρια περίπου σε όλο τον κόσμο.⁴

- Στους ασθενείς με HIV-λοίμωξη, από τον εργαστηριακό ανοσολογικό έλεγχο μπορεί να παρατηρηθούν ευρήματα που δημιουργούν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα με μια σειρά συστηματικών παθήσεων, όπως τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), το ΣΕΛ, το σύνδρομο Sjögren, το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, αγγειϊτίδες κ.ά. Αρκετοί συγγραφείς έχουν περιγράψει την ανίχνευση θετικού τίτλου ρευματοειδούς παράγοντα, κρουσφαιρινών, αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA), αντισωμάτων κατά των κοκκίων του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA), αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (κατά καρδιολιπίνης

και κατά β_2 -GPI), κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων, καθώς και ελάττωση των κλασμάτων C3 και C4 του συμπληρώματος.⁵ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η ανίχνευση σε υψηλό ποσοστό αντικεντρομεριδιακών αντισωμάτων –παραπέμπουν σε παθήσεις όπως το συστηματικό σκληρόδερμα κ.ά.– καθώς και ANCA (χαρακτηρίζουν αγγειίτιδες όπως την κοκκιωμάτωση Wegener, τη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα κ.ά.). Επίσης, λόγω των λοιμώξεων που συνυπάρχουν σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη, συχνά παράγονται αντισώματα κατά καρδιολιπίνης και κατά β_2 -GPI σε ποσοστό έως 94% και 47%, αντίστοιχα, με αποτέλεσμα να καθίσταται δυσχερής η διαφορική διάγνωση από το σύνδρομο των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.^{6,7} Στους ασθενείς όμως με HIV-λοίμωξη η παρουσία των αντισωμάτων αυτών είναι παροδική και, σε αντίθεση με τους ασθενείς με το σύνδρομο των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, δεν παρουσιάζονται εκδηλώσεις όπως θρομβωτικά ή εμβολικά επεισόδια.

- Τα αυτοαντισώματα διαφόρων ρευματολογικών παθήσεων, όπως π.χ. του ΣΕΛ, μπορεί να προκαλέσουν ψευδώς θετική ELISA για ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του HIV, δημιουργώντας διαγνωστικά προβλήματα.⁸
- Η HIV-λοίμωξη μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολή της κλινικής πορείας διαφόρων ρευματικών παθήσεων. Σε ασθενείς με RA ή ΣΕΛ μπορεί να παρατηρηθεί ύφεση της νόσου.¹ Η χορήγηση, μάλιστα, αποτελεσματικής αντιρετροϊκής θεραπείας (highly active anti-retroviral therapy, HAART) μπορεί να οδηγήσει σε έξαρση της RA ή του ΣΕΛ, μέσω της αποκατάστασης του χαμηλού αριθμού των CD4+ T-λεμφοκυττάρων.^{9,10}
- Η χορήγηση HAART μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ρευματικών εκδηλώσεων, κυρίως λόγω αλληλεπιδράσεων των αντιρετροϊκών με άλλα φάρμακα, όπως είναι για παράδειγμα η εμφάνιση εκδηλώσεων ραβδομυόλυσης κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με ορισμένες στατίνες.¹¹
- Σε ασθενείς που πάσχουν ταυτόχρονα από HIV-λοίμωξη και ρευματικές παθήσεις δημιουργείται πρόβλημα σχετικά με την ασφάλεια της χορήγησης αντιρευματικών φαρμάκων, όπως των στρεφομένων κατά του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (tumor necrosis factor α , TNF α), αλλά και άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Πριν από την εισαγωγή της HAART, το ποσοστό των ασθενών με HIV-λοίμωξη που παρουσίαζε ρευματικές εκδηλώσεις εκτιμήθηκε περίπου στο 11–72%, ενώ στη

συνέχεια με την εισαγωγή της ανωτέρω θεραπείας το ποσοστό αυτό ελαττώθηκε σημαντικά.^{5,9,12–14} Κυρίως, παρατηρήθηκε ελάττωση του ποσοστού προσβολής των αρθρώσεων καθώς και του συνδρόμου διάχυτης διηθητικής λεμφοκυττάρωσης.¹⁵

Οι Marquez et al, μελετώντας 75 ασθενείς υπό HAART με ρευματικές εκδηλώσεις, αναφέρουν:

- Στο 41% σηπτική προσβολή του μυοσκελετικού
- Στο 17% ινομυαλγία
- Στο 4% οστεονέκρωση
- Στο 4% υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια
- Σε 10 ασθενείς μόνο αρθραλγίες, σε 4 ασθενείς αρνητική για ρευματοειδή παράγοντα συμμετρική πολυαρθρίτιδα, σε 4 ασθενείς ολιγοαρθρίτιδα (προσβολή ≤ 4 αρθρώσεων), σε 2 ψωριασική αρθρίτιδα, σε 2 ενθεσίτιδα (φλεγμονώδης προσβολή στην περιοχή των ενθέσεων, των περιοχών δηλαδή όπου καταφύονται στα οστά συνδεσμικά ανατομικά μόρια, όπως τένοντες, σύνδεσμοι ή θύλακες) και σε 2 σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα.¹³

Οι Zhang et al, μελετώντας 98 HIV-οροθετικούς Κινέζους ασθενείς, που νοσηλεύτηκαν τη χρονική περίοδο 1999–2006, διαπίστωσαν την παρουσία ρευματικών εκδηλώσεων σε ποσοστό 54,08% και, συγκεκριμένα:¹⁴

- Στο 20,4% αγγειίτιδα (15 ασθενείς με νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet, 2 με νόσο Henoch-Schönlein, 2 με γάγγραινα δακτύλων και 1 με αγγειίτιδα κεντρικού νευρικού συστήματος)
- Στο 11,2% σύνδρομο διάχυτης διηθητικής λεμφοκυττάρωσης
- Στο 10% προσβολή τύπου ΣΕΛ
- Στο 8,16% μυοσίτιδα.

3. ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

3.1. Από τις αρθρώσεις

3.1.1. Αρθραλγίες

Το ποσοστό των ασθενών μόνο με αρθραλγίες εκτιμήθηκε σε προοπτικές μελέτες στο 45%, ενώ σε αναδρομικές μελέτες διαπιστώθηκε στο 5% των ασθενών με HIV-λοίμωξη.^{5,16} Οι αρθραλγίες εντοπίζονται κυρίως στα γόνατα, στους ώμους και στους αγκώνες, διαρκούν συνήθως λίγες ώρες και μπορεί να εμφανιστούν κατά την οξεία φάση της HIV-λοίμωξης μαζί με άλλες εκδηλώσεις, όπως τη γριπώδη συνδρομή, τα στοματικά έλκη, τις μυαλγίες κ.ά., σε ποσοστό 28–45%.¹⁷

3.1.2. Αντιδραστική αρθρίτιδα

Η αντιδραστική αρθρίτιδα συνήθως οφείλεται σε λοίμωξη από *Shigella flexneri* και *Campylobacter jejuni* και σπάνια από *Yersinia pseudotuberculosis* και *Yersinia enterocolitica*.¹ Κλινικά, εκδηλώνεται με:^{1,2}

- Ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα, συνήθως των αρθρώσεων των κάτω άκρων στην πλειονότητα των ασθενών
- Δακτυλίτιδα, διάχυτη δηλαδή διόγκωση ενός ή περισσότερων δακτύλων
- Ενθεσπάθεια, συνήθως στην κατάφυση των Αχιλλείων τενόντων ή της πελματιαίας απονεύρωσης στην οπίσθια άνω και την οπίσθια κάτω επιφάνεια της πτέρνας αντίστοιχα ή και στην κατάφυση των τενόντων των οπισθίων κνημιαίων μυών ή των εκτεινόντων του άκρου ποδιού, που αναγκάζει τον ασθενή να βαδίζει στηριζόμενος στην έξω επιφάνεια των άκρων ποδιών του
- Επιπεφυκίτιδα, ουρηθρίτιδα, γυροειδή βλαντίτιδα
- Ιερολαγονίτιδα.

Παρατηρείται σε ποσοστό 0,4–10% των ασθενών με HIV-λοίμωξη.^{5,16,17} Συσχετίστηκε με την παρουσία του αντιγόνου ιστοσυμβατότητας B27 (HLA B27). Ενδιαφέρον έχει η συσχέτιση του υποτύπου HLA B*5703 με καθυστέρηση της εξέλιξης της HIV-λοίμωξης.²⁰

3.1.3. Ψωριασική αρθρίτιδα

Το ποσοστό των ασθενών με HIV-λοίμωξη και εκδηλώσεις ψωριασικής αρθρίτιδας (ΨΑ) εκτιμήθηκε στο 1,5–2%.^{5,17,19} Παρατηρούνται ψωριασικό εξάνθημα, ονυχοδυστροφία, δακτυλίτιδα, ενθεσίτιδα στο 50% περίπου των ασθενών και ασύμμετρη κυρίως πολυαρθρίτιδα των κάτω άκρων, ενώ, επίσης, έχει αναφερθεί συμπτωματολογία ιερολαγονίτιδας, που δεν επιβεβαιώθηκε όμως ακτινογραφικά.⁷ Παρατηρήθηκε συσχέτιση κλινικών εκδηλώσεων με αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, όπως του ψωριασικού εξανθήματος με το HLA CW*0602 και της προσβολής των αρθρώσεων με το HLA B27.^{21,22}

3.1.4. Εκδηλώσεις τύπου ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Λόγω του γεγονότος ότι σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) συνοδεύτηκε από ύφεση ανάλογη της μείωσης του αριθμού των CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων, διατυπώθηκε αρχικά η υπόθεση ότι στη HIV-λοίμωξη δεν μπορεί να αναπτυχθεί ΡΑ.¹ Εντούτοις, σύντομα αποδείχθηκε ότι τα δύο νοσήματα μπορούν να συνυπάρχουν.²³ Αναφέρθηκε επίσης τύπου ΡΑ διαβρωτική αρθρική προσβολή σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη με χαμηλό αριθμό CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων, αλλά και μετά από την αύξηση

του αριθμού των CD4+ κυττάρων με τη χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας.^{24,25}

3.1.5. Ουρική νόσος

Σε ποσοστό έως 42% των ασθενών με HIV-λοίμωξη αναφέρθηκε ανάπτυξη υπερουριχαιμίας, που αποδόθηκε στην αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, σε συνυπάρχουσες λοιμώξεις και κυρίως στη χορήγηση αντιρετροϊκών φαρμάκων, όπως η διδανοσίνη (didanosine) ή η σταβουδίνη (stavudine).^{16,26} Η αντιρετροϊκή θεραπεία με τα φάρμακα αυτά και με άλλα νουκλεοσιδικά ανάλογα προκαλεί υπερουριχαιμία ασκώντας τοξική επίδραση στα μιτοχόνδρια, με συνέπεια την αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος που προάγει την επαναρόφηση ουρικού οξέος από τα εγγύς ουροφόρα σωληνάρια, ή απομακρύνοντας ATP (depletion) και ευοδώνοντας έτσι την παραγωγή ουρικού οξέος από τον αυξημένο καταβολισμό των πουρινών.^{27,28}

3.1.6. Βακτηριακή λοίμωξη

Έχει αναφερθεί σηπτική αρθρίτιδα, θυλακίτιδα των θυλάκων των αρθρώσεων, οστεομυελίτιδα, δισκίτιδα (προσβολή του μεσοσπονδυλίου δίσκου της σπονδυλικής στήλης), πυομυοσίτιδα,^{1,2} καθώς και σηπτική προσβολή του λιπώδους σώματος του γόνατος.²⁹ Οφείλεται συνήθως σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, είδη της ομάδας του στρεπτοκόκκου, καθώς και σε μυκοβακτηρίδια της φυματίωσης.^{1,2,30–34}

Όπως προαναφέρθηκε, οι Marquez et al, μελετώντας 75 ασθενείς υπό θεραπεία με HAART και ρευματικές εκδηλώσεις, διαπίστωσαν σηπτική προσβολή του μυοσκελετικού στο 41% των περιπτώσεων.¹³ Παράγοντες κινδύνου φαίνεται να αποτελούν ο χαμηλός αριθμός των CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων και η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών.^{12,13,34}

Οι Busch et al, μελετώντας 1.515 ασθενείς, διαπίστωσαν σηπτική αρθρίτιδα σε 23 (1,2%). Από αυτούς, οι 16 έκαναν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών, ενώ στους 11 επρόκειτο για προσβολή του μεσοσπονδυλίου δίσκου της σπονδυλικής στήλης. Τα υπεύθυνα παθογόνα ήταν κυρίως χρυσίζων σταφυλόκοκκος (8 ασθενείς) και κατά δεύτερο λόγο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και στρεπτόκοκκοι. Στους 15 ασθενείς η αντιμικροβιακή αγωγή οδήγησε σε πλήρη αποκατάσταση, ενώ σε 6 απαιτήθηκε χειρουργική παρέμβαση. Στο 25% των ασθενών η σηπτική προσβολή υποτροπίασε.³³

Σύμφωνα με μελέτη των Belzauoghi et al, σε 11 ασθενείς με φυματιώδη αρθρίτιδα η λοίμωξη αφορούσε συχνότερα στο γόνατο (4 ασθενείς), στη σπονδυλική στήλη (3

ασθενείς), στο ισχίο (2 ασθενείς), στον αγκώνα (1) και στο οστό της κνήμης (1). Ιστορικό φυματίωσης υπήρχε σε 5 από τους 11 ασθενείς. Σε 1 ασθενή επρόκειτο για *Mycobacterium kansasii*, ενώ σε άλλον ένα συνυπήρχε λοίμωξη από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Σε 4 ασθενείς απαιτήθηκε χειρουργική παρέμβαση.³¹ Λοίμωξη των αρθρώσεων από μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια, όπως *M. kansasii* ή *M. szulgai*, αναφέρθηκε και από άλλους ερευνητές.^{30,32} Οι Zalavras et al, σε ομάδα 19 ασθενών με σηπτική αρθρίτιδα, αναφέρουν μονοαρθρική προσβολή στους 14 ασθενείς (σε 8 στο γόνατο, σε 3 στο ισχίο, σε 3 στον καρπό) και πολυαρθρική στους 5. Συχνότερο αίτιο ήταν ο ανθεκτικός στην οξακιλίνη χρυσίζον σταφυλόκοκκος, ενώ σε 3 ασθενείς η προσβολή αποδόθηκε σε μυκοβακτηρίδια της φυματίωσης. Στους 4 από τους 5 ασθενείς με πολυαρθρική προσβολή και στους 3 ασθενείς με λοίμωξη από μυκοβακτηρίδια της φυματίωσης ο αριθμός των CD4+ T-λεμφοκυττάρων ήταν <200 κύτταρα/mm³.³⁴

Εκτός των ανωτέρω, σε ποσοστό 10–12% των ασθενών με HIV-λοίμωξη έχει περιγραφεί αυτοπεριοριζόμενη μη διαβρωτική αρθρίτιδα, η οποία υποχωρεί σε χρονικό διάστημα <6 εβδομάδων, εντοπίζεται συνήθως στα κάτω άκρα και μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε περίοδο στην εξέλιξη της HIV-λοίμωξης.^{5,16,19}

Επίσης, περιγράφεται μονο- ή ολιγοαρθρίτιδα και συμφυτική θυλακίτιδα συσχετιζόμενη με ορισμένους αναστολείς πρωτεάσης, όπως ριτοναβίρη (ritonavir) ή σακουϊνάβιρη (saquinavir).³⁵

3.2. Προσβολή των οστών

3.2.1. Οστεομυελίτιδα

Η οστεομυελίτιδα οφείλεται συχνότερα σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ή είναι πολυμικροβιακή λοίμωξη και σχετίζεται με το χαμηλό αριθμό των CD4+ T-λεμφοκυττάρων.³⁶

3.2.2. Οστεομαλακία

Έχει αποδοθεί στην επίδραση της τενοφοβίρης (tenofovir) στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια, με αποτέλεσμα την αυξημένη απέκκριση φωσφορικών με ανάπτυξη υποφωσφαταιμίας, αυξημένων επιπέδων αλκαλικής φωσφατάσης και οστεομαλακίας. Εκδηλώνεται με οστικούς πόνους, μυϊκή αδυναμία και κατάγματα τύπου Looser.³⁷ Οι κλινικές εκδηλώσεις υποχωρούν λίγες συνήθως εβδομάδες μετά από τη διακοπή του φαρμάκου.

3.2.3. Οστεονέκρωση

Η οστεονέκρωση προσβάλλει συχνότερα τα ισχία

–συνήθως αμφοτερόπλευρα– σε συνδυασμό ίσως και με άλλα οστά.² Ο επιπολασμός της προσβολής αυτής εκτιμήθηκε με μαγνητική τομογραφία στο 4,4%,³⁸ ενώ κλινικά η ετήσια επίπτωσή της ανήλθε σε ποσοστό 0,3–0,7%.³⁹ Ο κίνδυνος οστεονέκρωσης των ασθενών με HIV-λοίμωξη είναι περίπου 100 φορές μεγαλύτερος εκείνου του γενικού πληθυσμού.² Η διαταραχή συσχετίστηκε με δυσλιπιδαιμία, αγγειίτιδα, θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, καθώς και με χορήγηση κορτικοστεροειδών. Ορισμένοι ερευνητές έχουν ενοχοποιήσει και τη HAART για ανάπτυξη οστεονέκρωσης, αλλά η εκδοχή αυτή δεν επιβεβαιώθηκε από άλλους.^{41,42}

3.2.4. Απώλεια οστικής μάζας

Το ποσοστό οστεοπενίας στους ασθενείς με HIV-λοίμωξη εκτιμήθηκε σε διάφορες μελέτες ότι κυμαίνεται από 47–64%, ενώ της οστεοπόρωσης από 10–12% έως 42%. Σχετικά με το ποσοστό των οστεοπορωτικών καταγμάτων και την απάντηση στο ερώτημα αν στους ασθενείς αυτούς υπάρχει υψηλότερος του γενικού πληθυσμού κίνδυνος τέτοιων καταγμάτων, τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Στην πλειονότητα των μελετών δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της απώλειας οστικής μάζας (ΟΜ) με τη χορηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία.^{43–46} Υπάρχει όμως μικρός αριθμός μελετών που αναφέρουν ως πιθανή μια τέτοια συσχέτιση.⁴⁷ Θεραπευτικά, συνιστάται η χορήγηση διφωσφορικών, συμπληρωμάτων βιταμίνης D και ασβεστίου.⁴⁸

3.3. Εκδηλώσεις από τους μυς

3.3.1. Μυοσίτιδα παρόμοια με αυτήν της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους μυοπάθειας

Πρόκειται για φλεγμονώδη μυοπάθεια, παρόμοια ιστολογικά, ηλεκτρομυογραφικά και κλινικά με την ιδιοπαθή φλεγμονώδη μυοπάθεια (ΙΦΜ).^{1–3} Εμφανίζεται σε οποιαδήποτε περίοδο στην πορεία της HIV-λοίμωξης και προσβάλλει το 2–7% των HIV-οροθετικών ασθενών.^{5,17,49}

Κλινικά, εκδηλώνεται με κεντρομελικού τύπου μυϊκή αδυναμία και σε ορισμένες περιπτώσεις αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της HIV-λοίμωξης.⁵⁰ Επίσης, έχει αναφερθεί η ανάπτυξη δερματομυοσίτιδας καθώς και μυοσίτιδας από έγκλειστα, με προσβολή πρώτιστα των άπω μυϊκών ομάδων των άκρων.⁵¹ Παρατηρείται ήπια αύξηση των επιπέδων των μυϊκών ενζύμων και ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα ανάλογα με εκείνα της ΙΦΜ (αύξηση του δυναμικού μετά από την εισαγωγή της βελόνας, ινιδικά και πολυφασικά δυναμικά κ.ά.). Ιστολογικά, παρατηρήθηκε η παρουσία φλεγμονωδών διηθήσεων από CD8+ T-λεμφοκύτταρα και μακροφάγα καθώς και νέκρωση σε συνδυασμό με

αναγέννηση μυϊκών ινών, εικόνα παρόμοια με αυτή της ΙΦΜ.⁵² Αξιοσημείωτο είναι ότι σε ποσοστό 50% περίπου των ασθενών παρατηρήθηκε φλεγμονώδης λεμφοκυτταρική διήθηση στο πλαίσιο του συνδρόμου της διάχυτης διηθητικής λεμφοκυττάρωσης.⁴⁹

Η μυοσίτιδα οφείλεται μάλλον σε παροδική διεύθυνση του HIV στις μυϊκές ίνες, με πυροδότηση αντιγονικής αντίδρασης και προσέλκυση κυττάρων φλεγμονής. Σε ίνες των προσβληθέντων μυών ανιχνεύτηκε HIV-RNA, καθώς και παρουσία αντιγονικών συστατικών του ιού σε περιοχές με λεμφοκυτταρική διήθηση.^{53,54} Επίσης, παρατηρήθηκε έκφραση μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης I (MHC-I) στην επιφάνεια των μυϊκών ινών και των CD8+ T-λεμφοκυττάρων, που πυροδοτήθηκε από την απελευθέρωση κυτταροκινών από τα λεμφοκύτταρα της φλεγμονώδους διήθησης.⁵⁴ Δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση της μυοσίτιδας αυτής με το χαμηλό αριθμό των CD4+ T-λεμφοκυττάρων.

Η πρόγνωση της μυοσίτιδας της HIV-λοίμωξης είναι καλύτερη της αντίστοιχης της ΙΦΜ.^{2,3} Σε μερικούς ασθενείς υποχωρεί αυτόματα, στους περισσότερους όμως απαιτείται χορήγηση κορτικοστεροειδούς σε δοσολογία αρχικά 1 mg/kg βάρους σώματος την ημέρα από του στόματος, με προοδευτική μείωση μετά από την κλινική και την εργαστηριακή βελτίωση και σε ανθεκτικές περιπτώσεις προσθήκη μεθοτρεξάτης, αζαθειοπρίνης ή υπεράνοσης γ-σφαιρίνης.^{49,50,52,55}

3.3.2. Μυοσίτιδα οφειλόμενη στη χορήγηση αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης

Παρατηρείται συνηθέστερα μετά από τη χορήγηση ζιδοβουδίνης (zidovudine) και προσομοιάζει με αυτή της ΙΦΜ.⁵⁶ Οφείλεται σε προσβολή των μιτοχονδρίων, ακολουθείται από ήπια αύξηση των επιπέδων των μυϊκών ενζύμων και υποχωρεί συνήθως λίγους μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.^{57,58} Στην ιστολογική μελέτη των μυών αποκαλύπτεται, σε ορισμένες περιπτώσεις, ήπια φλεγμονώδης διήθηση από T-λεμφοκύτταρα και ήπια ατροφία και νέκρωση μυϊκών ινών. Σε μελέτη με χρώση Gomori Trichrome παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα εμφάνισης ερυθρών ρακωδών ινών (ragged red fibers, RRFs), που αποτελούν παθολογικό εύρημα μιτοχονδριακής διαταραχής, σε μελέτη με ιστοχημεία υψηλός αριθμός μυϊκών ινών αρνητικών για c-οξειδάση του κυτταροχρώματος, ενώ με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διαταραχή της δομής των μιτοχονδρίων.^{2,3}

3.3.3. Πυομυοσίτιδα

Η πυομυοσίτιδα οφείλεται συνήθως σε χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, εκδηλώνεται με πόνο, διόγκωση και ευαισθησία

των μυών, ενώ σχετίζεται με το χαμηλό αριθμό των CD4+ T-λεμφοκυττάρων.^{36,59,60} Αντιμετωπίζεται με κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή. Πρέπει να διαφοροποιείται από τη διάχυτη μυϊκή προσβολή που προκαλεί η διάσπαρτη τοξοπλάσμωση των ασθενών με HIV-λοίμωξη.⁶¹

3.3.4. Ραβδομύλωση

Χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη νέκρωση μυϊκού ιστού, έντονη μυοσφαιρινουρία με κίνδυνο ανάπτυξης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και μπορεί να οφείλεται:^{62,63}

- Στον ίδιο τον ιό HIV
- Σε προσβολή από λοιμώξεις που αναπτύσσονται στους ασθενείς με HIV-λοίμωξη
- Σε βαριές ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι οποίες εμφανίζονται στην πορεία της HIV-λοίμωξης
- Σε χορήγηση στατινών (κυρίως λοβαστατίνη, συμβαστατίνη) σε ασθενείς που λαμβάνουν HAART. Οφείλεται στην έντονη άνοδο των επιπέδων των στατινών λόγω της αλληλεπίδρασης με τους αναστολείς της πρωτεάσης, καθώς και τα δύο φάρμακα μεταβολίζονται στο ήπαρ χρησιμοποιώντας το ίδιο σύστημα των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450.¹¹ Από τις στατίνες, για τους HIV-θετικούς ασθενείς, περισσότερο ασφαλείς θεωρούνται η πραβαστατίνη και η ατορβαστατίνη.⁶⁴

3.3.5. Μυοπάθεια από εντόπιση σωματίων με τη μορφή ραβδίων (nemaline rods)

Εκδηλώνεται με προοδευτικά επιδεινούμενη ανώδυνη μυϊκή αδυναμία και ατροφία, ήπια αύξηση των μυϊκών ενζύμων και ιστολογικά από ήπια έως μηδενική φλεγμονώδη διήθηση ή νέκρωση μυϊκών ινών σε συνδυασμό με την παρουσία των χαρακτηριστικών ραβδίων ενδοπλασματικά στις μυϊκές ίνες τύπου I.^{55,65} Θεραπευτικά, μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση κορτικοστεροειδών.⁵⁵

3.3.6. Μυασθένεια gravis

Έχει αναφερθεί σπανιότατα, με παροδική συνήθως εμφάνιση και αυτόματη αποκατάσταση καθώς αποκαθίσταται ο αριθμός των CD4+ T-λεμφοκυττάρων.⁶⁶ Για την αντιμετώπισή της μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση αντιχολινεστερασικών φαρμάκων.³

3.3.7. Σύνδρομο απίσχνανσης (wasting syndrome)

Χαρακτηρίζεται από ταχεία σημαντική απώλεια μύϊκής μάζας σε ασθενείς με προχωρημένη HIV-λοίμωξη.⁶⁷

Μπορεί να αποδοθεί σε επανειλημμένες λοιμώξεις, μείωση της πρόσληψης θερμίδων και γενικότερη μείωση της κατανάλωσης τροφής από διαταραχές της γεύσης, μείωση της όρεξης ή ανάπτυξη κατάθλιψης, καθώς και στην παραγωγή κυτταροκινών, ιδιαίτερα του TNFα. Στην ιστολογική μελέτη των μυών παρατηρείται ήπια φλεγμονώδης διήθηση και μυϊκές ίνες σε διαδικασία καταστροφής και αναγέννησης.⁶⁸ Η αντιμετώπιση του συνδρόμου είναι δύσκολη, πιθανόν λόγω της πολυπαραγοντικής του φύσης. Έχουν προταθεί και μελετηθεί με θετικά αποτελέσματα διάφορες διατροφικές στρατηγικές, ορμονοθεραπεία (με τεστοστερόνη ή νανδρολόνη), η χορήγηση αυξητικής ορμόνης, η χορήγηση φαρμάκων που ανταγωνίζονται τον TNFα (θαλιδομίδη, πεντοξυφυλλίνη και κετοτιφαίνη) και η σωματική άσκηση.⁶⁹

4. ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΕΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

4.1. Τύπου συστηματικού ερυθματώδους λύκου

Η συνύπαρξη της HIV-λοίμωξης με ΣΕΛ είναι σπάνια.⁷⁰ Στη μελέτη των Zhang et al, σε 98 Κινέζους οροθετικούς ασθενείς, εικόνα ΣΕΛ παρατηρήθηκε σε 10 (10,2%), 5 από τους οποίους εμφάνισαν νεφρική προσβολή.¹⁴ Σε ασθενείς με ΣΕΛ και HIV-λοίμωξη παρατηρήθηκε ύφεση του ΣΕΛ λόγω της μείωσης του αριθμού των CD4+ λεμφοκυττάρων, ενώ η αύξηση των CD4+ λεμφοκυττάρων μετά από χορήγηση HAART οδήγησε σε έξαρση του ΣΕΛ.¹⁰ Εντούτοις, σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη έχει αναφερθεί μεγάλος αριθμός εκδηλώσεων ΣΕΛ, όπως:¹

- *Κλινικές εκδηλώσεις:* Εξάνθημα στο πρόσωπο τύπου πεταλούδας, αλωπεκία, αγγειίτιδα δέρματος, έλκη στόματος, λεμφαδενοπάθεια, αρθρίτιδα και μυαλγίες, προσβολή νεφρών και νευρικού συστήματος –σπασμοί, ψύχωση, περιφερική νευροπάθεια κ.ά.– καθώς και περικαρδίτιδα ή μυοκαρδιοπάθεια.⁷¹
- *Εργαστηριακά ευρήματα:* Θετική δοκιμασία Coombs, υπεργαμμασφαιριναιμία, αντιπυρηνικά αντισώματα, κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα και ελάττωση των επιπέδων των C3 και C4 κλασμάτων του συμπληρώματος.

Επίσης, αναφέρθηκε ανάπτυξη δισκοειδούς λύκου λίγους μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας HAART.⁷²

4.2. Τύπου συνδρόμου Sjögren

Πρόκειται για το *σύνδρομο της διάχυτης διηθητικής λεμφοκυττάρωσης* (ΣΔΔΛ, diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome, DILS), που χαρακτηρίζεται από διάχυτη λεμφο-

κυτταρική διήθηση κυρίως από CD8+ T-λεμφοκύτταρα στους σιελογόνους και τους δακρυϊκούς αδένες (με ανάπτυξη ξηροστομίας, ξηροφθαλμίας, καθώς και διόγκωση των παρωτίδων), στους πνεύμονες (με ανάπτυξη διάμεσης λεμφοκυτταρικής πνευμονίας στο 31% των ασθενών), στο ήπαρ (με προσβολή της λειτουργίας του και αύξηση των τρανσαμινασών στο 23%) ή στους μυς (με ανάπτυξη βλάβης παρόμοιας με αυτήν της ΙΦΜ στο 26%).^{49,73} Στην πριν από την εισαγωγή της HAART περίοδο έχει αναφερθεί σε ποσοστό 3–8%, ενώ σήμερα παρατηρείται στο 1,5% των ασθενών.⁷⁴

Το ΣΔΔΛ σχετίστηκε με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA DR5, DR6 και DR7, σε αντίθεση με το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, το οποίο σχετίζεται με τα DR2 και DR3.⁷⁵ Στους ασθενείς αυτούς, σε αντίθεση με τους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren, η ανίχνευση ρευματοειδών παραγόντων, αλλά και των χαρακτηριστικών για σύνδρομο Sjögren Ro και La αντισωμάτων, παρατηρείται σπανιότατα.^{1,2,76}

4.3. Αγγειίτιδα

Έχει περιγραφεί κυρίως η εικόνα της λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας του δέρματος, της οζώδους πολυαρτηρίτιδας, της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας, της αγγειίτιδας από υπερευαισθησία, της πρωτοπαθούς αγγειίτιδας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) καθώς και της κοκκιωματώδους αγγειίτιδας ή της τύπου οζώδους πολυαρτηρίτιδας του ΚΝΣ, της αγγειίτιδας από κρουσφαιριναιμία σε συλλοίμωξη με HCV, της πορφύρας Henoch-Schönlein και της κοκκιωματώσεως Wegener.^{1,77–80} Εκτός των παραπάνω διακριτών τύπων αγγειίτιδας έχει αναφερθεί η παρουσία ανευρυσμάτων σε μεγάλο μέγεθος αγγεία, όπως της αορτής και των κλάδων του αορτικού τόξου, των αγγείων των άνω και των κάτω άκρων, των μεσητερικών αρτηριών, στην ιστολογική εκτίμηση των οποίων περιγράφηκαν αλλοιώσεις τύπου λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας των αγγείων που αιματώνουν το τοίχωμα των ανωτέρω αγγείων (vasa vasorum).^{1,80} Ιδιαίτερη κλινική σημασία έχει η σημαντική συμμετοχή της HIV-λοίμωξης στην ανάπτυξη της σπάνιας μορφής της αγγειίτιδας του ΚΝΣ και η προσβολή παιδιών με HIV-λοίμωξη σε προχωρημένα στάδια της νόσου από συνδυασμό αγγειίτιδας μεγάλων αγγείων και μικροανευρυσμάτων μικρών αγγείων. Τέτοιου είδους προσβολή σε αγγεία του εγκεφάλου ενδέχεται να προκαλέσει την αιφνίδια εμφάνιση σοβαρών εγκεφαλικών αιμορραγιών.^{77–79}

Στη μελέτη των Zhang et al, σε 98 οροθετικούς ασθενείς διαπιστώθηκε η παρουσία ρευματικών εκδηλώσεων σε ποσοστό 54,08%. Σε 20 ασθενείς (20,4%) παρατηρήθηκε αγγειίτιδα, και ειδικότερα σε 15 ασθενείς νόσος Αδαμαντιά-

δη-Behcet, σε 2 νόσος Henoch-Schönlein, σε 2 γάγγραινα δακτύλων και σε έναν αγγειίτιδα ΚΝΣ.¹⁴ Ανάπτυξη νόσου Αδαμαντιάδη-Behcet έχει αναφερθεί και από άλλους ερευνητές.⁸¹ Ενδιαφέρον έχει η περιγραφή από τους Mahajan et al ενός άνδρα με από τριμήνου εμφάνιση επώδυνων ελκών στα χείλη του στόματος και στα γεννητικά όργανα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και πυρετό με υψηλή ΤΚΕ.⁸¹ Στην υποψία της διάγνωσης της HIV-λοίμωξης οδήγησε το ιστορικό σεξουαλικών επαφών χωρίς προφυλάξεις. Ο ασθενής κατά το χρόνο της διάγνωσης εμφάνιζε ήδη χαμηλό αριθμό CD4+ T-λεμφοκυττάρων. Η χορήγηση HAART είχε ως αποτέλεσμα την υποχώρηση των εκδηλώσεων της νόσου Αδαμαντιάδη-Behcet σε 4 εβδομάδες. Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι οι Cuellar και Espinosa σε 1.000 ασθενείς με HIV-λοίμωξη δεν διαπίστωσαν την παρουσία της νόσου σε κανέναν από αυτούς.⁸² Στην καθημερινή κλινική πράξη ωστόσο πρέπει να είμαστε προσεκτικοί όταν αξιολογούμε ασθενείς με εκδηλώσεις από το δέρμα (όπως θυλακίτιδα), τους βλεννογόνους (έλκη στο στόμα και τα γεννητικά όργανα), τις αρθρώσεις κ.ά., που εμφανίζονται σε αμφότερες τις ανωτέρω καταστάσεις.

Η αγγειίτιδα της HIV-λοίμωξης θα μπορούσε να αποδοθεί σε άμεση ή έμμεση επίδραση του ιού λόγω κινητοποίησης ανοσιακών μηχανισμών (παραγωγή ανοσοσυμπλεγμάτων στο αγγειακό τοίχωμα ή παραγωγή και κυκλοφορία με καθήλωση τους στο αγγειακό τοίχωμα). Υπέρ της άμεσης επίδρασης συνηγορεί και η ανίχνευση του ιού στο αγγειακό τοίχωμα αυτών των ασθενών.⁸³ Επιπλέον, T-λεμφοκύτταρα από ασθενείς με HIV-λοίμωξη πυροδοτούν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος μέσω της παραγωγής του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (vascular endothelial cell growth factor, VEGF).⁸⁴ Ρόλο διαδραματίζει επίσης η παραγωγή κρυσφαιρινών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με συλλοίμωξη από τους ιούς HIV και HCV. Οι Saadoun et al, σε 11 ασθενείς με συνύπαρξη λοίμωξης από HIV και HCV, αναφέρουν την ανάπτυξη πολυνευροπάθειας στο 64%, δερματικής πορφύρας στο 36%, αρθραλγιών στο 36% και προσβολής της νεφρικής λειτουργίας στο 27%.⁸⁵

Οι Niewhof et al αναφέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα από τη χορήγηση daclizumab (ανθρώπινου ανασυνδυασμένου G1-k αντισώματος που συνδέεται με τον υποδοχέα CD25 στην επιφάνεια των T-λεμφοκυττάρων και εμπλέκεται στην ενεργοποίησή τους από την επίδραση της IL-2) σε ασθενή με HIV-λοίμωξη υπό θεραπεία με HAART που ανέπτυξε αγγειίτιδα.⁸⁶ Η χορήγηση του φαρμάκου δεν συνοδεύτηκε από μεταβολή του χαμηλού αριθμού των CD4+ T-λεμφοκυττάρων ή του ιικού φορτίου. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, μετά από την αύξηση του αριθμού των CD4+ T-λεμφοκυττάρων λόγω HAART,

παρατηρείται έντονη έκφραση των CD25 στην επιφάνεια των T-λεμφοκυττάρων.⁸³

5. Η ANTI-TNF α ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΙ HIV-ΛΟΙΜΩΞΗ

Ο TNF α φαίνεται ότι εμπλέκεται στην εξέλιξη της HIV-λοίμωξης καθότι:

- Διαπιστώθηκε η παρουσία του σε εγκεφαλικούς νευρώνες ασθενών με HIV-λοίμωξη⁸⁷
- Ευοδώνει την απόπτωση κυττάρων στην περιδοδντίτιδα των ασθενών με HIV-λοίμωξη στην περιοχή της βλάβης⁸⁸
- Προσθήκη του ιού σε κυτταρικές καλλιέργειες συνοδεύτηκε από αυξημένη παραγωγή TNF α , ενώ προσθήκη TNF α σε καλλιέργειες ACH2 κυττάρων επιμολυσμένων με τον ιό είχε ως αποτέλεσμα τον αυξημένο πολλαπλασιασμό του ιού⁸⁹
- Τα επίπεδα του TNF α συσχετίστηκαν με τον πυρετό και το σύνδρομο απίσχνανσης σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη⁹⁰
- Σε οροθετικούς ασθενείς διαπιστώθηκε η παρουσία υψηλών επιπέδων TNF α που σχετίζονταν θετικά με το ιικό φορτίο και τον αριθμό των CD8+ T-λεμφοκυττάρων και αρνητικά με τον αριθμό των CD4+ T-λεμφοκυττάρων, την εκατοστιαία αναλογία των CD4+ T-λεμφοκυττάρων, το πηλίκο CD4+/CD8+, καθώς και τα επίπεδα των αντισωμάτων κατά της πρωτεΐνης gp 160.⁹¹

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση αντι-TNF α θεραπείας σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις και HIV-λοίμωξη είχε ευνοϊκά αποτελέσματα, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.^{83,92-97}

Η χορήγηση etanercept και αντιφυματικής θεραπείας σε HIV-οροθετικούς ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) και πνευμονική φυματίωση (θετική φυματινοαντίδραση και θετικές καλλιέργειες πτυέλων) οδήγησε σε ικανοποιητικά αποτελέσματα (βελτίωση της ακτινογραφικής εικόνας, αρνητικοποίηση των καλλιεργιών των πτυέλων), χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.⁹⁴

Εξάλλου, η χορήγηση infliximab (10 mg/kg βάρους σώματος σε δύο εγχύσεις, με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων) σε 6 HIV-οροθετικούς ασθενείς με RA και αριθμό CD4+ T-λεμφοκυττάρων <200 κύτταρα/mm³ είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων του TNF α χωρίς μεταβολή του αριθμού των CD4+ T-λεμφοκυττάρων ή ανεπιθύμητες ενέργειες.⁹²

Επίσης, σε 11 HIV-οροθετικούς ασθενείς υπό HAART

και PA χορηγήθηκαν από τους Sha et al 10 mg/kg βάρους σώματος infliximab και διαπιστώθηκε ελάττωση των επιπέδων της CRP, της IL-2 και της IL-6, ενώ η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή και δεν οδήγησε σε αύξηση του ιικού φορτίου (HIV-RNA).⁹³

Οι Gaulis et al, σε ασθενή με βαριά αντιδραστική αρθρίτιδα και HIV-λοίμωξη, με μη ανιχνεύσιμο HIV-RNA στον ορό, μετά από χορήγηση 3 mg/kg βάρους σώματος infliximab σε δύο εγχύσεις με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων ανέφεραν βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων, ενώ το ιικό φορτίο του ιού παρέμεινε μη ανιχνεύσιμο.⁶

Οι Cepeda et al, σε 8 ασθενείς με HIV-λοίμωξη και ρευματικές παθήσεις (2 με ρευματοειδή αρθρίτιδα, 3 με ψωριασική αρθρίτιδα, 1 με αντιδραστική αρθρίτιδα, 1 με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και 1 με αδιαφοροποίητη σπονδυλαρθροπάθεια), μετά από τη χορήγηση αντι-TNFα θεραπείας, παρατήρησαν σημαντική βελτίωση των ρευματικών παθήσεων χωρίς μεταβολή του αριθμού των CD4+ T-λεμφοκυττάρων και του ιικού φορτίου.⁹⁵

Τέλος, σε μεμονωμένα περιστατικά HIV-οροθετικών ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα στα οποία χορηγήθηκε

etanercept παρατηρήθηκε βελτίωση της κλινικής εικόνας της ψωριασικής αρθρίτιδας χωρίς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που να μπορούν να αποδοθούν στο φάρμακο και όχι στην ανοσοανεπάρκεια του ασθενούς.^{96,97}

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με HIV-λοίμωξη συχνά παρουσιάζουν ποικίλες ρευματικές εκδηλώσεις είτε από το μυοσκελετικό σύστημα (αρθρώσεις, οστά και μύς), είτε σαν αυτές που παρατηρούνται σε νοσήματα του συνδετικού ιστού, όπως το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, το σύνδρομο Sjögren, την ιδιοπαθή φλεγμονώδη μυοπάθεια ή τις αγγειίτιδες. Οι ρευματικές εκδηλώσεις στο πλαίσιο της HIV-λοίμωξης δεν είναι σπάνιες, επηρεάζουν δυσμενώς την ποιότητα της ζωής των ασθενών και συχνά αποτελούν το σημαντικότερο ή και το μοναδικό πρόβλημα που τους οδηγεί σε αναζήτηση ιατρικής φροντίδας. Επιπλέον, απαιτούν κατάλληλη θεραπεία λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες των αλληλεπιδράσεων των αντιρετροϊκών με τα αντιρευματικά φάρμακα.

ABSTRACT

Rheumatic manifestations in HIV-infected patients

N. GALANOPOULOS,¹ K. PAPTODOROU,² E. MALTEZOS²

¹Outpatient Clinic of Rheumatology, University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, ²Second Department of Internal Medicine, Unit of Special Infectious Diseases, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(3):460–470

Various rheumatic manifestations may develop in HIV-infected patients. In the musculoskeletal system the main conditions which have been reported are reactive, psoriatic or rheumatoid-like arthritis, gout, infective arthritis, osteomyelitis, osteomalacia, osteonecrosis, myositis, pyomyositis and rhabdomyolysis. In addition, manifestations resembling connective tissue diseases may be seen, particularly systemic lupus erythematosus (SLE), Sjögren's syndrome and a whole spectrum of conditions characterized by vasculitis (polyarteritis nodosa, primary vasculitis of the central nervous system, Henoch-Schönlein purpura, Wegener's granulomatosis etc.). Latterly, a correlation has been found between TNFα levels and parameters of the progression of HIV-infection, and many studies have shown that anti-TNFα drugs are relatively safe and can provide improvement of specific rheumatic disorders in HIV-infected patients. As HIV-infection has become a pandemic, knowledge of these manifestations in everyday clinical practice is of great importance, because of problems in differential diagnosis between this infection and other autoimmune diseases. The production of autoantibodies in rheumatic diseases can affect the detection of anti-HIV antibodies, leading to false positive results in ELISA. Conversely, HIV-infection and antiretroviral therapy can modify the course of many rheumatic diseases, while the risk of side effects due to antirheumatic drugs may be increased in HIV (+) patients.

Key words: Antiretroviral therapy, Antirheumatic drugs, Autoantibodies, HIV-infection, Rheumatic manifestations

Βιβλιογραφία

- VASSILOPOULOS D, CALABRESE LH. Rheumatic aspects of HIV infection and others immunodeficient states. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weinman MH (eds) *Rheumatology*. 4th ed. Mosby, 2008
- WALKER UA, TYNDALL A, DAIKELER T. Rheumatic conditions in human immunodeficiency virus infection. *Rheumatology* 2008, 47:952–959
- MILLER ML. Muscle disease in HIV-infected patients. Up to date 2008
- UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update. Geneva: UNAIDS/WHO, December 2007 (http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_en.pdf)
- BERMAN A, ESPINOZA LR, DIAZ JD, AGUILAR JL, ROLANDO T, VASEY FB ET AL. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988, 85:59–64
- GAYLIS N. Infliximab in the treatment of a HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003, 30:407–411
- NJOBVU P, MCGILL P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol* 2000, 27:1699–1702
- SCHERL M, POSCH U, OBERMOSER G, AMMANN C, SEPP N, ULMER H ET AL. Targeting human immunodeficiency virus type 1 with antibodies derived from patients with connective tissue disease. *Lupus* 2006, 15:865–872
- CALABRESE LH, KIRCHNER E, SHRESTHA R. Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: Emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum* 2005, 35:166–174
- FOX RA, ISENBERG DA. Human immunodeficiency virus infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997, 40:1168–1172
- PENZAK SR, CHUCK SK, STAJICH GV. Safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hyperlipidemia in patients with HIV infection. *Pharmacotherapy* 2000, 20:1066–1071
- MUÑOZ FS, CARDENAL A, Balsa A, QUIRALTE J, DEL ARCO A, PEÑA JM ET AL. Rheumatic manifestations in 556 patients with human immunodeficiency virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 1991, 21:30–39
- MARQUEZ J, RESTREPO CS, CANDIA L, BERMAN A, ESPINOZA LR. Human immunodeficiency virus-associated rheumatic disorders in the HAART era. *J Rheumatol* 2004, 31:741–746
- ZHANG X, LI H, LI T, ZHANG F, HAN Y. Distinctive rheumatic manifestations in 98 patients with human immunodeficiency virus infection in China. *J Rheumatol* 2007, 34:1760–1764
- VASSILOPOULOS D, CALABRESE LH. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19:619–625
- MEDINA-RODRIGUEZ F, GUZMAN C, JARA LJ, HERMIDA C, ALBOUKREK D, CERVERA H ET AL. Rheumatic manifestations in human immunodeficiency virus positive and negative individuals: A study of 2 populations with similar risk factors. *J Rheumatol* 1993, 20:1880–1884
- CALABRESE LH, KELLEY DM, MYERS A, O'CONNELL M, EASLEY K. Rheumatic symptoms and human immunodeficiency virus infection. The influence of clinical and laboratory variables in a longitudinal cohort study. *Arthritis Rheum* 1991, 34:257–263
- McCONAGLE D, READE S, MARZO-ORTEGA H, GIBBON W, O'CONNOR P, MORGAN A ET AL. Human immunodeficiency virus associated spondyloarthritis: Pathogenic insights based on imaging findings and response to highly active antiretroviral treatment. *Ann Rheum Dis* 2001, 60:696–698
- MODY GM, PARKE FA, REVELLE GD. Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003, 17:265–287
- LÓPEZ-LARREA C, NJOBVU PD, GONZÁLEZ S, BLANCO-GELAZ MA, MARTÍNEZ-BORRA J, LÓPEZ-VÁZQUEZ A. The HLA-B*5703 allele confers susceptibility to the development of spondyloarthropathies in Zambian human immunodeficiency virus-infected patients with slow progression to acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 2005, 52:275–279
- MALLON E, YOUNG D, BRUCE M, GOTCH FM, EASTERBROOK PJ, NEWSON R ET AL. HLA-Cw*0602 and HIV-associated psoriasis. *Br J Dermatol* 1998, 139:527–533
- REVELLE JD, CONANT MA, DUVIC M. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis, psoriatic arthritis, and Reiter's syndrome: A disease continuum? *Arthritis Rheum* 1990, 33:1574–1578
- OMSTEIN MH, KERR LD, SPIERA H. A reexamination of the relationship between active rheumatoid arthritis and the acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 1995, 38:1701–1706
- SOLOMON G, BRANCATO L, WINCHESTER R. An approach to the human immunodeficiency virus-positive patient with a spondyloarthropathic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1991, 17:43–58
- MÜLLER-LADNER U, KRIEGSMANN J, GAY RE, KOOPMAN WJ, GAY S, CHATHAM WW. Progressive joint destruction in a human immunodeficiency virus-infected patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995, 38:1328–1332
- MANFREDI R, MASTROIANNI A, CORONADO OV, CHIODO F. Hyperuricemia and progression of HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996, 12:318–319
- MURATA K, DALAKAS MC. Expression of the costimulatory molecule BB-1, the ligands CTLA-4 and CD28, and their mRNA in inflammatory myopathies. *Am J Pathol* 1999, 155:453–460
- CALZA L, MANFREDI R, COLANGELI V, FREQE E, CHIODO F. Polymyositis associated with HIV infection during immune restoration induced by highly active anti-retroviral therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2004, 22:651–652
- TORSHIZY H, PATHRIA MN, CHUNG CB. Inflammation of Hoffa's fat pad in the setting of HIV: Magnetic resonance imaging findings in six patients. *Skeletal Radiol* 2007, 36:35–40
- FRIEDMAN AW, IKE RW. *Mycobacterium kansasii* septic arthritis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 1993, 36:1631–1632
- BELZUNEGUI J, SANTISTEBAN M, GORORDO M, BARASTAY E, RODRÍGUEZ-ESCALERA C, LOPEZ-DOMÍNGUEZ L ET AL. Osteoarticular mycobacterial infections in patients with the human immunodeficiency virus. *Clin Exp Rheumatol* 2004, 22:343–345

32. HAKAWI AM, ALRAJHI AA. Septic arthritis due to *Mycobacterium szulgai* in a patient with human immunodeficiency virus: Case report. *Scand J Infect Dis* 2005, 37:235–237
33. BUSCH VJ, REGEZ RM, HEERE B, WILLEMS WJ. Osteoarticular infections in HIV-infected patients: 23 cases among 1,515 HIV-infected patients. *Acta Orthop* 2007, 78:786–790
34. ZALAVRAS CG, DELLAMAGGIORA R, PATZAKIS MJ, BAVA E, HOLTOM PD. Septic arthritis in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Orthop Relat Res* 2006, 451:46–49
35. BROOKS JI, GALLICANO K, GARBER G, ANGEL JB. Acute monoarthritis complicating therapy with indinavir. *AIDS* 2000, 14:2064–2065
36. VASSILOPOULOS D, CHALASANI P, JURADO RL, WORKOWSKI K, AGUDELO CA. Musculoskeletal infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine* 1997, 76:284–294
37. PARSONAGE MJ, WILKINS EG, SNOWDEN N, ISSA BG, SAVAGE MW. The development of hypophosphataemic osteomalacia with myopathy in two patients with HIV infection receiving tenofovir therapy. *HIV Med* 2005, 6:341–346
38. MILLER KD, MASUR H, JONES EC, JOE GO, RICK ME, KELLY GG ET AL. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002, 137:17–25
39. MORSE CG, MICAN JM, JONES EC, JOE GO, RICK ME, FORMENTINI E ET AL. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2007, 44:739–748
40. GAUGHAN DM, MOFENSON LM, HUGHES MD, SEAGE GR 3rd, CIUPAK GL, OLESKE JM ET AL. Osteonecrosis of the hip (Legg-Calvé-Perthes disease) in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatrics* 2002, 109:E74-4
41. MONIER P, MCKOWN K, BRONZE MS. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000, 31:1488–1492
42. CALZA L, MANFREDI R, MASTROIANNI A, CHIODO F. Osteonecrosis and highly active antiretroviral therapy during HIV infection: Report of a series and literature review. *AIDS Patient Care STDs* 2001, 15:385–389
43. BROWN TT, RUPPE MD, KASSNER R, KUMAR P, KEHOE T, DOBS AS ET AL. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected patients and its association with increased central adiposity and postload hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:1200–1206
44. DOLAN SE, HUANG JS, KILLILEA KM, SULLIVAN MP, ALIABADI N, GRINSPOON S. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS* 2004, 18:475–483
45. AMIEL C, OSTERTAG A, SLAMA L, BAUDOIN C, N'GUYEN T, LAJEUNIE E ET AL. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res* 2004, 19:402–409
46. YIN M, DOBKIN J, BRUDNEY K, BECKER C, ZADEL JL, MANANDHAR M ET AL. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005, 16:1345–1352
47. TEBAS P, POWDERLY WG, CLAXTON S, MARIN D, TANTISIRIWAT W, TEITELBAUM SL ET AL. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14:F63–F67
48. LIN D, RIEDER MJ. Interventions for the treatment of decreased bone mineral density associated with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 18:CD005645
49. JOHNSON RW, WILLIAMS FM, KAZI S, DIMACHKIE MM, REVELLE JD. Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: A longitudinal study of outcome. *Arthritis Rheum* 2003, 49:172–178
50. GLICKSTEIN SL, STRICKLAND SR, RUSIN LH. Acute myositis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 1990, 33:298
51. DALAKAS MC, RAKOCEVIC G, SHATUNOV A, GOLDFARB L, RAJU R, SALAJEGHEH M. Inclusion body myositis with human immunodeficiency virus infection: Four cases with clonal expansion of viral-specific T cells. *Ann Neurol* 2007, 61:466–475
52. DALAKAS MC, PEZESHKPOUR GH, GRAVELL M, SEVER JL. Polymyositis associated with AIDS retrovirus. *JAMA* 1986, 256:2381–2383
53. SEIDMAN R, PERESS NS, NUOVO GJ. *In situ* detection of polymerase chain reaction-amplified HIV-1 nucleic acids in skeletal muscle in patients with myopathy. *Mod Pathol* 1994, 7:369–375
54. ILLA I, NATH A, DALAKAS M. Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: Similarities with seronegative polymyositis. *Ann Neurol* 1991, 29:474–481
55. SIMPSON DM, BENDER AN. Human immunodeficiency virus-associated myopathy: Analysis of 11 patients. *Ann Neurol* 1988, 24:79–84
56. DALAKAS MC, ILLA I, PEZESHKPOUR GH, LAUKAITIS JP, COHEN B, GRIFFIN JL. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990, 322:1098–1105
57. CUPLER EJ, DANON MJ, JAY C, HENCH K, ROPKA M, DALAKAS MC. Early features of zidovudine-associated myopathy: Histopathological findings and clinical correlations. *Acta Neuropathol* 1995, 90:1–6
58. MASANÉS F, BARRIENTOS A, CEBRIÁN M, PEDROL E, MIRÓ O, CASADEMONT J ET AL. Clinical, histological and molecular reversibility of zidovudine myopathy. *J Neurol Sci* 1998, 159:226–228
59. HUGHES RA, ROWE IF, SHANSON D, KEAT AC. Septic bone, joint and muscle lesions associated with human immunodeficiency virus infection. *Br J Rheumatol* 1992, 31:381–388
60. PATEL SR, OLENGINSKI TP, PERRUQUET JL, HARRINGTON TM. Pyomyositis: Clinical features and predisposing conditions. *J Rheumatol* 1997, 24:1734–1738
61. GHERARDI R, BAUDRIMONT M, LIONNET F, SALORD JM, DUVIVIER C, MICHON C ET AL. Skeletal muscle toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: A clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1992, 32:535–542
62. MAHÉ A, BRUET A, CHABIN E, FENDLER JP. Acute rhabdomyolysis coincident with primary HIV-1 infection. *Lancet* 1989, ii:1454–1455
63. SESMA P, MARTINEZ G, VERDEJO C, FERNANDEZ-GUERRERO ML. Rhabdomyolysis, infection due to the human immunodeficiency virus, and staphylococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 1992, 15:1054
64. CHUCK SK, PENZAK SR. Risk-benefit of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of HIV protease inhibitor-related hyperlipidaemia. *Expert Opin Drug Saf* 2002, 1:5–17
65. DALAKAS MC, PEZESHKPOUR GH, FLAHERTY M. Progressive nemaline (Rod) myopathy associated with HIV infection (letter). *N Engl J Med* 1987, 317:1602–1603
66. AUTHIER FJ, De GRISSAC N, DEGOS JD, GHERARDI RK. Transient

- myasthenia gravis during HIV infection. *Muscle Nerve* 1995, 18:914–916
67. SIMPSON DM, BENDER AN, FARRAYE J, MENDELSON SG, WOLFE DE. Human immunodeficiency virus wasting syndrome may represent a treatable myopathy. *Neurology* 1990, 40:535–538
 68. MIRÓ O, PEDROL E, CEBRIÁN M, MASANÉS F, CASADEMONT J, MALLOLAS J ET AL. Skeletal muscle studies in patients with HIV-related wasting syndrome. *J Neurol Sci* 1997, 150:153–159
 69. DUDGEON WD, PHILLIPS KD, CARSON JA, BREWER RB, DURSTINE JL, HAND GA. Counteracting muscle wasting in HIV-infected individuals. *HIV Med* 2006, 7:299–310
 70. DAIKH BE, HOLYST MM. Lupus-specific autoantibodies in concomitant human immunodeficiency virus and systemic lupus erythematosus: Case report and literature review. *Semin Rheum* 2001, 30:418–425
 71. D'AMATI G, Di GIOIA CR, GALLO P. Pathological findings of HIV-associated cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 2001, 946:23–45
 72. CALZA L, MANFREDI R, COLANGELIV, D'ANTUONO A, PASSARINI B, CHIODO F. Systemic and discoid lupus erythematosus in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2003, 14:356–359
 73. KAZI S, COHEN PR, WILLIAMS F, SCHEMPP R, REVEILLE JD. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. Clinical and immunogenetic features in 35 patients. *AIDS* 1996, 10:385–391
 74. KORDOSSIS T, PAIKOS S, ARONI K, KITSANTA P, DIMITRAKOPOULOS A, KAVOUKLIS E ET AL. Prevalence of Sjögren's-like syndrome in a cohort of HIV-1-positive patients: Descriptive pathology and immunopathology. *Br J Rheumatol* 1998, 37:691–695
 75. BASU D, WILLIAMS FM, AHN CW, REVEILLE JD. Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Arthritis Rheum* 2006, 55:466–472
 76. ITESCU S. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus infection – a Sjögren's-like disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1991, 17:99–115
 77. CALABRESE LH. Vasculitis and infection with the human immunodeficiency virus. *Rheum Dis Clin North Am* 1991, 17:131–147
 78. DUBROVSKYT, CURLESS R, SCOTT G, CHANELES M, POST MJ, ALTMAN N ET AL. Cerebral aneurysmal arteriopathy in childhood AIDS. *Neurology* 1998, 51:560–565
 79. MAZZONI P, CHIRIBOGA CA, MILLAR WS, ROGERS A. Intracerebral aneurysms in HIV infection: Two cases and review of the literature. *Pediatr Neurol* 2000, 23:252–255
 80. SAMBATAKOU H, TSIACHRIS D, STAMOULI S, GARGALIANOS P, ARCHIMANDRITIS A. Systemic vasculitis with gastrointestinal involvement in a HIV-infected adult. *Am J Med Sci* 2008, 335:237–238
 81. MAHAJAN VK, SHARMA NL, SHARMA VC, SHARMA RC, SARIN S. Behçet's disease with HIV infection: Response to antiretroviral therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005, 71:276–278
 82. CUELLAR ML, ESPINOZA LR. HIV infection-associated rheumatic syndromes. *Clin Exp Rheumatol* 1999, 17:633
 83. GUILLEVIN L. Virus-induced systemic vasculitides: New therapeutic approaches. *Clin Dev Immunol* 2004, 11:227–231
 84. ASCHERL G, HOHENADL C, SCHATZ O, SHUMAY E, BOGNER J, ECKHART L ET AL. Infection with human immunodeficiency virus-1 increases expression of vascular endothelial cell growth factor in T cells: Implications for acquired immunodeficiency syndrome-associated vasculopathy. *Blood* 1999, 93:4232–4241
 85. SAADOUN D, AARON L, RESCHE-RIGON M, PIALOUX G, PIETTE JC, CA-COUB P ET AL. Cryoglobulinaemia vasculitis in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS* 2006, 20:871–877
 86. NIEUWHOF CM, DAMOISEAUX J, COHEN TERVAERT JW. Successful treatment of cerebral vasculitis in a HIV-positive patient with anti-CD25 treatment. *Ann Rheum Dis* 2006, 65:1677–1678
 87. ROSTASY K, MONTI L, LIPTON SA, HEDREEN JC, GONZALEZ RG, NAVIA BA. HIV leucoencephalopathy and TNF alpha expression in neurones. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, 76:960–964
 88. VIEIRA BJ, De SOUZA AR, AARESTROP FM. Tumour necrosis factor-alpha expression and detection of apoptosis at the site of chronic periodontitis in AIDS patients. *J Periodontol Res* 2003, 38:606–610
 89. DUH EJ, MAURY WJ, FOLKS TM, FAUCI AS, RABSON AB. Tumour necrosis factor alpha activates human immunodeficiency virus type 1 through induction of nuclear factor binding to the NF-kappa B sites in the long terminal repeat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86:5974–5978
 90. VALDEZ H, LEDERMAN MM. Cytokines and cytokine therapies in HIV infection. *AIDS Clin Rev* 1997–1998:187–228
 91. CAPINI CJ, RICHARDSON MW, HENDEL H, SVERSTIUK A, MIRCHANDANI J, RÉGULIER EG ET AL. Autoantibodies to TNF alpha in HIV-1 infection: Prospects for anti-cytokine vaccine therapy. *Biomed Pharmacother* 2001, 55:23–31
 92. WALKER RE, SPOONER KM, KELLY G, McCLOSKEY RV, WOODY JN, FALLOON J ET AL. Inhibition of immunoreactive tumor necrosis factor-alpha by a chimeric antibody in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Infect Dis* 1996, 174:63–68
 93. SHA BE, VALDEZ H, GELMAN RS, LANDAY AL, AGOSTI J, MITSUYASU R ET AL. Effect of etanercept (Enbrel) on interleukin 6, tumor necrosis factor alpha, and markers of immune activation in HIV-infected subjects receiving interleukin 2. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002, 18:661–665
 94. WALLIS RS, KYAMBADDE P, JOHNSON JL, HORTER L, KITTLE R, POHLE M ET AL. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS* 2004, 18:257–264
 95. CEPEDA EJ, WILLIAMS FM, ISHIMORI ML, WEISMAN MH, REVEILLE JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008, 67:710–712
 96. ABOULAFIA DM, BUNDOW D, WILSKA K, OCHS UI. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc* 2000, 75:1093–1098
 97. LINARDAKI G, KATSAROU O, IOANNIDOU P, KARAFOLIDOU A, BOKI K. Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2007, 34:1353–1355

Corresponding author:

K. Papatheodorou, 5 Sinthikis Lozanis street, GR-681 00 Alexandroupolis, Greece
e-mail: kpatatheo@yahoo.gr