



Revmatiske manifestasjoner ved HIV-infeksjon

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

ZENEBE MELAKU

HANS-JACOB HAGA

Revmatologisk avdeling
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Pasienter med HIV-infeksjon kan ha symptomer, kliniske funn og serologiske abnormaliteter som likner på det man finner ved revmatiske sykdommer.

Vi vil i denne artikkelen gi en oversikt over revmatiske symptomer og sykdommer som kan være manifestasjoner av HIV-infeksjon. Artikkelen bygger på nyere litteratur identifisert ved søk i Medline. Noen av assosiasjonene mellom HIV-infeksjon og revmatiske sykdommer kan være tilfeldige, mens andre synes å være direkte relatert til infeksjonen. De revmatiskemanifestasjonene er en rekke leddsyndromer og autoimmune sykdommer, som Reiters syndrom, psoriasisartritt, HIV-assosiert artritt, septisk artritt, et Sjögren-liknende syndrom, myopati og systemisk vaskulitt.

For klinikerer kan dette by på store diagnostiske og terapeutiske utfordringer, spesielt fordi de revmatiske manifestasjonene kan opptre før kliniske tegn på HIV-infeksjon, og fordi tradisjonell behandling av revmatisk sykdom med steroider og cytostatika kan forverre HIV-infeksjonen.

Siden det første tilfellet av immunsviktsyndromet AIDS ble beskrevet i 1981, er mange kliniske symptomer og funn blitt assosiert med HIV-infeksjon. Blant de kliniske funnene finnes revmatologiske manifestasjoner og autoimmune sykdommer. I 1987 ble det rapportert om 13 pasienter med HIV-infeksjon og samtidig Reiters syndrom (1), og dette markerte starten på en rekke studier hvor man undersøkte om det kunne være en sammenheng mellom HIV-infeksjon og revmatiske autoimmune sykdommer. Disse studiene har imidlertid vært vanskelig gjort ved at man har hatt problemer med å finne egnede kontrollpersoner til prospektive, kontrollerte studier. En del av rapportene har også vært anekdotiske og lite systematiske.

Epidemiologiske studier har vist høyst varierende resultater med tanke på prevalens av revmatiske manifestasjoner hos HIV-infiserte. Dette illustreres ved at det på den ene side er vist at risikoen for revmatisk manifestasjon er betydelig økt ved HIV-infeksjon, mens det på den annen side kan være holdepunkter for at HIV-infeksjon kanskje beskytter mot revmatologisk sykdom. I en av de få prospektive studiene som er utført, fant man at hos 300 HIV-infiserte som ble fulgt i tre år, utviklet 8 % forskjellige former for artritt og 5 % myositt, og autoimmunbindevevssykdom ble funnet hos 2 %. Dette er langt høyere enn forventet (2).

Man har gradvis dannet seg et bilde av hvilke revmatiske sykdommer som kan være assosiert med HIV-infeksjon, spesielt på bakgrunn av tidlige studier hvor man foreslo en sammenheng med psoriasisartritt (3) og Reiterssyndrom (1). Det er fortsatt uklart om en del revmatiske manifestasjoner hos HIV-infiserte representerer en tilfeldig assosiasjon, men det synes klart at enkelte revmatiske manifestasjoner er knyttet til infeksjonen.

Hvilke mekanismer som kan gi revmatiske manifestasjoner ved HIV-infeksjon, er fortsatt lite kjent. En mulig mekanisme er endrede immunreaksjoner som fører til økt HIV-ekspresjon, samtidig som vertens forsvarsmekanismer mot fremmede antigener endres. Denne spesielle formen for aktivering av immunapparatet kan også bidra til den kroniske inflammasjonen og tendensen til oppreden av autoimmunitet som ofte sees ved HIV-infeksjoner. I tillegg vil en sentraldysregulering i immunapparatet være assosiert med infiltrasjon av CD8-positive T-lymfocytter, som er typisk for flere av disse revmatiske følgetilstandene slik som diffus infiltrerende lymfocytose-syndrom og visse former for myositt.

De revmatologiske manifestasjonene som er beskrevet ved HIV-infeksjoner kan inndeles i to hovedgrupper: leddsykdommene og de autoimmune bindevevssykdommene (tab 1).

Tabell

Tabell 1 Revmatologiske manifestasjoner rapportert hos HIV-infiserte

Leddmanifestasjoner	Autoimmune sykdommer
Artralgi	Diffus infiltrerende lymfocytose-syndrom
Septisk artritt	
Reiters syndrom	Myositt
Psoriasis- artritt	Vaskulitter
HIV-artritt	<ul style="list-style-type: none"> Systemisk lupus erythema tosus-liknende tilstand Positive serologiske prøver

Leddsykdommene

Leddsykdommene som er beskrevet ved HIV-infeksjon er artralgi, Reiterssyndrom, psoriasisartritt, HIV-assosiert artritt og septisk artritt.

ARTRALGIER

Artralgi og myalgier er de vanligste revmatologiske symptomene ved HIV-infeksjon (4). Artralgiene er ofte lette, fluktuerende og polyartikulære, og representerer et ukarakteristisk symptom som man ofte ser ved virusinfeksjoner i sin alminnelighet.

REITERS SYNDROM

Reaktiv artritt og Reiters syndrom som en følge av infeksjose tarmsykdommer og veneriske sykdommer er blitt beskrevet hos HIV-infiserte både i tidlige og sene stadier av sykdommen (5), men det er fortsatt usikkert om patogenesen er knyttet til HIV-infeksjonen, eller om det er relatert til økt insidens av infeksjoner. Det sees spesielt affeksjon av knær, ankler og forfotter, affeksjon av ledd i øvre ekstremiteter er mer sjeldent. Entesopatier, tendinitter og andre ekstraartikulære manifestasjoner er blitt rapportert å være like alminnelig som hos personer uten HIV-infeksjon. Revmatisk sykdom i columna er ikke vanlig, og røntgenologisk verifisert sakroileitt er svært sjeldent. Den kjente assosiasjonen mellom reaktiv artritt og vevstypen HLA-B27 er blitt bekreftet hos HIV-infiserte individer av kaukasisk opprinnelse, mens en slik assosiasjon ikke er påvist hos svarte i Zimbabwe (6).

Det kliniske bildet ved Reiters syndrom er svært varierende, og i de fleste tilfeller er tilstanden mild og lar seg behandle med antiflogistika. Hos noen individer kan imidlertid tilstanden være alvorlig, med røntgenologisk påvisbar periostitt med erosjoner, og konvensjonell behandling med antiflogistika og spesifikke antirevmatika kan ha liten effekt.

Det er beskrevet at Reiters syndrom kan opptre flere år før klinisk påvisbar HIV-infeksjon (7).

PSORIASIS ARTRITT

Et spektrum av psoriatiske hudmanifestasjoner kan finnes hos HIV-infiserte, og både hud- og leddmanifestasjoner kan være utbredt og til dels alvorlige (3, 8-11). Artritt og entesopatier, slik som beskrevet for Reiters syndrom, kan også sees sammen med psoriatiske hudmanifestasjoner. Artritt assosiert med psoriasis er ofte vanligere hos HIV-infiserte enn det man ser ved psoriasis hos ikke-HIV-infiserte. I en studie av 18 menn med HIV-infeksjon og psoriasis ble assymetrisk polyartritt påvist hos 32 % (10), mens en prevalens mindre enn 10 % er det som vanligvis observeres hos ikke-HIV-infiserte psoriasis-pasienter.

Siden keratoderma blenorrhagicum og pustuløs psoriasis ofte er vanskelig å skille fra hverandre, kan det være problematisk å avgjøre om det foreligger inkomplett Reiters syndrom eller psoriasisartritt. Dette har ført til at noen mener at Reiters syndrom og psoriasisartritt er to sider av samme tilstand hos HIV-infiserte individer (10). Det kliniske bildet varierer mye, og både hud- og leddmanifestasjonene varierer fra lette til alvorlige.

De fleste pasientene responderer godt på antiflogistikabehandling, mens de med artritt kan ha effekt av behandling med sulfasalazin. Den antivirale medisinen zidovudin er ofte effektiv til å kontrollere hudmanifestasjonene, mens den er mindre egnet til å behandle leddmanifestasjoner (12). Liknendestudier med nyere antivirale midler er ikke publisert.

HIV-ASSOSIERT ARTRITT

Det er seronegativ artritt som dominerer hos HIV-infiserte (2), og det er beskrevet to former. Den ene er karakterisert ved subakutt oligoartikulær artritt, som utvikler seg over 1-6 uker og har en varighet på opptil seks måneder. Denne formen involverer vanligvis store ledd, hovedsakelig knær og ankler, og den er ikke-erosiv, med lette inflammatoriske kjennetegn. Den andre formen for artritt kalles gjerne the painful articular syndrome, og er ikke beskrevet hos andre enn HIV-infiserte (13). Denne formen kan finnes hos opptil 10 % av AIDS-pasienter, og presenterer seg som akutt, svært smertefull og skarpsmerte i ledd, hovedsakelig knær og albuer. Denne tilstanden kan vare fra timer til flere dager og krever ofte behandling med sterke gruppe A-analgetika. Undersøkelse av leddvæske ved denne formen viser bare lett inflammatorisk tilstand, i form av få betennelsesceller.

I behandlingen av artritt er ofte antiflogistika godt nok, siden inflammasjonen ofte er beskjeden (14), gjerne kombinert med intraartikulære steroider. Av spesifikke medikamenter er i kasuistiske rapporter sulfasalazin og antimalarimidler også blitt rapportert å ha effekt og være sikre i bruk. Bruk av metotreksat og andre

immunsuppressiver er imidlertid forbundet med risiko for opportunistiske infeksjoner og utvikling av Kaposissarkom, og bør derfor unngås. Det er ikke dokumentert at antiviralemedisiner har effekt på leddmanifestasjoner hos HIV-infiserte.

Sammenhengen mellom HIV-infeksjon og revmatoid artritt er omstridt. Tidligere observasjoner om at HIV-infeksjon hos pasienter med revmatoidartritt kunne gi remisjon av leddgiktssykdommen, førte til at man konkluderte med at HIV-infeksjon og revmatoid artritt ikke kunne være tilstede samtidig hos samme person (15, 16). Imidlertid har senere studier vist at progredierende revmatoid artritt med ledderosjoner kan finnes hos HIV-infiserte, på tross av kraftig reduksjon av antallet CD4-positiv lymfocytter (17).

SEPTISK ARTRITT

Til tross for at HIV-infiserte har økt risiko for å pådra seg infeksjoner, er septisk artritt kun rapportert få ganger. Septisk artritt sees vanligvis ved avansert sykdom, og de vanligste patogene mikroben er *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Sporotrichum schenckii*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, i tillegg til atypiske mykobakterier.

Klinisk atskiller septisk artritt seg ikke fra det som observeres hos ikke-HIV-infiserte. I tillegg til å undersøke leddvæsken på vanlige mikrober, som angitt, må det også undersøkes på sopp og mykobakterier. Behandlingen av septisk artritt må være bredspektrert inntil svar på spesifikt bakterielt agens foreligger. Det må tas hensyn til pasientens dårlig fungerende immunapparat når behandlingsvarigheten skal bestemmes (18).

Autoimmune bindevevssykdommer

Et bredt spektrum av bindevevssykdommer er beskrevet hos HIV-infiserte.

DIFFUS INFILTRATIV LYMFOCYTOSE-SYNDROM

En av de bindevevssykdommene som beskrives spesifikt hos HIV-infiserte, er en variant av primært Sjögrens syndrom. De kan utvikle et syndrom med bilateral parotishevelse, tørre øyne og tørr munn samt infiltrasjon av lymfocytter i spyttkjertler og viscerale organer. Selv om likheten med Sjögrens syndrom er slående, er dette en distinkt sykdoms enhet (19, 20). Benevnelsen diffus infiltrativ lymfocytose-syndrom brukes for å skille den tilstanden fra primært Sjögrens syndrom. Ekstraglandulære komplikasjoner er svært vanlig ved denne tilstanden, og består av lymfocytt interstiell pneumonitt, lymfocytt meningitt, nevropatier i kranialnervene, i tillegg til interstiell nefritt og lymfocytt infiltrasjon i tarmveggen. Dessuten har disse pasientene en klart økt risiko for å utvikle høygradig B-cellelymfom i spyttkjertlene. Autoantistoffer som man vanligvis assosierer med primært Sjögrens syndrom, slik som anti-SSA og anti-SSB, ser man sjelden ved den tilstanden. I kontrast til primært Sjögrens syndrom er de infiltrerende cellene CD8-positiv T-lymfocytter, mens det ved Sjögrens syndrom hovedsakelig er CD4-positiv T-lymfocytter. I tillegg har pasienter med diffus infiltrativ lymfocytose-syndrom økt frekvens av vevstypen HLA-DR5 (svarte) og HLA-DR6 og -DR7 (kaukasere). Ved primært Sjögrens syndrom er det en overvekt av vevstypene HLA-DR2 og HLA-DR3.

Tørrhetsplagene og parotishevelsen hos pasienter med diffus infiltrativ lymfocytose-syndrom kan behandles effektivt med zidovudin. Hos pasienter med ekstraglandulære manifestasjoner og progredierende sykdom har høydosesteroider vist seg å være egnet til å kontrollere tilstanden (20).

MYOPATI

Flere typer myopati er beskrevet hos HIV-infiserte. Muskelplager er vanligvis et av de første revmatologiske symptomene som opptrer, og de hyppigst registrerte muskelsykdommene er polymyositt/dermatomyositt, pyomyositt og myopati som et resultat av opportunistiske infeksjoner som toksoplasmose eller ved antiviral zidovudinbehandling (21, 22).

Det anbefales å seponere den antivirale behandlingen med zidovudindersom man mistenker HIV-assosiert myopati. Hvis dette ikke fører tilbedring i løpet av to uker, anbefales muskelbiopsi. Dersom biopsien viserpolymyositt, kan man forsiktig prøve behandling med steroider. Pasienter medHIV-infeksjon og myopati synes å respondere på lavere doser steroider ennandre med idiopatisk polymyositt. Så langt som mulig bør man unngå bruk avimmunsuppressive medikamenter.

VASKULITT

Vaskulittiske syndromer rapportert i forbindelse med HIV-infeksjon spennerfra affeksjon av små kar, som man ser ved hypersensitivitetsvaskulitt, tilaffeksjon av middelstore arterier, slik som ved periarteritis nodosa,granulomatøse vaskulitter og primær angiitt i sentralnervesystemet (23, 24).Disse rapportene er hovedsakelig kasuistikker, noe som gjør det vanskelig åavgjøre om det er et tilfeldig sammentreff når vaskulittsykdommer ogHIV-infeksjon opptrer samtidig. Sjeldne immunproliferative vaskulittisketilstander, slik som angiosentrisk lymfom og lymfomatoid granulomatose, erderimot spesielle ved at de er blitt rapportert å opptre relativt hyppig vedHIV-infeksjoner, og manifesterer seg da oftest i lungene og isentralnervesystemet. Det har ført til spekulasjon om HIV-indusertdysregulering av immunapparatet kan føre til proliferasjon av T-lymfocytterkonsentrisk rundt kar, slik man ser ved disse sjeldne tilstandene.

Primær angiitt i sentralnervesystemet presenterer seg oftest som etprograderende tap av sentralnervøse funksjoner eller som fulminanthurtigutviklende encefalitt. Der finnes ikke prospektive studier vedrørendebehandlingen av HIV-assosiert vaskulitt, men rapporter tyder på atpasientene responderer på tradisjonell vaskulittbehandling med steroider ogcytostatika, selv om det kompromitterte immunsystemet gjør det vanskelig ågjennomføre en slik behandling. Enhver form for immunsuppresjonsbehandlingbør kombineres med aggressiv antiviral og antibakteriell profylakse.

SYSTEMISK LUPUS ERYTHEMATOSUS-LIKNENDE SYNDROM

HIV-infeksjon og systemisk lupus erytematosus er systemsykdommer med variertorganaffeksjon. Mange HIV-infiserte personer utvikler kliniske symptomer somkan være vanskelig å skille fra systemisk lupus erytematosus, slik somfeber, dårlig allmenntilstand, vekttap, lymfadenopati, hudmanifestasjoner ognevrologiske manifestasjoner. Dette kan lett føre til diagnostiske ogterapeutiske problemer, spesielt fordi det ved begge tilstander kanforeligge positive serologiske tester.

SEROLOGISKE OG IMMUNOLOGISKE PRØVER

Serologiske og immunologiske prøver er ofte patologiske ved HIV-infeksjon oglikner det man ser ved autoimmune sykdommer (21, 25 27).Polyklonal hypergammaglobulinemi ser man nesten alltid hos HIV-infiserte, oghøyt titer av IgG-antikardiolipin-antistoffer ser man hos opptil 50 % av disse pasientene, uten at det er forbundet med økt tromboserisiko.Antistoffer mot cytoplasmatiske antigener i nøytrofile granulocytter (ANCA)kan påvises hos opptil 42 % av HIV-infiserte pasienter, men imotsetning til hos ikke-HIV-infiserte er dette ikke assosiert medvaskulittsykdom. Både antinukleære antistoffer (ANA) og revmatoid faktorpåvises noe hyppigere enn i normalbefolkningen. Økt mengde immunkomplekserpåvises ofte, men er vanligvis ikke assosiert med immunkomplekssykdom.

Et annet viktig poeng er at pasienter med autoimmune sykdommer har entendens til å utvikle falskt positiv HIV-test på grunn av kryssreagerendeautoantistoffer. Kryssreaksjon mellom HIV-antistoffer og autoantistoffersees hos ca. 10 % av pasienter med systemisk lupus erythematosusnår man bruker ELISA-teknikk for påvisning av antistoffer. Positiv HIV-testhos pasienter med systemisk lupus erythematosus bør derfor undersøkes medandre metoder, f.eks. Western blot (28).

Konklusjon

Revmatiske manifestasjoner er hyppig hos HIV-infiserte, og de vanligstemanifestasjonene er uspesifikke og sees ved virusinfeksjoner i sialminnelighet. Det synes likevel å være økt hyppighet av artritt, myositt og autoimmune sykdommer, og noen av disse tilstandene er spesifikke for HIV-infeksjon, de er ikke tilfeldig assosiert med infeksjonen.

Derevematologiske manifestasjonene kan debutere før kliniske tegn på HIV-infeksjon, slik som beskrevet for Reiters syndrom. Tradisjonell behandling av de inflammatoriske revmatiske sykdommene med steroider og cytostatika fører ofte til økt risiko for opportunistiske infeksjoner og kanskje til økt risiko for malignitet hos HIV-infiserte.

LITTERATUR

1. Winchester R, Bernstein DH, Fischer HD, Enlow R, Solomon G. The occurrence of Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1987; 106: 19-26.
2. Calabrese LH. Rheumatic aspects of human immunodeficiency virus infection and other immunodeficient status. I: Klippel JH, Dieppe PA, red. *Rheumatology*. 2. utg. London: Mosby, 1998.
3. Duvic M, Johnson TM, Rapini RP, Freeze T, Brewton G, Rios A. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Archives Dermatol* 1987; 123: 1622-32.
4. Buskila D, Gladman D. Musculoskeletal manifestations of infections with immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 223-5.
5. Keat A. HIV and overlap with Reiter's syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 363-77.
6. Davis P, Stein M, Latif A, Emmanuel J. Acute arthritis in Zimbabwean patients: possible relationship to human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1989; 16: 346-8.
7. Espinoza LR, Aguilar JL, Berman A, Gutierrez F, Vasey FB, Germain BF. Rheumatic manifestations associated with human immunodeficiency virus infection. *Arthritis Rheum* 1989; 12: 1615-22.
8. Espinoza LR, Berman A, Vasey FB, Cahalin C, Nelson R, Germain BF. Psoriatic arthritis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1034-40.
9. Brancato L, Itescu S, Skovron ML, Solomon G, Winchester R. Aspects of the spectrum, prevalence and disease susceptibility determinants of Reiter's syndrome and related disorders associated with HIV infection. *Rheumatol Int* 1989; 9: 137-41.
10. Reveille JD, Conant MA, Duvic M. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis, psoriatic arthritis and Reiter's syndrome: a disease continuum? *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1574-8.
11. Kaplan MH, Sadik MS, Weider J, Farber BF, Neidt GW. Antipsoriatic effects of Zidovudine in human immunodeficiency virus associated psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 76-82.
12. Duvic M, Crane MN, Conant M, Mahoney SE, Reveille JD, Lehrman SN. Zidovudine improves psoriasis in human immunodeficiency virus positive males. *Arch Dermatol* 1994; 130: 447-51.
13. Rynes RI. Painful rheumatic syndromes associated with human immunodeficiency virus infection. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17: 79-88.
14. Solomon G, Brancato L, Itescu S. Arthritis, psoriasis and related syndromes with HIV-infection. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 59-78.
15. Bijlsma JWJ, Derksen RHW, Huber-Bruning O, Boleffs JCC. Does AIDS cure rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 350-1.
16. Amor B. Rheumatoid arthritis and AIDS. *J Rheumatol* 1989; 16: 845.
17. Ornstein MH, Kerr LD, Spiera H. A re-examination of the relationship between active rheumatoid arthritis and the acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1701-6.
18. Itescu S. Adult immunodeficiency and rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 53-73.
19. Itescu S, Brancato IJ, Buxbaum J, Gregersen PK, Rizk JJ, Croxson T Set al. A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* 1990; 112: 3-10.

20. Itescu S. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus infection a Sjögren-like disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17: 99-116.
 21. Kaye BR. Rheumatologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1989; 111: 158-67.
 22. Dalakis MC. Retrovirus and inflammatory myopathies in humans and primates. *Ballieres Clin Neurol* 1993; 2: 659-91.
 23. Calabrese LH. Vasculitis and infection with the human immunodeficiency virus. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17: 131-47.
 24. Gherardi R, Belec L, Mhiri C, Gray F, Lescs MC, Sobel A. The spectrum of vasculitis in human immunodeficiency virus infected patients: a clinicopathologic evaluation. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1164-74.
 25. Kopelman RG, Zolla-Pazner S. Association of human immunodeficiency virus infection and autoimmune phenomena. *Am J Med* 1988; 84: 82-8.
 26. Morrow WJW, Isenberg DA, Sobol RE, Stricher RB, Kieber-Emmons T. AIDS virus infection and autoimmunity: a perspective of the clinical, immunological, and mononuclear origins of the autoallergic pathologies associated with HIV disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 58: 163-80.
 27. Muller S, Richalet P, Laurent-Crawford A, Barakat S, Riviere Y, Porrot F et al. Autoantibodies typical of non-organ-specific autoimmune disease in HIV-seropositive patients. *AIDS* 1992; 6: 933-42.
 28. Calabrese LH, Proffitt MR, Segal AM. Clinical significance of serological reactivity to human T-cell lymphotropic virus type-III (HTLV-III) in patients with autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 1986; 29(suppl 2): 21.
-

Publisert: 30. april 2000. Tidsskr Nor Lægeforen.

© Tidsskrift for Den norske lægeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. september 2023.