

Anita Olczak, Edyta Grąbczewska, Dorota Kozielowicz, Bożena Gorzelak

GRUŻLICA W GRUPIE PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HIV

Klinika i Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK
Kierownik: Waldemar Halota

Zakażenie HIV zwiększa ryzyko rozwoju gruźlicy oraz zmienia obraz kliniczny tej choroby. Celem pracy była analiza zachorowań na gruźlicę w populacji pacjentów zakażonych HIV leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Bydgoszczy w latach 2001-2006

Słowa kluczowe: HIV, gruźlica

Key words: HIV, tuberculosis

WSTĘP

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia około 1/3 spośród ponad 40 mln osób zakażonych HIV jest również zakażona prątkiem gruźlicy. Gruźlica występuje na wszystkich kontynentach, ale największą zapadalność rejestruje się w krajach afrykańskich. Według danych szacunkowych rocznie na chorobę tę zapada od 7- 10 milionów osób, w tym ponad połowa to chorzy obficie prątkujący. Szacuje się, że w Afryce i Azji z powodu gruźlicy umiera 40% chorych na AIDS (3). Od końca XX wieku obserwuje się także wzrost zachorowalności na gruźlicę w krajach wysoko rozwiniętych. W latach 1985-1992 wzrosła liczba zachorowań i zgonów z powodu gruźlicy w Stanach Zjednoczonych, do czego niewątpliwie przyczynił się wzrost liczby osób zakażonych HIV. Od niedawna współistnienie obu tych chorób wzrasta w Europie, a także w Polsce (1, 2)

Zakażenie HIV ułatwia zarówno reaktywację zakażenia latentnego, jak również zwiększa podatność pacjenta na zakażenie prątkiem. Ścisłe powiązania epidemiologiczne, jak również wzajemnie niekorzystny wpływ obu tych zakażeń, spowodowały zaliczenie gruźlicy przez CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) do chorób wskaźnikowych dla AIDS (4, 5).

W odróżnieniu od innych zakażeń oportunistycznych gruźlica rozwija się w każdym okresie zakażenia HIV, niezależnie od liczby limfocytów CD4 i leczenia antyretrowirusowego. Prawdopodobieństwo rozwoju gruźlicy u osoby zakażonej prątkiem szacuje się na 5-10% podczas całego życia, a przy współistniejącym zakażeniu HIV jest ono szacowane na 8% w ciągu każdego roku. Ryzyko jest wysokie już w pierwszym roku po serokonwer-

sji (6). Współistnienie obu zakażeń nie tylko wydatnie zwiększa ryzyko zachorowania na gruźlicę, ale zmienia również przebieg obu tych chorób (4, 7, 8).

Przebieg gruźlicy jest szczególnie ciężki i często nietypowy w zaawansowanym zakażeniu HIV, zwłaszcza u chorych z liczbą limfocytów poniżej 200/mm³. Immunosupresja ułatwia rozsiew zakażenia drogą naczyń limfatycznych i krwionośnych, co umożliwia uogólnione zakażenie z wielonarządową lokalizacją zmian. Rozpoznanie gruźlicy u chorych na AIDS jest trudne, nie tylko z powodu nietypowego przebiegu, ale również z powodu współistniejących zakażeń oportunistycznych lub nowotworów (7, 9, 10).

Podkreśla się także rolę zakażenia HIV w szerzeniu prątków o znacznej lekooporności (3,11)

CEL PRACY

Celem pracy była charakterystyka obrazu klinicznego gruźlicy u chorych zakażonych HIV.

MATERIAŁ I METODY

Analizą retrospektywną objęto pacjentów zakażonych HIV, leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Bydgoszczy, u których w latach 2001-2007 rozpoznano gruźlicę. Przeanalizowano: przebieg kliniczny choroby, lokalizację zmian, obraz radiologiczny klatki piersiowej, wyniki bakterioskopii bezpośredniej, PCR oraz hodowli plwociny w kierunku *Mycobacterium tuberculosis*. Wynik próby tuberkulinowej interpretowano jako dodatni, przy średnicy nacieku powyżej 5 mm.

W uzasadnionych klinicznie przypadkach badano także płyn mózgowo-rdzeniowy lub płyn opłucnowy w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy.

Rozpoznanie gruźlicy ustalono jako definitywne potwierdzeniem obecności materiału genetycznego prątka gruźlicy i/ lub dodatnich wyników hodowli plwociny, wydzieliny oskrzelowej lub płynu mózgowo-rdzeniowego.

Prawdopodobne rozpoznanie gruźlicy postawiono u chorych z objawami klinicznymi sugerującymi gruźlicę (stany gorączkowe, wzmożona potliwość, chudnięcie, kaszel, duszność wysiłkowa) i typowym obrazem radiologicznym, u których nie potwierdzono metodami mikrobiologicznymi etiologii choroby. Dodatkowym argumentem była pozytywna odpowiedź na leczenie przeciwprątkowe.

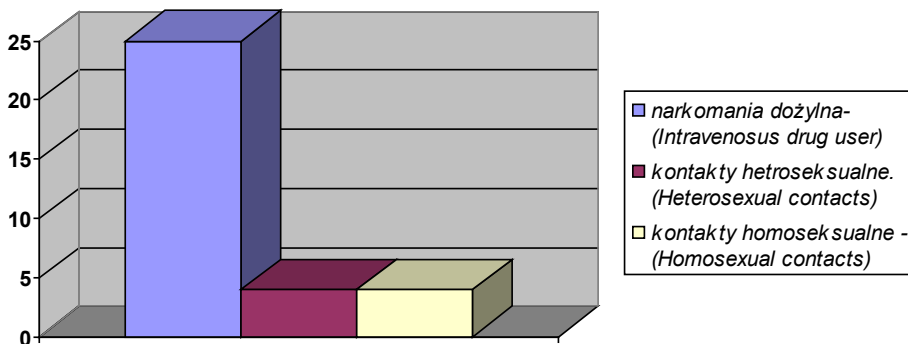
Na podstawie danych uzyskanych z wywiadu analizowano drogi zakażenia HIV, dotychczasowy przebieg choroby i stosowanie terapii antyretrowirusowej. U wszystkich chorych oceniono liczbę limfocytów T CD4 i CD8 oraz stężenie HIV-RNA w surowicy.

Analizowano współistnienie innych zakażeń oportunistycznych.

WYNIKI

W latach 2001-2006 rozpoznano zachorowania na gruźlicę u 33 pacjentów (30 mężczyzn i 3 kobiety w wieku 26-53 lat), ponadto u 3 chorych obserwowano wznowienie procesu chorobowego.

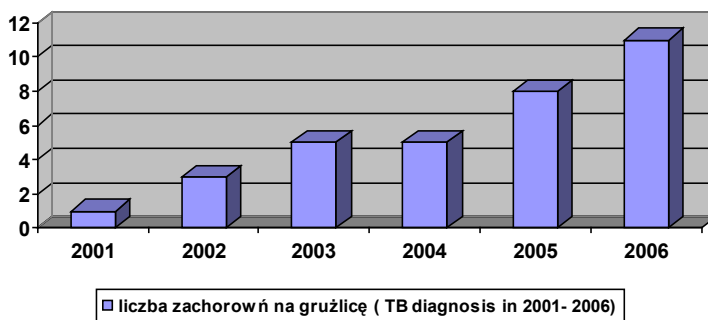
Drogi zakażenia HIV przedstawiono na wykresie (ryc. 1).



Ryc.1. Drogi zakażenia HIV w grupie pacjentów, którzy zachorowali na gruźlicę
Fig. 1. Risk factor for HIV infection among 33 patients with tuberculosis

U 5 pacjentów rozpoznanie gruźlicy i zakażenia HIV postawiono jednocześnie, w pozostałych przypadkach rozpoznanie zakażenia HIV poprzedzało zachorowanie na gruźlicę średnio o 6 lat.

W poszczególnych latach obserwacji występował systematyczny wzrost liczby przypadków gruźlicy (ryc. 2).



Ryc. 2. Zachorowania na gruźlicę w latach 2001-2006 w grupie pacjentów zakażonych HIV
Fig. 2. Tuberculosis in the period 2001-2006 among HIV infected patients

Gruźlicę płuc rozpoznano u 29 chorych, u 5 gruźlicę płuc i węzłów chłonnych, a u 2 gruźlicę uogólnioną z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. W omawianym okresie wznowienie procesu chorobowego obserwowano u 3 chorych. Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych rozpoznano u obu chorych na podstawie dodatniego wyniku hodowli *M.tuberculosis* z płynu mózgowo-rdzeniowego, w jednym przypadku prątki gruźlicy wykazano metodą bakterioskopii bezpośredniej.

Rozpoznanie gruźlicy ustalono:

- w 34 przypadkach na podstawie badania bakteriologicznego – dodatni wynik hodowli prątków, dodatni wynik PCR, tylko w 1 przypadku stwierdzono prątki w bakterioskopii bezpośredniej. Potwierdzenie histopatologiczne uzyskano u 2 chorych.
- w 2 przypadkach rozpoznanie ustalono na podstawie objawów klinicznych, obrazu radiologicznego i pozytywnej odpowiedzi na leczenie przeciwpłatkowe

W okresie rozpoznania gruźlicy średnia wartość liczby limfocytów CD4 wynosiła 263,6 (2-350) k/mm³, u 5 chorych wartość była poniżej 200k/mm³, a u 18 (50%) poniżej 50 k/mm³. Średnie stężenie HIV RNA wynosiło 279 998 kopii/μl (<40- 751 000). Pomimo znacznej immunosupresji próba tuberkulinowa była dodatnia u 19 pacjentów. W analizowanej grupie gruźlica wystąpiła u 2 chorych od kilku lat leczonych antyretrowirusowo, u jednego gruźlica ujawniła się jako zespół rekonstrukcji immunologicznej w trzy tygodnie po rozpoczęciu terapii.

U wszystkich chorych objawy kliniczne miały charakter przewlekły z postępującym osłabieniem, potami zwłaszcza nocnymi, utratą łaknienia i znacznym spadkiem masy ciała. Typowy dla gruźlicy suchy kaszel zgłaszało jedynie 4 spośród badanych pacjentów, krwioplucie było objawem choroby u jednego pacjenta. Wszyscy pacjenci gorączkowali od 38-40°C w okresie od 1-4 tygodni przed rozpoznaniem choroby. Wynik próby tuberkulinowej był dodatni u 16 z 29 pacjentów z liczbą limfocytów CD4 poniżej 100k/μl oraz u 3/5 pacjentów z liczbą limfocytów CD4 powyżej 200k/μl. Na podstawie analizy obrazu klinicznego gruźlicy, która ujawniła się u chorych leczonych antyretrowirusowo, wydaje się, że pierwszym objawem sugerującym gruźlicę było u nich obniżenie liczby limfocytów CD4 i okresowy niewielki wzrost stężenia HIV-RNA.

Wśród zmian radiologicznych w analizowanej grupie pacjentów wykazano:

- zagęszczenia zapalne w dolnym i środkowym polu płucnym – u 7 chorych;
- zagęszczenia zapalne z obecnością rozpadu w górnych polach płucnych – u 5 chorych;
- zmiany rozsiane – u 9 chorych;
- płyn w jamie opłucnej i zmiany miąższowe u 3 chorych;
- prawidłowy obraz radiologiczny klatki piersiowej z obecnością rozsianych zmian guzkowych w obrazie tomografii komputerowej płuc – u 5 pacjentów
- prawidłowy obraz radiologiczny – u 3 chorych.

Terapię przyczynową stosowano w zależności od stanu klinicznego w okresie od 6 do 12 miesięcy. W fazie intensywnego leczenia trwającego nie krócej niż 3 miesiące, chorzy przyjmowali 4 leki przeciwpłatkowe: hydrazyd (*INH*), rifampicynę (*RMP*), pyrazynamid (*PZA*) i etambutol (*EMB*) lub streptomycynę (*SM*).

U wszystkich chorych z liczbą limfocytów CD4 poniżej 50 /mm³ stosowano dodatkowo klarytromycynę w dawce 2 razy dziennie 500 mg. W drugiej fazie leczenia stosowano *INH* i *RMP*. Glikokortykosterydy stosowano u chorych z objawami gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, reakcjami alergicznymi oraz objawami zespołu rekonstrukcji immunologicznej.

Reakcje alergiczne przebiegające z gorączką i wysypką obserwowano u 5 pacjentów, w tym u jednego wystąpiło poważne powikłanie pod postacią zespołu TEN (toksyczna nekroliza naskórka).

Leczenie antyretrowirusowe włączano w drugim etapie leczenia gruźlicy. Paradoksalne zaostrenie choroby definiowane jako zespół rekonstrukcji immunologicznej wystąpiło u 4 chorych.

W analizowanej grupie chorych u 12 pacjentów rozpoznano współistniejące choroby wskaźnikowe: u 8 - grzybicze zapalenie przełyku, u 4 -PCP (*pneumocystis carini pneumonia*- pnemocystozowe zapalenie płuc) - oraz w dwóch przypadkach zespół otepienny (ADC-AIDS *dementia complex*).

Zmarło 7 chorych, w tym 4 z powodu gruźlicy.

OMÓWIENIE

Współistnienie zakażenia HIV i gruźlicy jest nazywane śmiertelnym duetem. W Polsce zapałność na gruźlicę należy do największych w Europie i jeszcze przez wiele lat pozostanie ona zdaniem epidemiologów ważnym problemem społecznym. Zakażenie HIV zmienia przebieg kliniczny choroby, co utrudnia trafne jej rozpoznanie (2,3).

W analizowanym okresie ostatnich 5 lat obserwowano stały wzrost zachorowań na gruźlicę wśród pacjentów zakażonych HIV leczonych w naszym ośrodku. W badanej grupie 1/3 pacjentów nie była świadoma zakażenia HIV. U 65% tych pacjentów liczba limfocytów CD4 była poniżej 200k/ μ l, wskazując na zaawansowany okres zakażenia HIV.

W analizowanej grupie pacjentów, u większości liczba limfocytów CD4 była poniżej 100 μ l, a nawet 50 μ l. Dodatni wynik próby tuberkulinowej stwierdzono u 16 w grupie 29 pacjentów z liczbą limfocytów T poniżej 100/ μ l i u 3/5 pacjentów z CD4 powyżej 200/ μ l. Przydatność tej metody diagnostycznej wydaje się wysoka nawet u chorych w okresie znacznej immunosupresji.

Biorąc pod uwagę długi okres oczekiwania na wyniki badań bakteriologicznych konieczne wydaje się, w tych przypadkach, stosowanie metod diagnostycznych polegających na wykrywaniu materiału genetycznego prątka. Badania te wykonuje się w naszym ośrodku rutynowo u wszystkich pacjentów z podejrzeniem gruźlicy. Metoda ta wydaje się szczególnie przydatna w badaniach materiału skąpoprątkowego. W analizowanej grupie, w preparatach bezpośrednich z płwociny i osadu płynu mózgowo-rdzeniowego barwionych metodą Ziehl-Neelsena, prątki wykryto zaledwie u jednego pacjenta z posoczną gruźlicą. Trudności diagnostyczne są spowodowane często nietypowym dla gruźlicy płuc obrazem radiologicznym, co wykazano w badanej populacji. W 5 przypadkach zmiany sugerujące proces swoisty wykazano jedynie w tomografii komputerowej klatki piersiowej, a u 3 chorych, pomimo prawidłowego obrazu radiologicznego tego narządu, wyhodowano *M.tuberculosis* z posiewu płwociny (8, 10, 11).

Odrębnym problemem jest leczenie antyretrowirusowe chorych z czynną gruźlicą (13, 14, 16). Zgodnie z obecnymi zaleceniami terapię rozpoczynano średnio po 3 miesiącach leczenia przeciwprątkowego. U 4 pacjentów obserwowano paradoksalne zaostrzenie choroby, w tym u jednego nawrót wszystkich wcześniejszych objawów choroby wiązał się z ciężkim zagrażającym życiu stanem ogólnym.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Reasumując - kluczowe znaczenie ma wczesne rozpoznanie gruźlicy oraz wczesne zastosowanie leczenia przeciwprątkowego. Włączenie terapii przeciwprątkowej przed uzyskaniem potwierdzenia mikrobiologicznego nie jest błędem, a odroczenie leczenia może

mieć poważne konsekwencje zwłaszcza u chorych w zaawansowanym okresie zakażenia HIV. Gruźlicę należy podejrzewać u wszystkich pacjentów zakażonych HIV ze stanami gorączkowymi, objawami grypopodobnymi, postępującym osłabieniem, jak również u pacjentów leczonych antyretrowirusowo z niejasnym obniżeniem liczby CD4 i lub wzrostami stężenia HIV-RNA. W przedstawionej pracy wykazano przydatność próby tuberkulinowej, która była dodatnia u ponad 60% badanych pomimo niskiej liczby limfocytów CD4.

Nietypowy obraz kliniczny, jak również częsty brak typowych objawów radiologicznych, wskazuje na potrzebę uwzględniania gruźlicy w diagnostyce wszystkich gorączkujących pacjentów zakażonych HIV, jak również upowszechnienie diagnostyki HIV wśród chorych na gruźlicę.

Ponadto należy wziąć pod uwagę, że:

1. obserwuje się systematyczny wzrost zachorowań na gruźlicę wśród zakażonych HIV;
2. badania metodą PCR –Mt-DNA powinny być rutynowo stosowane w diagnostyce chorych zakażonych HIV ze stanami gorączkowymi;
3. gruźlica jako choroba wskaźnikowa dla AIDS nakłada obowiązek diagnozowania zakażenia HIV u wszystkich osób z rozpoznaniem tej choroby.

A Olczak E Grąbczewska, D Koziulewicz, B Gorzelak

TUBERCULOSIS AMONG HIV INFECTED PATIENTS

SUMMARY

The aim of study was to determine clinical presentation and outcome of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1).

During 2001-2006, 36 cases of tuberculosis (TB) was recognized in 33 patients infected with HIV. The majority of patients were men infected with HIV in through intravenous drug using and had a CD4 cell count <200cells/μl at the time of TB diagnosis. The most frequent form of TB was pulmonary localization and lymphadenitis as extrapulmonary localization. Meningitis was recognized in two cases. The diagnosis was confirmed by positive culture for mycobacteria and PCR in 34/36 patients. Mycobacterial smears were positive in 2/36 cases, the skin test reaction with nodule >5mm was positive in 60% cases. Immune reconstruction syndrome was recognized in 4 patients.

PIŚMIENNICTWO

1. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163:1009–21.
2. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in A rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368:1554-1556.
3. Girardi E, Raviglione MC, Antonucci G, Godfrey-Faussett P, Ippolito G. Impact of the HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis. *AIDS* 2000; 14(Suppl 3): S47–56.
4. Golleti D, Weissman D, Jacson RW. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996; 157:1271-1278

5. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis* 2005; 191:150–8.
6. Jones BE, Young SM, Antoniskis D. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1292-1297
7. Gold JA, Rom W N, Harbin TJ . Significance of abnormal chest radiograph findings in patients with HIV-1 infection without respiratory symptoms. *Chest* 2002; 121:1472-1477
8. Saurborn D, Fishman JE, Boiselle PM. The imaging spectrum of pulmonary tuberculosis in AIDS . *J. Thorac Imaging* 2002;17:122-131
9. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, DeCock KM. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:1026–31.
10. Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1–infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *CID*; 39:1709–12.
11. Schluger NW, Perez D, Liu YM. Reconstitution of immune responses to tuberculosis in patients with HIV infection who receive antiretroviral therapy. *Chest* 2002; 122:597–602.
12. Breen RA, Smith CJ, Cropley I, et al. Does immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy? *AIDS* 2005; 19: 1201–6.
13. Dean G, Edwards S, Ives N . Treatment of tuberculosis in HIV infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:75-83
14. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1–infected persons after initiation of active antiretroviral therapy. *Ann Int Med* 2000;133:447–54.

Otrzymano: 17.10.2007 r.

Adres autora

Dr n.med. Anita Olczak

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK

ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz

tel. 052 325-56-05

e-mail: a.olczak@wsoz.pl