

FİZİKSEL TIP

HIV ENFEKSİYONUNDA GÖRÜLEN ROMATOLOJİK PROBLEMLER

RHEUMATOLOGIC PROBLEMS IN HIV INFECTION

Gülçin KAYMAK KARATAŞ MD*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

ÖZET

HIV enfeksiyonu tanımlandığı tarihten itibaren hızla artarak günümüzün en önemli epidemilerinden biri haline gelmiştir. HIV enfeksiyonu vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren değişik tablolara karşımıza çıkmakta, bu nedenle tıbbın pek çok dalını ilgilendirmektedir. Enfeksiyonun seyri sırasında sıklıkla romatolojik manifestasyonlarla karşılaşmakta olup, romatolojik problemlerin tanınması basta ve klinisyen için büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: HIV enfeksiyonu, romatolojik manifestasyonlar

SUMMARY

HIV infection has become the most important epidemic of the world since it was first reported. As HIV infection may affect every organ system, it concerns every specialty in medicine. Rheumatologic manifestations may occur frequently during the course of the infection and it is important for the clinician and the patient to recognize these rheumatologic problems.

Key Words: HIV infection, rheumatologic manifestations

GİRİŞ

İlk AIDS vakalarının tanımlandığı 1981'de tüm dünyada tahmin edilen "human immunodeficiency virus-HIV" enfeksiyonu sayısı 100 bin civarında iken, bu sayı 10 yıl içinde 8-10 milyona çıkmıştır. Bugün tüm dünyada 15-20 milyon kişinin enfekte olduğu tahmin edilmektedir (1). Türkiye'de saptanan taşıyıcı ve vakaların toplam sayısı 1997 yılı itibarıyla 731 olup, tahmin edilen sayı bunun 10 katıdır. Enfekte kişi sayısının hızla artması, bu kişilerin yaşam sürelerinin uzaması ve değişik klinik tablolara karşımıza çıkmaları nedeniyle gün geçtikçe HIV enfeksiyonu tıbbın pek çok dalını ilgilendirmeye başlamıştır. Virusun 1984'de tanımlanmasına kadar geçen süre içinde hastalığın kliniğinde herhangi bir romatolojik problem bildirilmemiştir. Virusun tanımlanmasından sonra, asemptomatik taşıyıcılar ve enfeksiyonun diğer evrelerindeki kişilerin saptanmasıyla romatolojik sendromlar da bildirilmeye başlanmıştır. İlk olarak 1987 yılında Winchester ve ark. tarafından HIV enfeksiyonu ve Reiter Sendromu (RS) olan 13 hasta bildirilmiştir (2).

HIV enfeksiyonunda bazı romatizmal problemlerin geliştiği kesin olmakla birlikte, bunların sıklığı ve dağılımı halen tartışmalıdır (1,3). Yapılan çalışmaların sonuçları birbirinden farklı olup, bu farklılıkları değerlendirebilmek için HIV enfeksiyonu-

nun yapısının ve yapılan çalışmaların detaylarının incelenmesi gereklidir.

1- Çalışma gruplarının özelliklerinin farklı olması :

HIV enfeksiyonu homoseksüeller, intravenöz (IV) ilaç kullananlar gibi potansiyel risk faktörü taşıyan popülasyonlarda daha sık olarak görülmektedir. Risk faktörleri göz önüne alınırsa, incelenen popülasyonun davranış özellikleri epidemiyolojik çalışmalarda önem kazanmaktadır. Artritojenik ajanlarla daha sık karşılaşan homoseksüellerin dahil olduğu çalışmalarda RS daha sık gözlenmektedir. IV ilaç kullanan AIDS hastalarında ise septik artrit sıklığında artış saptanarak, HIV enfeksiyonuna yol açan risk faktörünün virus kadar önemli olduğu bildirilmiştir (4). Munoz-Fernandez ve ark. nın % 86'sı ilaç bağımlısından oluşan çalışmasında RS ve psöriatik artrit (PsA) az görülürken, septik artrit ve osteomyelit oranı daha yüksek saptanmıştır (5). Çalışmanın sonucunda HIV'de görülen romatizmal problemlerin enfeksiyonun kendinden çok, risk faktörleriyle bağlantılı olduğu sonucuna varılmıştır.

2- Çalışma tipi ve düzenlerinin farklı olması :

Yapılan çalışmaların çoğu nokta prevalans veya retrospektif çalışmalardır. Sadece bir kaç çalışmada kontrol grubu kullanılı-

muş veya longitudinal inceleme yapılmıştır. Popülasyonların taşıdığı potansiyel risk faktörleri ve HIV enfeksiyonunun katkısını ayırdedebilmek için kontrollü çalışmalar, romatizmal yakınmaların enfeksiyonun ilerleyen dönemlerinde artması nedeniyle longitudinal çalışmalar daha önemlidir. Aynı risk faktörlerini taşıyan, HIV(+) ve HIV(-) iki grup üzerinde yapılan “kontrollü” çalışmada sırasıyla % 66.1 ve % 5.5 oranında romatolojik yakınma olduğu saptanmış, kas-iskelet sistemine ait şikayetlerin patogeneğinde HIV’in önemli rol oynadığı belirtilmiştir (6). Medina-Rodriguez ve ark. yaptıkları “kontrollü” çalışmada HIV(+) grupta romatolojik problemler anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (7). Yüzde 45’lik oranla artralji en sık rastlanan bulgu olup, bunu %10 ile artrit, %8 ile Reiter sendromu takip etmektedir.

3- Vakaların HIV enfeksiyonunun değişik evrelerinde olması :

HIV enfeksiyonunda kas-iskelet sistemine ait semptomlar enfeksiyonun ileri evrelerinde daha fazla gözlemlendiğinden, çalışmaya dahil edilen vakaların, içinde buldukları evre sonuçları etkileyecektir. Calabrese ve ark.’nın 117 hastayı kapsayan “longitudinal” çalışmalarında romatolojik bulguların büyük bir kısmı takip sırasında ortaya çıkmış, ileri evredeki hastalarda daha fazla oranda saptanmıştır (8). Artiküler sorunu olan hastalarda AIDS tablosu ve ölüm daha sık görülmüş, romatolojik semptomların zaman içinde ve daha sıklıkla ileri evrede ortaya çıktığı, romatolojik semptom varlığının kötü prognoz işaretini sayılabileceği ileri sürülmüştür.

Bu nedenlerle çalışmaların değerlendirilmesi ve karşılaştırılması sırasında incelenen popülasyon, çalışma düzenleri, enfeksiyonun dönemi ve konakçı özellikleri gibi faktörlere dikkat edilmelidir (Tablo-I).

HIV

İnsan retrovirüsü olan HIV, lentivirus ailesine dahildir. Nükleer proteinleri (ör: p24, p17) sentezleyen gag, replikasyonda rol oynayan protein, enzimleri sentezleyen *pol* ve zarf glikoproteinlerini sentezleyen env genlerine sahiptir. Bunların dışında en az 6 gen daha içerir. Zarf glikoproteini olan gp-120, hedef hücreler olan CD4 + lenfosit ve monositlerin üzerindeki reseptörleri tanıır, aynı zamanda nötralizan antikorların da hedefidir (1,12,13). Seksüel yolla, kan ürünleriyle veya perinatal geçiş gösteren virus, hücreye bağlanıp membrandan penetre olduktan sonra, mevcut enzimlerle replike olur. HIV genomunun CD4 + T lenfositlerin içinde bulunması ve replikasyonu, T lenfosit disfonksiyonu ve sayısal azalmasına neden olarak immünsüpresyona ve buna sekonder fırsatçı enfeksiyon ve malignansilere yol açar (10). HIV enfeksiyonu asemptomatik dönemden AIDS’e kadar uzanan geniş bir klinik tablo gösterir. Virus alımından sonraki ilk haftalarda gelişen “erken veya ilk dönem” asemptomatiktir veya minimal akut semptomlar oluşur. Yaygın viremi ve kanda çok sayıda enfekte CD4 + T lenfositin bulunduğu bu dönem 3-6 hafta kadar devam eder. İkinci dönem olan “latent dönem”in süresi değişken olup, 10 yıla kadar uzayabilir. Bu dönemde dolaşımdaki virus sayısı yakla-

Tablo I : HIV enfeksiyonunda görülen romatolojik bulguların incelendiği çalışmalar

	Berman (9)	Buskila (10)	Calabrese (8)	Clark (11)	Munoz-Fernandez* (5)
Longitudinal	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Hayır
Retrospektif	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
Kontrol grup	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
İleri evre %	84	54	52	0	55
Homoseksüel%	76	92.4	93	100	9
IV ilaç %	8	-	6	0	86
Artralji	35.0	40.3	-	-	1.6
Artrit	11.9	9.6	11.1	-	-
Reiter’s	9.9	3.8	1.7	0.5	0.35
Psöriazis	1.9	5.7	1.7	-	0
Diğer	3.0	6.0	8.5	-	0.15

* Septik artrit ve osteomyelit : % 3.6

sık 100 kat oranında azalır, sabit sayıda virus ve enfekte hücre dolaşımında yer alır. "Son dönem" CD4 + T lenfositlerin sayısında belirgin azalma, AIDS'e özgü semptomların ortaya çıkışı, dolaşan virus ve enfekte hücre sayısında artış ile karakterizedir (1).

PATOGENEZ

Romatizmal yakınmaların altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. İmmün yetmezlikten sorumlu olan mekanizmaların bir kısmının bundan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

1- Retrovirusun direk etkisi:

Enfekte kişilerin dokularında p-24 ve gp-120 gibi çok sayıda HIV antijeni gösterilmiştir (6). Artriti olanlarda sinovyal sıra hücrelerde ve subsinovyal mononükleer hücrelerde p-24 antijeni gösterilmiş, Espinoza ve ark. p-24 antijeninin varlığının HIV'a sekonder reaktif artriti gelişimini düşündürdüğünü ileri sürmüşlerdir (14). HIV'a bağlı polimiyoziti olan kişilerin kaslarında çeşitli yöntemlerle virus DNA ve RNA'sı gösterilmiştir. Virus partikülleri ve antijenleri nekrotizan vaskülit vakalarında perivasküler hücrelerin içinde de saptanmıştır. Bu bulgular klinik komplikasyonlarda aktif viral enfeksiyonun direk rol oynayabileceğini göstermektedir (1).

2- Retrovirusun indirek etkisi:

HIV enfeksiyonunda IL-1, IL-6, TNF- α ve IFN- γ yapımı artarken, IL-2 yapımı azalır. IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinler virus replikasyonunu stimüle ederken, IFN- γ ise inhibe eder. Bu sitokinler doku harabiyeti, kaşeksi, HIV ensefalopatisi ve artritte rol oynamaktadırlar (1).

3- Reaktif immün mekanizma:

Enfeksiyonun erken dönemlerinde immün aktivasyon söz konusudur. B ve T hücrelerinde artmış yanıt, serum immünglobulinlerinde, dolaşan immün komplekslerde, ANA, antikardiyolipin antikorları ve anti-trombosit gibi çeşitli antikorlarda artış saptanmıştır (1,15).

4- Genetik faktörler:

HIV enfeksiyonu ve RS olan kişilerdeki HLA-B27 prevalansı, idiyomatik formun prevalansı ile benzerdir (16). Psörizais ve PsA'i olan kişilerde de HLA-B27 yüksek oranda bulunmaktadır (1,16).

5- Artritojenik ve diğer fırsatçı mikroorganizmalar ile enfeksiyon:

Artritojenik veya fırsatçı mikroorganizmalara bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar reaktif artriti tetikleyebilir (16). Bu özellikle HLA-B27 (+)'li söz konusu olmayan, RS olan zenci Afrikalılarda dikkati çekmektedir (17). Hastalarda yüksek oranda yersinia'ya bağlı reaktif artriti bildirilmiştir (18). HIV(+) kişilerde normal kontrollerden daha fazla oranda klamidyaya karşı antikor saptanmıştır. Giardia lamblia gibi parazitler, CMV, EBV, hepatit A, B ve C virusları romatolojik manifestasyonları başlatabilirler. Hepatit C virusu özellikle IV ilaç kullanan HIV hastalarında önemlidir.

Kısaca retrovirus, artritojenik ve fırsatçı mikroorganizmalar, HLA-B27 varlığı gibi genetik faktörler ile humoral ve hücreli immün cevap arasındaki kompleks etkileşme retrovirus enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan romatolojik manifestasyonların patogeneğinde rol oynamaktadır.

ROMATOLOJİK MANİFESTASYONLAR

Artralji:

En sık gözlenen klinik bulgu olup, hastaların %12-45'inde mevcuttur (1,10). Daha çok ileri evrelerde olmak üzere, enfeksiyonun her döneminde görülür (12). İntermitant, hafif şiddette ve poliartikülerdir. Diz, omuz ve dirsek gibi büyük eklemler en sık tutulan eklemler olup, küçük eklemleri de ilgilendirebilir (1).

Reiter Sendromu:

Reiter sendromu tanımlanan ilk romatolojik hastalık olup, homoseksüellerde daha sık gözlenir. HLA-B27 ile kuvvetli birliktelik gösterir (1-3,10,12). Pekçok hastada *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia pseudotuberculosis* veya *Y. enterocolitica* enfeksiyonlarını takip eder (12,15,16,18,19). RS'nun başlangıcı sıklıkla ileri evrede olsa da, bu safhadan 2 yıl önce de başlayabilir (1). Bu ihtimal RS bulguları olan, HIV enfeksiyonu için risk faktörleri taşıyan hastaların incelenmesi sırasında dikkate alınmalıdır.

Hastaların büyük bir kısmında klinik tablo inkomplettir. Eklem tutulumu asimetrik, oligoartiküler olup, çoğunlukla diz, ayak bileği gibi büyük, ağırlık taşıyan eklemler tutulur (1,19). Üst ekstremitelerde tutulum daha azdır. Aksiyel tutulum ve

sakroileit nadirdir (12,15). Alt ekstremitelerde görülen entesopati ve şiddetli ağrıya bağlı meydana gelen yürüyüş şekline "AIDS ayağı" denir. Yürüme tabanının genişlediği, ayağın dış kısımlarına basarak yapılan bu yürüyüş periferik nöropati ile karışabilir (16). Hastalardaki multidigit daktilit, pedal ödem görüntüsü verebilir (16). Seboreden keratoderma blenorajikuma kadar değişen spektrumda deri tutulumu, oral ülserler ve üveit görülebilir (1,2,19). Hastaların bir kısmında SLE'ü andıran, malar döküntü olduğu, bunun da HIV erken tanısında yardımcı olduğu bildirilmiştir (10,20). Bu döküntü klinik olarak seboreik dermatiti andırır da histopatolojisi farklıdır. Hastalarda ateş, halsizlik ve kilo kaybı genellikle altta yatan HIV enfeksiyonunu yansıtır (1,12). Klinik seyir değişken olup, hafif seyredenlerin yanısıra radyografide periostit ve erozyonların eşlik ettiği çok ağır bir tablo da olabilir (2,12).

Ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomların jeneralize lenfadenopati, hızlı ilerleyen artiküler semptomlar ile birlikte sebat etmesi, bu tabloya lökopeni veya lenfopeninin eşlik etmesi altta yatan HIV enfeksiyonu hakkında şüphe uyandırmalıdır (16).

Psöriatik Artrit:

HIV enfeksiyonu sırasında papüloskuamoz deri bulguları görülebilir (1,12,16). Keratoderma blenorajikum ve püstüler psöriazis genellikle ayrılmadığından zaman zaman inkomplet RS'nu PsA'den ayırdetmek zordur (15). Bu nedenle HIV enfeksiyonunda % 0.1 ile % 20 arasında değişen psöriazis prevalansları bildirilmektedir (1,3,10). Hastalarda kutanöz ve artiküler hastalığın gözden geçirilmesinden sonra bazı araştırmacılar HIV (+) kişilerde psöriazis, PsA ve RS'nun bir hastalık sürecini yansıttığı sonucuna varmışlardır (3,12).

Psöriazis ve PsA, HIV enfeksiyonu öncesinde, eş zamanlı veya takiben ortaya çıkabilir. Artiküler tutulum genellikle poliaritiküler ve asimetrik olup, entesopati ve daktilit sıklıkla görülür. Sakroilaik eklem ve spinal tutulum nadirdir (1). Klinik tablo değişken olup, deformasyon gelişebilir. Artriti olan veya olmayan genç, erişkin bir kişide akut papüloskuamoz dermatiti görüldüğünde veya mevcut psöriazis tablosunda şiddetlenme söz konusu olduğunda, özellikle yüksek risk grubunda olan kişilerde muhtemel HIV enfeksiyonu ekarte edilmelidir (3,12)

Ağrılı Artiküler Sendrom:

Yaklaşık %10 oranında görülen, oligoartiküler, akut bir tablodur (1,16). Diz ve ayak bileklerini etkiler. Birkaç saatden bir iki güne kadar uzayabilen, hareketleri kısıtlayan, genellikle hospitalizasyon ve narkotik ilaç kullanımı gerektiren şiddetli ağrıyla karakterizedir (1,16,19,21). Hastalarda inflamasyon bulgusu olmayıp, yapılan tetkikler de yol gösterici değildir (16). Bu tablo genellikle hastalığın son döneminde ortaya çıkar ve bazı araştırmacılara göre ilerleyen aylarda hastanın ölümü bu tablo takip eder (1).

HIV Artriti:

Enfeksiyonun ileri evrelerinde gözlenir. HLA-B27 veya DR antijenleri ile birliktelik göstermez (1,19). Hastaların yanısıra oligoartiküler, kalanlarda mono veya poliartikülerdir (1). Artrit genellikle asimetrik olup, daha çok büyük, ağırlık taşıyan eklemleri etkiler (5). Bu tablonun süresi yaklaşık 4 hafta olup, daha uzun süren vakalar da bildirilmiştir. Son dönemde romatoid artriti (RA) taklit eden simetrik, poliartiküler tutulum paterni de tanımlanmıştır (1). Kliniği minimal şişlik ve hassasiyetten, deformitelerinin görüldüğü akut bir tabloya kadar değişken olabilir. Akut başlaması, erkeklerde daha fazla görülmesi, eklemlerde erozif değişikliklerin gözlenmemesi ve romatoid faktörün negatif olması ile romatoid artritten ayrılır (1,3).

Undiferansiye spondiloartropati:

Prevalansı hasta seçimi, coğrafi bölge, tanı kriterlerinin farklılığına bağlı olarak %2.2 ile 11.1 arasında bildirilmektedir. Hastalar ne RS'nun, ne de PsA'in tam klinik bulgularını taşır (3,16). HLA-B27, ANA ve romatoid faktör negatiftir (1). Entezopati, daktilit, turnak değişiklikleri, konjunktivit, oligoartrit, sakroileit ve spondilit görülür. Schewe ve ark.'nın tanımladığı ağır spinal tutulum nedeniyle cerrahi stabilizasyon gerektiren, atlantoaksiyel sublüksasyon vakası gibi, spondilit tablosu beklenenden daha ağır seyredebilir (22).

Septik Artrit:

Fırsatçı enfeksiyonlar ve artmış pyojenik enfeksiyon insidansına rağmen septik artrit vakası nadirdir. HIV(+) hemofili vakaları ve IV ilaç kullananlar yüksek risk altında olup, bu kişilerde izole edilen ajanlar *Sporotrix shenckii*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Mycobacterium avium-intracellulare* ve *Histoplasma capsulatum*'dur (1,10,12). Risk grubu di-

şındaki septik artrit vakalarında saptanan ajan patojenler Staph. Aureus ve Strep. Pneumoniae'dır (15). HIV enfeksiyonu ve buna bağlı immün yetmezlik varlığında meningokok ve gonakoklara bağlı daha agresif klinik tablo gelişimine yatkınlık söz konusudur (1).

Sjögren Benzeri Sendrom:

HIV enfeksiyonunda görülen sicca kompleksinin, benzerliklerine rağmen primer Sjögren sendromundan farklı olduğu gösterilmiştir (1,19). Hastalardaki diffüz lenfositik visseral infiltrasyon nedeniyle, diffüz infiltratif lenfositoz sendromu (DİLS) adı verilmiştir (1,15). Bu tablo erkeklerde daha sık olup, zencilerde DR5, beyaz ırkta ise DR6 ve DR7 sıklığında artış söz konusudur. Hastalarda anti-Ro ve anti-La (-) olup, ekstraplandüler tutulum daha fazladır (10,13). Hastaların tümünde parotis bezinde büyüme bildirilmiştir. Parotis bezinde büyüme % 90 bilateraldir. Sekresyonların azalması ve beraberinde lenfoid dokü büyümesine bağlı olarak tekrarlayan sinus ve orta kulak enfeksiyonları olur. Ekstraplandüler komplikasyon olarak jeneralize lenfadenopati, lenfositik interstisiyel pnömoni, kranial nöropati, menenjit ve nadir olarak barsak ile böbrekte infiltrasyon bildirilmiştir. Itescu ve ark. DİLS vakalarında HIV enfeksiyonunun daha benign bir seyir gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (15). Işık mikroskopisi primer Sjögren sendromundan ayrılmasa da, immünohistokimyasal çalışmalar DİLS'de CD8 predominant infiltrasyonu gösterir (1,12,19). Galyum sintigrafisinde parotis, submandibular ve lakrimal bezlerde tutulum izlenir. Görüntüleme yöntemleri ile tükrük bezlerindeki masif ve bazen de kistik büyüme gösterilebilir (15). Hastalarda B hücre tükrük bezi lenfomasi gelişme riski yüksektir. Parotis bezinde ani, asimetrik büyüme olduğunda bundan şüphelenilmelidir.

Sjögren benzeri bu tablo diğer romatolojik bulguların tersine HIV enfekte çocuklarda daha sık olarak görülür (1). HIV enfeksiyonu olan 40 çocukta yapılan bir çalışmada % 15 artralji, % 8 myalji, % 20 parotit vakası saptanmıştır. Çocuklarda RS, PsA ve vaskülit gözlenmezken, romatolojik bulgular erişkinlerden daha hafif seyretmektedir. Romatolojik bulguların çocuk ve erişkinlerde farklı olmasının, HIV enfeksiyonunun süresi, seksüel yolla geçen diğer organizmalarla karşılaşmama, pediatrik immün sistemin immatur olması gibi konakçı faktörlerine bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (23).

Kas Hastalıkları:

Yüzde 8-10 civarında görülen kas tutulumu enfeksiyonun herhangi bir döneminde olabilir (1,10). Belirgin kas kuvvetsizliği mevcut tek belirti veya şikayet olabilir. En sık gözlenen kas şikayeti olan myalji genellikle jeneralize ve geçici olup, analjeziklere yanıt verir (21).

Hastalarda polimyozi ve dermatomyozit vakaları tanımlanmıştır (1,12,19). Her ikisi de idiyopatik formlarına benzer klinik seyir gösterir ve immün yetmezlik tablosunu takiben ortaya çıkarlar (1). Klinik semptom genellikle alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere proksimal kas kuvvetsizliğidir (12,15). Kas enzimleri sıklıkla artmıştır, ENMG'de aktif nekrotizan myopati bulguları ve sinir iletiminde bozukluklar saptanır (1). Belirgin periferik nöropati ile birlikte aktif inflamatuvar myopati varlığı sistemik nekrotizan vaskülit ve HIV enfeksiyonu yönünden şüphe uyandırmalıdır.

Piyomyozit tek veya birden çok kas abseleri ile karakterizedir. İzole edilen patojenler *Staph. aureus*, *Mycobacterium avium-intracellulare* ve *Microsporidia*'dır (10). Genellikle ekstremitelerde kaslarında hassas, lokal şişlikler ve konstitusyonel semptomlar mevcuttur (1,12). Kesin tanı US eşliğinde yapılan iğne aspirasyonunda mikroorganizmanın gösterilmesi ile konur (1).

Zidovudin kullanan hastaların %15-40'ında ilaca bağlı myopati gelişir (12). Myalji ve/veya kuvvetsizlik gelişen hastalarda CPK artar. Serolojik olarak diğer myopatilerde gözlenen otoantikorlar yoktur. Zidovudine bağlı myopatinin HIV'da görülen polimyoziitten ayırımı genellikle güçtür. Yapılan patolojik incelemelerde anormal mitokondri varlığını gösteren "ragged-red" fibrillerin sadece zidovudine alan hastalarda olduğu gösterilmiştir (24).

Sistemik Vaskülit:

Hastalarda görülen vaskülitin prevalansı tam olarak bilinmemektedir (1). Poliarteritis nodoza, Henoch-Schönlein ve ilaca bağlı hipersensitivite vaskülitinin yanısıra undiferansiye vaskülit vakaları da bildirilmiştir. Solinger ve ark. 1100 hastalık serilerinde yaşları 23-26 arasında değişen 3 temporal arterit/polimyalji romatika vakası bildirmişlerdir (25). Hastalarda periferik nöropati, kas ağrısı, dijital iskemi ve palpabl purpura ile birlikte EBV, CMV ve HBV varlığı saptanabilir (26). Tanı için deri, kas biyopsisinin yanısıra daha az riskli olan rektal biyopsi de önerilmektedir (27).

Nedeni bilinmeyen ateş, artrit, myozit, glomerulonefrit, mononöritis multipleks, açıklanamayan gastrointestinal sistem, kardiyak ve santral sinir sistemi iskemi tablosunun varlığı klinisyeni sistemik vaskülit yönünden şüphelendirmelidir. HIV enfeksiyonu da bu bulguları tek başına yapabildiğinden, HIV(+) popülasyonda bunların prediktif değeri azalmıştır. Bu bulgulara eşlik eden fırsatçı enfeksiyon, malignensi ve risk faktörü varlığında iki klinik tablonun birlikte bulunabileceği akla getirilmelidir (26).

Lupus Benzeri Sendrom:

HIV enfeksiyonu ve SLE, benzer klinik ve laboratuvar bulguları olan, zaman zaman ayırımı güç hastalıklardır (10,19). Her ikisinde de ateş, halsizlik, kilo kaybı ve çeşitli kutanöz bulguların yanı sıra artralji, myalji, lenfadenopati, nefropati, demans, ensefalopati, mononöritis multipleks, psikiyatrik değişiklikler ve davranış bozuklukları gibi bulgular mevcuttur (10). ANA dahil olmak üzere her iki hastalığın serolojisi (sitopeni, hiper-gamaglobulinemi, lupus antikoagulan, antikardiyolipin antikorları gibi) de birbirine benzemektedir. SLE semptom ve bulguları gösteren, HIV enfeksiyonu için yüksek risk altında olan kişilerde bu duruma dikkat edilmesi uygun olur. Bunun yanı sıra SLE hastalarında hem ELISA hem de western blot tekniği ile yanlış HIV(+)’liği ve (-)’liğinin söz konusu olabileceği akılda tutulmalıdır (1,10,19).

HIV’in Romatizmal Hastalıklara Etkisi:

HIV enfeksiyonu RA ve SLE ile negatif yönde bir ilişkiye sahiptir (28). HIV enfeksiyonu olan bir kişide daha sonraki dönemlerde RA gelişimi hiç bildirilmemiştir. Hatta RA tanısı sonrası virüsü alan kişilerde artritin remisyona girdiği bildirilmiştir (1,10,28). Benzer bir ilişki SLE için de bildirilmiştir (1,28). Lyme hastalığı içinse tam tersi bir ilişki söz konusudur (28).

HIV enfeksiyonunda gözlenen fibromyalji sendromunun (FMS) prevalansı bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada tüm HIV vakalarının % 11’inde saptanmıştır (29). FMS tedavisi ile hastaların yaşam kalitesi artırılabilir olduğundan tanısı önemlidir. Buskila ve ark. nin yaptığı çalışmada HIV hastalarının % 29’u FMS tanısı almış ve FMS’nun myalji ve artralji ile ilişkili olduğu ama yaş, enfeksiyon süresi, evresi, ve zidovudin tedavisiyle ilişkili olmadığı bulunmuştur (30).

HIV enfeksiyonunda klasik olarak tanımlanan romatolojik manifestasyonların yanı sıra literatürde 2 hastada akut romatizmal

ateş (ARA) bildirilmiştir. İlk vakada araştırmacılar ARA ve HIV enfeksiyonlarının her ikisinin birden CD4 + lenfosit sayısında azalmaya neden olduğunu belirterek, HIV (+) bir kişide ARA’ın tabloya eklenmesi ile fırsatçı enfeksiyon riskinin artabileceğini ileri sürmüşlerdir (31). İkinci vakada HIV ile birlikte görülen ARA’ın erişkin erkekte artrit ve korenin birlikte görülmesi, ASO titresinin normalden daha uzun süre yüksek kalması ve perikardial efüzyonun klinik tablo yatıştıktan sonra da devam etmesi gibi atipik özelliklere sahip olduğundan bahsedilmiştir (32).

TANI VE AYIRICI TANI

Hastaların çoğunda poliklonal hiper-gamaglobulinemi, dolaşan immün kompleksler, antikardiyolipin antikorları gözlenirse de, ANA, RF daha nadir olarak saptanır (10,19). CD4+ hücre sayısı azalmış, CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür (10,18). Artriti olan tüm hastalarda ESR ve CRP artmıştır (18). Hastalarda non-inflamatuvar karakterde, hafif sinovyal efüzyon olabilir. Sinoviyosit ve subsinovyal mononükleer hücrelerde p-24 antijeni gösterilebilir (14). Medina-Rodriguez ve ark. hiper veya hiperürisemisi olan HIV hastalarının bir kısmında malignensi gelişmesi üzerine, ileri evre vakalarda hipo veya hiperüriseminin tümör marker’ı olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (7).

Klinikte gözlenen romatolojik bulgular HIV enfeksiyonunun ortaya çıkış belirtisi olabilir. Bu nedenle yüksek risk grubunun belirlenmesi ve tetkiklerin yönlendirilmesi açısından hikaye oldukça önemlidir. Son dönemlerde heteroseksüeller, özellikle kadınlar HIV enfeksiyonu olan popülasyonun artan bir bölümünü oluşturmaya başlamışlardır. Özellikle 1979-1985 yılları arasında olan kan transfüzyonu önemli olabilir (3). Bunun yanı sıra HIV enfeksiyonu için ipuçları olabilecek seboreik dermatit, oral aft, ciddi ve reküren herpes simpleks enfeksiyonları, molluskum kontagiozum, kadınlarda tekrarlayan vajinal kandidiazis gibi klinik bulgular akılda tutulmalıdır (3). Dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta da idiopatik konnektif doku hastalığı olanlarda ELISA yönteminde yanlış HIV (+)’liğidir (10). Bu nedenle test sonuçları dikkatli değerlendirilmeli, doğrulanmadan hastaya bildirilmemelidir. Bu doğrulayıcı tetkik çoğunlukla Western blot tekniği olup, daha güvenilir testler de geliştirilmektedir.

TEDAVİ

HIV enfeksiyonu olan herkeste klinik immünsüpresyon tablo-

su olmayabilir. CD4+ hücre sayısı 500 hücre/mm³ ün üzerinde olan kişiler nadiren fırsatçı enfeksiyon geliştirirler ve orta-yüksek dozda immünsüpresif tedaviyi tolere edebilirler (12,26). CD4+ hücre sayısı 200 hücre/mm³ün altında olan hastalara pek çok antimikrobial ajan profilaktik olarak verilebilir. İmmünsüpresif tedaviye karar vermede hastanın immünitesi göz önüne alınmalı, eş zamanlı retroviral tedavi ve profilaktik antimikrobial tedavi planlanmalıdır.

Artiküler Hastalıklar:

Artiküler hastalığı olan kişide NSAİ ilaçlar tam dozunda denenmelidir (16). Hastaların büyük bir kısmı anti-inflamatuvar tedaviye yanıt verir (21). Alevlenmelerde kısa süreli kortikosteroid kullanımının başarılı olduğu söylenmektedir. Uzun süreli kullanımları ise teorik olarak uygun değildir. İnflamasyonun olduğu ekleme intra-artiküler kortikosteroid ve immobilizasyonun birlikte uygulamasına dair iyi sonuçlar bildirilmiştir (15,16,21).

HIV enfeksiyonu olan kişilerde düşük doz metotreksat ile klinikte alevlenme, fırsatçı enfeksiyon veya Kaposi sarkomu gelişimi pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (15,18,19). Calabrese ve ark. metotreksatı beraberinde agresif antiretroviral ve antimikrobial tedavi ile başarılı bir şekilde kullandıklarını bildirmişlerdir (3). Sülfasalazin bazı hastalarda faydalı olduğu ileri sürülmüştür (15). Antimalaryalar ve d-penisilamin yüksek dozda antiretroviral özelliğe sahip olmasına rağmen, kullanımlarına ait veriler mevcut değildir (12,16). HIV enfeksiyonu ile görülen psöriazis ve psöriatik artritde etretinatın yararlı olduğu görülmüştür.

Antiviral tedavinin artiküler hastalıklarda kullanımına yönelik veriler yoktur. Berman ve ark. nin antiretroviral tedavi alan ve almayan 2 grup hastada yaptıkları çalışmada spesifik antiviral tedavinin romatolojik bulgu sıklık ve ekspresyonunu değiştirmedeği sonucuna varılmıştır (33).

Konnektif Doku Hastalığı:

DİLS olan hastalarda tükrük bezi büyümesi ve sicca semptomları en büyük problemdir. Zidovudin ile bulgu ve semptomların gerilediği bildirilmektedir (15). Progresif hastalığı olanlarda yüksek doz kortikosteroid ile hastalığın kontrol edilebildiği bildirilmiştir.

Revers transkriptaz inhibitörü olan zidovudin HIV enfeksiyo-

nunda sık kullanılmakta olup, yaşam süresini uzattığı ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Fakat kullanımına bağlı myopati gelişebilmektedir. Zidovudine bağlı myopati gelişen hastalarda mümkün ise ilacın devam edilmesini öneren pek çok kişi vardır. Ağrı ve/veya kuvvetsizliği olan pek çok hasta NSAİ ilaçlara bir miktar cevap vermektedir. Semptomlar gerilemiyor, myopati ilerliyorsa zidovudin mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Eğer bu da yeterli olmuyorsa prednizon 20-30 mg /gün dozunda 6-8 hafta boyunca kullanılmalıdır (12). Eğer myopati morbiditenin predominant nedeniyse, ve hasta baştaki tedavi planına cevap vermiyorsa zidovudin kesilip, diğer antiviral ajanlara geçilmelidir (12).

KAYNAKLAR

1. Espinoza LR, Cuellar ML. Retrovirus-associated rheumatic syndromes. In: Koopman WJ. Arthritis and Allied Conditions-Volume 2, Baltimore: Williams &Wilkins, 1997: 2361-2374.
2. Winchester R, Bernstein DH, Fischer HD et al. The co-occurrence of Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1987; 106: 19-26.
3. Calabrese LH. Human immunodeficiency virus (HIV) infection and arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1993; 19(2): 477-487.
4. Monteagudo I, Rivera J, Lopez-Longo J et al. AIDS and rheumatic manifestations in patients addicted to drugs. An analysis of 106 cases. J Rheumatol 1991; 18(7): 1038-1041.
5. Munoz-Fernandez S, Cardenal A, Balsa A et al. Rheumatic manifestations in 556 patients with human immunodeficiency virus infection. Semin Arthritis Rheum 1991; 21(1): 30-39.
6. Berman A, Reboredo G, Spindler A et al. Rheumatic manifestations in populations at risk for HIV infection: The added effect of HIV. J Rheumatol 1991; 18(10): 1564-1567.
7. Medina-Rodriguez F, Guzman C, Jara LJ et al. Rheumatic manifestations in human immunodeficiency virus positive and negative individuals: A study of 2 populations with similar factors. J Rheumatol 1993; 20(11): 1880-1884.
8. Calabrese LH, Kelley DM, Myers A et al. Rheumatic symptoms and human immunodeficiency virus infection. The influence of clinical and laboratory variables in a longitudinal cohort study. Arthritis Rheum 1991; 34(3): 257-263.
9. Berman A, Espinoza I, Diaz J. et al: Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. Am J Med 1988; 83: 59-64.
10. Buskila D, Gladman D. Musculoskeletal manifestations of infection with human immunodeficiency virus. Rev Infect Dis 1990; 12(2): 223-235.

11. Clark MR, Solinger AM, Hochberg MC.: Human immunodeficiency virus is not associated with Reiter's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 267-276.
12. Calabrese LH. Rheumatic aspects of acquired immunodeficiency syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA. *Rheumatology*, Mosby-Year Book, 1994: 4.7.1-4.7.10.
13. Kalden JR, Gay S. Retroviruses and autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Immunol* 1994; 98: 1-5
14. Espinoza LR, Aguilar JL, Espinoza CG et al. HIV associated arthropathy: HIV antigen demonstration in the synovial membrane. *J Rheumatol* 1990; 17(9): 1195-1201.
15. Itescu S. Adult immunodeficiency and rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(1): 53-73.
16. Solomon G, Brancato L, Winchester R. An approach to human immunodeficiency virus-positive patient with a spondyloarthropathic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 17(1): 43-58.
17. Stein CM, Davis P. Rheumatic diseases and AIDS-Is the association real? *J Rheumatol* 1994; 21 (4): 769-770.
18. Keat A, Rowe I. Reiter's syndrome and associated arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;17(1): 25-42.
19. Malin JK, Patel NJ. Arthropathy and HIV infection. A muddle of mimicry. *Postgrad Med* 1993; 93(8): 143-146, 149-150.
20. Buskila D, Langevitz P, Tenenbaum J et al. Malar rash in a patient with Reiter's syndrome-a clue for the diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1990; 17(6): 843-845.
21. Rynes R. Painful rheumatic syndromes associated with human immunodeficiency virus infection. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;17(1): 79-87.
22. Schewe CK, Kellner H. Rapidly progressive seronegative spondylarthropathy with atlantodental subluxation in a patient with moderately advanced HIV infection. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 83-85.
23. Schuval SJ, Bonagura VR, Ilowite NT. Rheumatologic manifestations of pediatric human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1993; 20(9): 1578-1582.
24. Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH et al. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1098-1105.
25. Solinger AM, Hess EV. Rheumatic diseases and AIDS-Is the association real? *J Rheumatol* 1993; 20(4): 678-683.
26. Calabrese LH. Vasculitis and infection with the human immunodeficiency virus. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;17(1): 131-147.
27. Valeriano-Marcet J, Ravichandran L, Kerr LD. HIV associated systemic necrotizing vasculitis. *J Rheumatol* 1990; 17(8): 1091-1093.
28. Furie RA. Effects of human immunodeficiency virus infection on the expression of rheumatic illness. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;17(1): 177-188.
29. Simms RW, Zerbini CAF, Ferrante N et al. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1992; 92(4): 368-374.
30. Buskila D, Gladman D, Langevitz P et al. Fibromyalgia in human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1990; 17(9): 1202-1206.
31. Radcliffe KW, McLean KA, Benbow AG. Acute rheumatic fever in immunodeficiency virus infection. *J Infect* 1991; 22: 187-189.
32. Georgescu L, Riker C, Gibofsky A et al. The co-occurrence of acute rheumatic fever and AIDS. *J Rheumatol* 1997; 24(2): 404-406.
33. Berman A, Cahn P, Perez H et al. Prevalence and characteristics of rheumatic manifestations in patients infected with human immunodeficiency virus undergoing antiretroviral therapy. *J Rheumatol* 1997; 24(12): 2492.