

Wpływ zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności na przebieg gruźlicy i trądu. Odmienne reakcje immunologiczne

The influence of human immunodeficiency virus infection on the course of tuberculosis and leprosy. Different immunological reactions

Maria Kowalska¹, Artur Kowalik², Stanisław Góźdz³

¹praktyka prywatna

²Zakład Diagnostyki Molekularnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach

Dyrektor: dr n. med. Stanisław Góźdz

³Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Dziekan: prof. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

Przeł Dermatol 2013, 100, 321–329

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

HIV/AIDS, gruźlica/trąd, współzakażenie, reakcje immunologiczne, zespół rekonstrukcji immunologicznej.

KEY WORDS:

HIV/AIDS, tuberculosis/leprosy, coinfection, immunological reaction, immune reconstitution inflammatory syndrome.

Gruźlica i trąd są chorobami, które od dawna nękają ludzi, szczególnie w krajach rozwijających się. W latach 80. XX wieku pojawił się kolejny czynnik – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV), który zmienił przebieg zakażenia *Mycobacterium tuberculosis* i *Mycobacterium leprae* i wpłynął na niekorzystną sytuację epidemiologiczną. Obraz kliniczny wskazuje na diametralnie różne reakcje w gruźlicy i trądzie przy współistnieniu zakażenia HIV/AIDS. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący różnic w aktywności i interakcji układu immunologicznego w przypadku współistnienia HIV/TB oraz HIV/leprosy. Gruźlica i trąd należą do schorzeń ziarniniakowych. Opisano różnice ilościowe i jakościowe limfocytów CD4+, CD8+, Treg, limfocytów B i makrofagów w budowie ziarniny w gruźlicy i trądzie oraz współzakażeniu HIV/AIDS. W rezultacie koinfekcja gruźlicy i AIDS prowadzi do niebezpiecznych powikłań, a nawet zgonu. W trądzie oba zakażenia przebiegają niezależnie od siebie i cechują się lepszym rokowaniem. Duże znaczenie w wykryciu nowych ognisk utajonego zakażenia w przebiegu gruźlicy i trądu mają komórki macierzyste, które stwarzają nowe możliwości diagnostyki i leczenia.

W Polsce obserwuje się zwiększającą się liczbę zakażeń HIV oraz wysoki poziom zachorowalności na gruźlicę, co wskazuje na konieczność badań w kierunku HIV w przypadkach gruźlicy, natomiast u zakażonych HIV – badań w kierunku gruźlicy.

ABSTRACT

Tuberculosis and leprosy are diseases afflicting people since ancient times, especially in developing countries. The consecutive factor HIV came into existence in the 1980s, which changed the course of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae* infections with disadvantageous effects on epidemiological situations. The clinical course indicates highly different reactions in tuberculosis and leprosy with HIV/AIDS coinfection. The present state of knowledge concerning the differences in the activation and interaction of the immunological system in HIV/TB and HIV/leprosy is presented. Tuberculosis and leprosy are granulomatous diseases. The quan-

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Maria Kowalska
ul. Zagórska 58 m. 3
25-358 Kielce
tel. +48 601 588 737
e-mail: slawwit@poczta.onet.pl

titative and qualitative differences of lymphocytes CD4+, CD8+, Treg, lymphatic B cells and macrophages in the formation of granuloma in both diseases are discussed. As a result the coinfection with HIV/AIDS in tuberculosis leads to dangerous complications and often to death, while simultaneous HIV and leprosy infections have an independent course with better prognosis. Stem cells are of great importance in the discovery of tuberculosis and leprosy latent infections, creating new therapeutic and diagnostic possibilities.

There is an increasing frequency of HIV infection and still a high level of tuberculosis morbidity in Poland. These facts indicate the necessity of HIV investigations in cases of tuberculosis and with regard to tuberculosis in HIV infected persons.

EPIDEMIOLOGIA GRUŻLICY WSPÓLISTNIEJĄCEJ Z ZAKAŻENIEM HIV/AIDS

Skutki jednoczesnego zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV) w przypadkach gruźlicy i trądu różnią się znacząco, chociaż schorzenia te są wywołane przez mykobakterie zbliżone do siebie genetycznie. Zrozumienie problemu wymaga zapoznania się z epidemiologią, przebiegiem oraz obrazem zjawisk immunologicznych, powstałych wskutek współzakażeń prątkiem gruźlicy i prątkiem trądu.

Gruźlica (*tuberculosis* – TB) jest jedną z najgroźniejszych chorób na świecie. Współistnienie zakażenia HIV lub zespołu nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome* – AIDS) wpływa na jej gwałtowne szerzenie się, zwłaszcza w krajach rozwijających się. Zwiększenie odporności na leki przeciwgruźlicze, trudności diagnostyczne i terapeutyczne stanowią, pomimo intensywnych działań Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO), przeszkodę w kontrolowaniu zakażenia. Najwyższy odsetek zachorowań występuje w północnych krajach Afryki i południowo-wschodniej Azji.

Mycobacterium tuberculosis (*M. tuberculosis*) jest bezwzględnym pasożytem wewnątrzkomórkowym ze szczególną predylekcją do tkanki płucnej. Przebieg pierwotnego zakażenia zależy od systemu obronnego gospodarza. W gruźlicy utajonej (*tuberculosis latens* – TBL) nie stwierdza się objawów, nawet przez całe życie, chyba że zaistnieje czynnik wyzwalający (m.in. HIV). Tylko u małego odsetka (około 5%) osób zakażonych rozpoznaje się aktywną postać choroby. Gruźlica pozapłucna występuje rzadko (10–15%), ale prątki mogą szerzyć się układowo do węzłów chłonnych, skóry, kości, dróg moczowo-płciowych, ośrodkowego układu nerwowego. Do najczęstszych powikłań należy zapalenie węzłów chłonnych [1].

Istnieje wiele czynników ryzyka zachorowania na gruźlicę. Zalicza się do nich upośledzenie odporności typu komórkowego, w tym zakażenie HIV, leczenie immunosupresyjne, niedożywienie białkowe, alkoholizm, narkomania, życie w ubóstwie.

Po wprowadzeniu w 1998 roku wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (ang. *highly active antiretroviral therapy* – HAART) w leczeniu zakażenia HIV poprawiła się funkcja układu immunologicznego poprzez zmniejszenie wirerii, zwiększenie liczby limfocytów CD4+ odpowiedzialnych za regulację i immunologiczną odpowiedź komórkową (ang. *cell-mediated immunity* – CMI). Mimo skutecznego leczenia antyretrowirusowego mogą pojawić się nawet u 30% pacjentów komplikacje w postaci nadmiernej odpowiedzi immunologicznej, co określane jest jako zespół rekonstrukcji immunologicznej (ang. *immunoreconstructive inflammatory syndrom* – IRIS). Powstają wówczas choroby związane z czynnikami infekcyjnymi, które dotychczas przebiegały subklinicznie z powodu małej reaktywności immunologicznej. Czynnikiem predysponującym jest skrajny niedobór odporności z liczbą limfocytów CD4+ poniżej 100/ μ l. Do chorób tych zalicza się m.in. gruźlicę TB-IRIS, MAC-IRIS (ang. *mycobacterium avium complex*), CMV-IRIS (ang. *cytomegalovirus*), wirusowe zapalenie wątroby B i C, zakażenia grzybicze [2, 3]. W przypadku współistnienia zakażeń HIV i TB mogą się dołączyć objawy IRIS w dwóch postaciach: TB-IRIS może wystąpić w czasie leczenia przeciwgruźliczego przed wprowadzeniem HAART lub pojawia się u pacjentów otrzymujących HAART bez leczenia przeciwgruźliczego. Mechanizm prowadzący do powstania IRIS/TB nie jest w pełni poznany i wymaga dalszych badań [4].

Zakażenie prątkiem gruźlicy i HIV (TB/HIV) powoduje zwiększone ryzyko gwałtownej progresji istniejącej choroby lub uaktywnienie gruźlicy utajonej, co skutkuje wysokim wskaźnikiem umieralności. Wprowadzono określenie TB/HIV *syndemic*, które oznacza

niekorzystne oddziaływanie dwóch lub więcej chorób prowadzące do zwiększenia zachorowalności i umieralności w danej populacji [5].

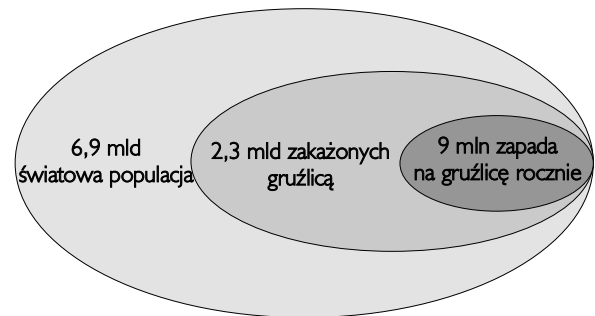
Z najnowszych danych epidemiologicznych WHO (TB/HIV Facts 2012–2013) wynika, że w 2011 roku stwierdzono 8,7 miliona przypadków nowo wykrytej gruźlicy, w tym 13% ze współzakażeniem HIV. Z powodu TB zmarło w tym czasie 1,4 miliona pacjentów, a wśród osób z koinfekcją HIV 430 tysięcy. Osoby z TB/HIV są zagrożone rozwojem aktywnej gruźlicy 23–41 razy częściej niż chorzy bez zakażenia HIV. Ostatnio zaczęto włączać do statystyki zachorowania dzieci do 15. roku życia. Stwierdzono dodatkowo pół miliona przypadków, zmarło 64 tysiące osób. Pozostało 10 milionów sierot po zmarłych rodzicach [6] (ryc. 1.).

Diagnostyka gruźlicy płuc oraz gruźlicy pozapłucnej u osób zakażonych HIV jest znacznie utrudniona. Bezpośrednie badanie płwociny w celu wykrycia prątka daje w większości przypadków wynik ujemny (do 60%). Uzupełnieniem diagnostyki powinna być hodowla, ale ograniczenie jej stosowania wynika z braku odpowiednich laboratoriów oraz długiego czasu oczekiwania na wynik. Skórne odczyny tuberkulinowe (ang. *tuberculin skin test* – TST) często są ujemne u osób z osłabioną odpornością w przebiegu HIV/AIDS. W ocenie trzeba brać pod uwagę odczynny fałszywie dodatni z powodu możliwości kontaktu z innymi mykobakteriami. Odczynu TST nie można odróżnić od alergii po szczepieniu BCG [7].

Do metod diagnostycznych należy test IGRA (ang. *interferon gamma release assays*), który wykrywa we krwi obwodowej stężenie interferonu γ (INF- γ) w odpowiedzi na stymulację antygenami prątka. Test QuantiFERON® TBGold ma znaczenie w wykrywaniu gruźlicy utajonej, ale nie pozwala na jej odróżnianie od procesu aktywnego [5, 8, 9].

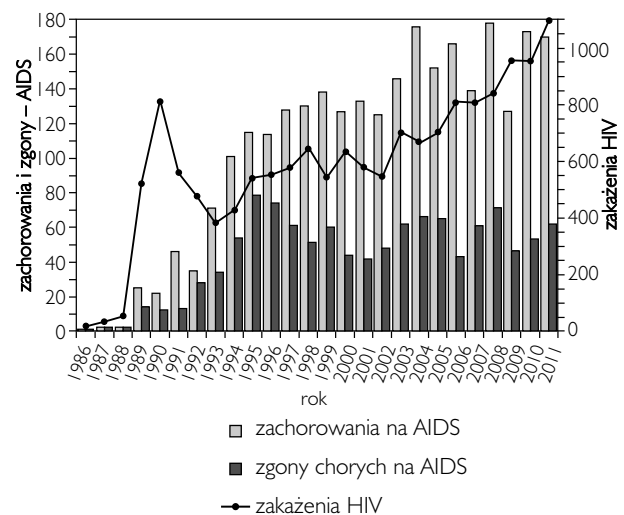
W badaniach epidemiologicznych ogromną rolę odgrywa szybka diagnostyka z określeniem lekooporności za pomocą metod molekularnych, takich jak: IS6110-RFLP (ang. *restriction fragment length polymorphism*), MLPA (ang. *multiplex ligation – dependent probe amplification*), spoligotyping (ang. *space oligonucleotide typing*) [10, 11]. Większość tych metod nie ma zastosowania w krajach rozwijających się ze względów ekonomicznych. W 2010 roku WHO wprowadziła test Xpert MTB/Rif oparty na łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction* – PCR), którego zaletą jest jednoczesne wykrywanie oporności lekowej [12].

Lekooporność prątków stanowi jedną z głównych przyczyn szerzenia się gruźlicy na świecie. Podkreśla się, że w Indiach, Chinach i Rosji występuje 60% przypadków gruźlicy lekoopornej [13–15]. Znaczącą rolę odgrywa tu koincydencja z zakażeniem HIV, co powoduje zwiększenie oporności na dwa główne leki przeciwegruźlicze (ang. *multidrug resistance* – MDR) lub na



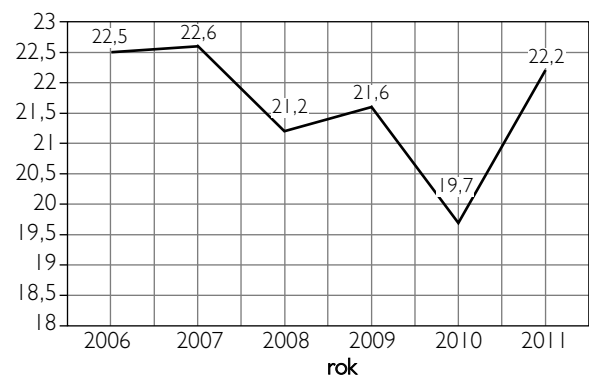
Rycina 1. Przewidywana liczba chorych na gruźlicę oraz liczba osób zakażonych prątkiem gruźlicy z możliwością rozwoju choroby rocznie (wg CDC 2012)

Figure 1. Estimated number of patients with tuberculosis and number of infected persons with the possibility of developing the disease yearly (according to CDC 2012)



Rycina 2. Od wdrożenia badań w 1985 roku do 30 czerwca 2012 roku stwierdzono zakażenie HIV u 15 724 obywateli Polski, ogółem odnotowano 2763 zachorowań na AIDS, 1162 chorych zmarło (wg NiZP-PZH)

Figure 2. From the introduction of investigations in 1985 to 30 June 2012, 15,724 Polish citizens were HIV infected, 2,763 developed AIDS, and 1,162 died (according to NiZP-PZH)



Rycina 3. Gruźlica w Polsce 2006–2011, zapadalność/100 000 ludności (Raport Insp Sanit 2011)

Figure 3. Tuberculosis in Poland 2006–2011 incidence/100,000 population (according to 2011 Epidemiological Report)

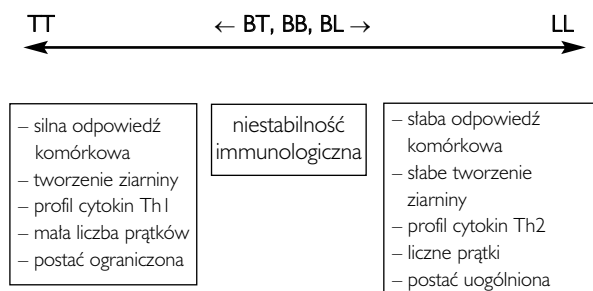
Tabela I. Klasyfikacja trądu wg Ridley-Jopling [24]
Table I. Classification of leprosy according to Ridley-Jopling [24]

trąd ubogoprątkowy (paucibacillary leprosy – PB)	trąd bogatoprątkowy (multibacillary leprosy – MB)
trąd tuberkuloidowy (tuberculoid leprosy – TT)	trąd graniczny (borderline tuberculoid leprosy – BB)
trąd graniczny tuberkuloidowy (borderline leprosy – TT)	trąd graniczny lepromatyczny (borderline lepromatous leprosy – BL)
	trąd lepromatyczny (lepromatous leprosy – LL)

więcej leków (ang. *extensive multidrug resistance* – XMDR). Nasila się transmisja prątków lekoopornych w różnych środowiskach, również u osób HIV-ujemnych. W ramach profilaktyki w rejonach zagrożonych WHO zaleca u osób z gruźlicą badanie w kierunku HIV oraz profilaktyczne stosowanie kotrimoksazolu (ang. *cotrimoxazole preventive therapy* – CPT), a u osób zakażonych HIV bez czynnej gruźlicy trwającej 6 miesięcy – profilaktyczne stosowanie izoniazydu (ang. *isoniazid preventive therapy* – IPT) [6, 16].

Duże znaczenie w kontroli gruźlicy ma strategia DOTS (ang. *directly observed treatment, short course*) wprowadzona w 1990 roku. Pacjenci z gruźlicą powinni być poddawani efektywnemu leczeniu z bezpośrednim nadzorem przyjmowania leków oraz standardyzowaną obserwacją i rejestracją. Przyjęto, że udało się uratować życie 7 milionów ludzi na świecie. Strategia DOTS w krajach rozwijających się napotyka jednak na duże trudności, a efekty lecznicze nie są wystarczające, na co wpływa wiele z omawianych przyczyn [6, 7].

W Polsce brakuje danych o zakażeniach HIV/AIDS u chorych na gruźlicę. Statystyka epidemiologii HIV/AIDS wskazuje na stały wzrost zakażeń, zachorowalności i zgonów (według NiZP-PZH), co przedstawiono na rycinie 2. Zachorowalność na gruźlicę (ryc. 3.) jest stale duża, pomimo jej nieznacznego zmniejszenia w ostatnich latach (wskaźnik zapadalności na 100 tysięcy mieszkańców utrzymuje się na poziomie powyżej 20).



Rycina 4. Obraz immunologiczny w różnych postaciach trądu
Figure 4. Immunology in different types of leprosy

Dane epidemiologiczne wskazują na potrzebę wprowadzenia obowiązkowych badań w kierunku TB u chorych HIV-dodatnich oraz w kierunku HIV/AIDS u pacjentów z gruźlicą. Statystyki nie uwzględniają możliwości koinfekcji obu chorób.

EPIDEMIOLOGIA I PRZEBIEG TRĄDU

Trąd jest przewlekłą chorobą zakaźną wywołaną przez *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), która zajmuje skórę i obwodowy układ nerwowy. Występuje w wielu rejonach świata – najczęściej w Indiach i południowo-wschodniej Azji, w centralnej i południowej Afryce, a także w Ameryce Południowej, zwłaszcza w Brazylii. Regiony te cechują się wysokim wskaźnikiem zachorowalności na HIV/AIDS.

Dzięki skutecznej terapii wielolekowej (MDT) wprowadzonej przez WHO w 1982 roku liczba zachorowań zmniejszyła się w ostatnich latach z 14 milionów do poniżej 250 tysięcy rocznie [17–19]. Trąd nadal stanowi problem, gdyż wykrywane są nowe przypadki zakaźne, często z kalectwem drugiego stopnia, zwłaszcza wśród młodocianych. Transmisja zakażenia nie została przerwana [20, 21].

Rozpatrując zagadnienie współistnienia trądu z zakażeniem HIV/AIDS, należy podkreślić niektóre cechy *M. leprae*. Jest to bezwzględny pasożyt komórkowy, niedający się hodować, o wyjątkowo długim okresie rozmnażania (7–14 dni) oraz wylegania (od kilku do kilkunastu lat), cechujący się małą zakaźnością, niewielką wirulencją i nieznaną dokładnie drogą zakażenia [22, 23].

Trąd charakteryzuje się wielką różnorodnością w obrazie klinicznym, histopatologicznym, immunologicznym i genetycznym. Z jednej strony znajduje się trąd tuberkuloidowy (ang. *tuberculoid leprosy* – TT), w którym wzrost prątka jest ograniczony, z silną odpowiedzią komórkową i tworzeniem odczynu ziarniniakowego. Przeważają limfocyty CD4+ i cytokiny indukująco-wspomagające typu Th1. Z drugiej strony jest trąd lepromatyczny (ang. *lepromatous leprosy* – LL) z anergią do *M. leprae*, z licznymi prątkami. Przeważają limfocyty CD8 i cytokiny supresyjno-toksyczne z odpowiedzią typu Th2, powstaje odpowiedź humoralna (tab. I) [24].

Istnieją postaci pośrednie między TT i LL należące do trądu granicznego (ang. *borderline leprosy* – BB). W zależności od stanu immunologicznego wyróżnia się trąd graniczny tuberkuloidowy (BT) oraz lepromatyczny (BL). Cechą charakterystyczną tych postaci jest niestabilność immunologiczna [25, 26] (ryc. 4.).

Reakcje trądowe, które pojawiają się w 30–50% przypadków, należą do zjawisk niebezpiecznych. Reakcja typu I (ang. *type 1 reaction* – T1R) występuje w obrębie spektrum trądu granicznego (BT, BB, BL) z tendencją do przechodzenia w formę lepromatyczną

(ang. *downgrading reaction*) BL lub rzadziej w kierunku trądu tuberkuloidowego (ang. *upgrading reaction*) BT. Reakcja T1R może mieć charakter spontaniczny lub pojawiać się w okresie obniżonej odporności. Znany jest związek między leczeniem przeciwprątkowym a wystąpieniem reakcji, co tłumaczy się wyzwoleniem dużej ilości antygenów prątka. Dochodzi do odpowiedzi typu DTH (ang. *delayed type hypersensitivity*) z nasileniem ekspresji cytokin pro- i przeciwzapalnych. W reakcji T1R wcześniej istniejące zmiany skórne ulegają obrzękowi, któremu towarzyszy nacieczenie i nasilony rumień. Głównym powikłaniem jest zapalenie i obrzęk okolicznych nerwów, co może powodować nieodwracalne porażenie mięśni.

Reakcja typu II (ang. *erythema nodosum leprosum* – ENL) występuje w LL, rzadziej w BL. Ma charakter ogólnoustrojowy – powstają ostre odczyny zapalne, tworzą się kompleksy immunologiczne w narządach lub tkankach, w których znajdują się prątki. Pojawia się odpowiedź humoralna w postaci przeciwciał swoistych *M. leprae* dla PGL-1 (ang. *phenylglycolipid*) [20, 27] (ryc. 5).

WSPÓLISTNIENIE ZAKAŻENIA HIV/AIDS I TRĄDU

Na początku lat 90. ubiegłego wieku, w związku z szerszym się zakażeniem HIV, przypuszczano, że trąd będzie zakażeniem oportunistycznym, podobnie jak zakażenia innymi mykobakteriami, głównie *M. tuberculosis*, MAC (*Mycobacterium avium complex*). Obawiano się, że zakażenie HIV może zwiększyć zachorowalność na trąd, zmienić jego przebieg poprzez przesunięcie w kierunku BL, pogorszyć rokowanie i wyniki leczenia. Pojawiały się coraz częściej kazuistyczne doniesienia o współistnieniu obu zakażeń, ale żadna ze wspomnianych obaw co do przebiegu trądu nie znalazła potwierdzenia. Określano nawet trąd jako *missing infection in AIDS* [28–31].

Od momentu wprowadzenia HAART zaobserwowano zwiększenie liczby przypadków trądu z objawami reakcji T1R, szczególnie w przebiegu BL – odmianie o dużej niestabilności immunologicznej. W pierwszym doniesieniu z 2003 roku sugerowano, że wystąpienie trądu było wynikiem rekonstrukcji immunologicznej w przebiegu leczenia HAART [32]. Zaczęły się ukazywać coraz liczniejsze prace o koinfekcji trądu i HIV/AIDS, której towarzyszy IRIS [33–35]. Reakcja typu T1R występuje w naturalnym przebiegu TT i nie zawsze może być odróżniona od IRIS. Powikłania pojawiające się ze strony obwodowego układu nerwowego są częstym zjawiskiem, zwłaszcza u osób HIV-dodatnich. Wymagają szybkiego wprowadzenia leczenia glikokortykosteroidami, pomimo istniejącej supresji [36]. Do wyjątkowych zdarzeń u osób z głęboką immunosupresją należą owrzodzenia w zmianach skórnych z obecnością egzematyzaacji i hiperkeratozy. Takie nietypowe przypadki powodują trudności w rozpoznaniu

TT	BT	BB	BL	LL
bez reakcji				
			XXXX	XXXX
TT (tuberculoid leprosy)		– reakcja typu I (T1R)		
BT (borderline tuberculoid)		XXXX – reakcja typu II (ENL)		
BB (borderline)				
BL (borderline lepromatous)				
LL (lepromatous leprosy)				

Rycina 5. Reakcje trądowe typu I (T1R) i typu II (ENL) w różnych odmianach trądu

Figure 5. Leprosy reactions type I (T1R) and type II (ENL) in different forms of leprosy

trądu [37, 38]. Do pozytywnych objawów zalicza się tzw. *upgrading reaction* z przejściem BL w BT, pojawieniem się dodatnich (wcześniej ujemnych) odczynów leprominowych, z zachowaniem typowego obrazu histopatologicznego w ziarninie trądu [33, 39, 40].

Na podstawie danych klinicznych Sinesio Talhari, Carolina Talhari i wsp. z Ośrodka Chorób Tropikalnych w Manaus (Brazylia) zaproponowali klasyfikację pacjentów z koinfekcją trądu i HIV/AIDS. Obejmuje ona trzy grupy [36, 41]:

- 1) koinfekcja *M. leprae* i HIV, bez leczenia HAART – trąd przebiega jak u osób niezakażonych HIV z zachowaniem pełnej odporności immunologicznej,
- 2) trąd jako zakażenie oportunistyczne u osób nieotrzymujących HAART z obniżoną odpornością immunologiczną,
- 3) trąd związany z leczeniem HAART u osób z klinicznymi objawami trądu bez względu na obecność lub brak IRIS; w tej grupie HAART w połączeniu z leczeniem przeciwtrądowym (MDT) powoduje *upgrading reaction*.

Przedstawiony podział wskazuje na złożoność reakcji immunologicznych, a tym samym objawów klinicznych.

Większość autorów uważa, że trąd i HIV/AIDS stanowią odrębne zakażenia i przebiegają niezależnie od siebie [33, 36, 42, 43]. Należy brać pod uwagę trudności w diagnozowaniu trądu, zwłaszcza gdy IRIS ma charakter nierozpoznanej reakcji T1R. W reakcji trądowej z zajęciem układu nerwowego należy koniecznie szybko wprowadzić leczenie immunomodulujące [44].

Nie ma opracowań związanych z koinfekcją HIV i trądu lepromatycznego (LL). W przeciwieństwie do TT, ta odmiana trądu charakteryzuje się anergią z częstymi reakcjami typu ENL (do 50%) oraz nasiloną odpowiedzią humoralną. W opisywanych pojedynczych przypadkach HIV/LL nie przeprowadzono m.in. badań tkankowych, immunologicznych, badań dotyczących zachowania się odczynów przeciwprątkowych (PGL-1), hipergammaglobulinemii, częstości nawrotów ENL [45].

Pedro Mendes-Bastos (*European Leprosy Unit* – Lizbona, Portugalia) zauważył u swoich pacjentów częste pojawianie się ENL o przebiegu przewlekłym, nawracającym, co sprawia większe trudności w leczeniu w porównaniu z ostrym charakterem tej reakcji (osobiste porozumienie – Spring Symposium EADV, Kraków 2013).

PRZEBIEG REAKCJI IMMUNOLOGICZNYCH W WYNIKU KOINFEKCJI HIV/AIDS Z GRUŻLICĄ I TRĄDEM

Zakażenie HIV zwiększa ryzyko zakażenia *M. tuberculosis*, a w przypadku utajonej infekcji (LTB) zwiększa również ryzyko transformacji w postać aktywną [46]. W przypadku trądu nie obserwuje się dramatycznego wpływu współzakażenia HIV na rozwój tego schorzenia z wyjątkiem objawów związanych z T1R oraz IRIS. Choroby przebiegają jakby niezależnie, w przeciwieństwie do gruźlicy, w której następuje dramatyczny postęp choroby. Z czego więc wynika ten pozorny paradoks? Różnic w przebiegu klinicznym należy upatrywać w odmiennym reagowaniu układu odpornościowego na *M. tuberculosis* lub *M. leprae* na tle zakażenia HIV.

Zakażenie prątkiem gruźlicy przebiega drogą kropelkową. Prątek po dostaniu się do płuc jest fagocytowany przez pęcherzykowe makrofagi, w których jest zdolny przetrwać i rozmnażać się, oraz komórki dendrytyczne. Komórki dendrytyczne wędrują do okolicznych węzłów chłonnych i inicjują swoistą odpowiedź immunologiczną w postaci limfocytów T CD4+. Limfocyty te wracają do miejsca infekcji i stymulują zainfekowane makrofagi do wydzielania INF- γ oraz czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α). Te dwie cytokiny są niezbędne do formowania ziarniny i jej funkcjonalnego dojrzewania. Powstanie ziarniny jest oznaką wytworzenia swoistej odpowiedzi immunologicznej przeciwko infekcji prątkiem gruźlicy. Swoiste limfocyty CD4+ odgrywają główną rolę w obronie i kontroli infekcji *M. tuberculosis*. W skład ziarniniaków wchodzi głównie swoiste limfocyty CD4+, które wraz z makrofagami zróżnicowanymi w kierunku epitelioidalnym oraz z komórkami nabłonkowatymi szczelnie otaczają prątki w martwicy serowatej [47]. Metabolizm prątków zwalnia, co powoduje, że pozostają one w fazie *microbismius quiescens*, czyli uśpienia.

Od dawna wiadomo, że komórkowa odpowiedź immunologiczna jest fundamentalna dla odpowiedzi immunologicznej na *M. leprae*. Gdy przeważa odpowiedź typu Th1, następuje silna odpowiedź komórkowa, co powoduje formowanie ziarniniaka z eradykacją prątków, natomiast gdy dominuje odpowiedź typu Th2, rozwija się słaba odpowiedź komórkowa

z mało efektywną ziarniną, ale z silną odpowiedzią humoralną. Prątki nie ulegają zniszczeniu, a choroba objawia się jako ogólnoustrojowa (LL). W TT limfocyty CD4+ obecne są tylko wewnątrz ziarniny, a CD8+ lokują się na jej obwodzie, natomiast w LL przeważają równomiernie rozmieszczone limfocyty CD8+ [36].

Obserwacje kliniczne oraz badania prowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że w przypadku koinfekcji TB/HIV infekcje retrowirusowe znacząco wpływają na formowanie ziarniniaka, a dokładnie na zmniejszenie jego efektywności w opanowywaniu zakażenia prątkiem gruźlicy. Ludzki wirus niedoboru odporności za pośrednictwem receptora CCR5 infekuje i niszczy głównie efektorowe limfocyty pamięci CD4+ w błonach śluzowych oraz tkance płucnej. Znaczny ubytek limfocytów CD4+ stymuluje różnicowanie nowych i ich napływ w miejsca koinfekcji [48]. Powoduje to, że ziarniniak, w którego skład wchodzi głównie limfocyty swoiste CD4+ oraz makrofagi, jest idealnym miejscem dla replikacji wirusa. Dodatkowo zakażenie prątkiem gruźlicy powoduje stan zapalny, który aktywuje limfocyty T oraz makrofagi, co stymuluje replikację HIV i transmisję zakażenia na kolejne komórki [49, 50]. Różnica w mianie wirusa w osoczu oraz w tkance płucnej wytwarza dogodniejsze środowisko dla replikacji HIV z zakażaniem kolejnych komórek w ziarninie [49, 51]. Podobne dane dotyczą różnicy w liczbie limfocytów T w osoczu w porównaniu z ich liczbą w tkance płucnej. Ludzki wirus niedoboru odporności wpływa również na profil cytokin obecnych w obrębie ziarniniaka, zwiększenie stanu zapalnego i zaburzenie kontrolowania zakażeń. Powoduje to znaczne zmniejszenie liczby komórek CD4+ w ziarninie z ich reaktywacją i uwolnieniem prątków gruźlicy, co zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń pozapłucnych. Ziarnina nie spełnia swojej funkcji lub nawet nie może się uformować [52]. W przypadku utajonej infekcji prątkiem gruźlicy z zakażeniem HIV, gdy ziarnina jest w pełni ukształtowana i zwłókniała, ubytek limfocytów CD4+ swoistych dla *M. tuberculosis* nie wpływa negatywnie na jej funkcjonowanie [47]. Wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa może zwiększać liczbę limfocytów CD4+ i uaktywnić limfocyty T przeciwko prątkom gruźlicy. Aktywność ta nie jest jednak tak skuteczna jak u pacjentów bez infekcji HIV [53].

Inaczej przedstawia się sytuacja w przypadku koinfekcji *M. leprae* i HIV. Tworzenie i aktywność ziarniniaka nie ulega zaburzeniu przy koinfekcji tymi patogenami. Przed erą HAART opisywano przypadki trądu granicznego BT, w których pomimo niskiego poziomu limfocytów CD4+ w krwiobiegu wykrywano prawidłową liczbę limfocytów CD4+ w tkance [54]. Wyniki badań wskazują, że w przypadkach BL (z większą liczbą prątków) stwierdzano dużą częstość występowania lim-

focytów CD8+ [41]. W jednym z ostatnich badań oceniających ekspresję limfocytów CD4+ w biopsjach skóry u osób z koinfekcją wykazano w większości przypadków całkowity jej brak [50]. Inne badanie tej samej grupy wskazuje, że za powstawanie i aktywność ziarniny w przypadku braku limfocytów CD4+ mogą odpowiadać limfocyty CD8+FOXP3+ (Treg) oraz limfocyty CD20+ (limfocyty B) [55]. Badano również poziom komórek NKT (ang. *natural killer T-cells*) i stwierdzono, że w przypadku koinfekcji zmniejsza się ich liczba we krwi obwodowej w porównaniu z osobami zdrowymi. Zmniejszenie populacji dojrzałych NKT powoduje efekt kompensacji w postaci zwiększonej produkcji cytokin [56]. Przytoczone wyniki badań nie dają jednoznacznego rozwiązania paradoksu powstawania ziarniny u osób z koinfekcją *M. leprae* i HIV. W przypadku braku lub małej liczby limfocytów CD4+ za powstawanie ziarniniaka mogą odpowiadać populacje Treg i limfocytów B [57]. Poznanie mechanizmu utrzymania normalnego poziomu limfocytów CD4+ w niektórych przypadkach jest ważne nie tylko z perspektywy kompleksowego poznania koinfekcji *M. leprae* i HIV, lecz także może stanowić potencjalną drogę poszukiwania nowych terapii blokujących infekowanie i niszczenie limfocytów CD4+ przez HIV.

W przypadku koinfekcji *M. tuberculosis* i HIV wprowadzanie HAART może indukować u niektórych pacjentów IRIS związany z zakażeniem prątkiem gruźlicy. Kliniczne dane wskazują, że nadmierny stan zapalny wywołany przez IRIS w stanach subklinicznej lub utajonej infekcji *M. tuberculosis* może niekorzystnie wpływać na kontrolę zakażeń [58]. Rekonstrukcja układu immunologicznego wpływa na wzrost efektywności ziarniniaka, co powoduje masowe niszczenie prątków i uwalnianie ogromnych ilości ich antygenów. Zjawisko to może wywoływać tzw. burzę cytokinową, czyli niekontrolowane uwalnianie czynników pro- i przeciwzapalnych, co uniemożliwia właściwą kontrolę przebiegu gruźlicy [54].

Wprowadzenie HAART do leczenia HIV/AIDS spowodowało częstsze występowanie reakcji trądowych powstających na skutek gwałtownej odbudowy funkcji układu odpornościowego. Po włączeniu HAART zaobserwowano gwałtowne zwiększenie liczby limfocytów CD4+ we krwi obwodowej i tkankach. U niektórych pacjentów (około 30%) obserwowano IRIS i pojawianie się *upgrading reaction* z przejściem BL w kierunku BT z zachowaniem prawidłowej ziarniny. Różnorodność objawów klinicznych i immunologicznych przedstawia cytowana już klasyfikacja wg Talhari i wsp. [36, 41].

Wyniki ostatnich badań rzucają nowe światło na problem utajonych zakażeń w przebiegu gruźlicy i trądu. Opisano, w jakich okolicznościach obie mykobakterie mogą przetrwać mimo leczenia, stanowiąc nieznane źródło rozwoju choroby.

W przypadku infekcji *M. tuberculosis* stwierdzono, że prątek ten może w formie nieaktywnej przetrwać wielomiesięczne leczenie w mezenchymalnych komórkach macierzystych (CD271+) wywodzących się ze szpiku. W komórkach tych prątki są chronione przed działaniem antybiotyków poprzez mechanizm aktywnego usuwania toksyn i ksenobiotyków z wnętrza komórek. Komórki macierzyste, dzieląc się nieograniczenie, ułatwiają rozprzestrzenianie się zakażenia [59]. *Mycobacterium leprae*, infekując komórki Schwanna, jest zdolny przeprogramować je do stanu komórek macierzystych. Następuje to poprzez blokowanie ekspresji genów odpowiedzialnych za różnicowanie i jednocześnie wzmocnienie ekspresji genów odpowiedzialnych za rozwój mezodermy. Komórki macierzyste powstałe w ten sposób mogą ułatwiać rozprzestrzenianie prątka dwoma drogami: poprzez różnicowanie w komórki mięśniowe oraz formowanie ziarninopodobnych struktur, z których uwalniane są makrofagi obciążone prątkami trądu [60].

Wykrycie nowych miejsc utajonej infekcji mykobakteriami to kolejny ważny krok w ich eradykacji, co może wskazywać na nowe kierunki badań i projektowanie nowoczesnych terapii.

PODSUMOWANIE

Gruźlica i trąd są schorzeniami o charakterze układowym, które mają tendencję do tworzenia ziarniniaków. *Mycobacterium tuberculosis* i *M. leprae* są bezwzględnie pasożytami wewnątrzkomórkowymi z predylekcją do tkanki płucnej w gruźlicy, a do układu nerwowego w trądzie. Najbardziej istotną różnicą przy zakażeniu HIV/TB są odmienne reakcje immunologiczne. W obu schorzeniach wprowadzenie HAART z towarzyszącym powikłaniem w postaci IRIS powoduje odmienny przebieg zdarzeń. Zakażenie HIV zwiększa ryzyko wystąpienia zakażenia *M. tuberculosis*, a w przypadku utajonej infekcji (LTB) również ryzyko transformacji w postać aktywną. W przypadku trądu i współzakażenia HIV nie obserwuje się dramatycznego wpływu HIV na rozwój tego schorzenia. Różnic w przebiegu klinicznym należy upatrywać w odmiennym reagowaniu układu odpornościowego na *M. tuberculosis* i *M. leprae* w przebiegu zakażenia HIV. Wykazano, że w przypadku koinfekcji TB/HIV następuje progresywne zmniejszenie liczby swoistych limfocytów CD4+. W rezultacie gruźlica gwałtownie się rozwija i może prowadzić do zgonu. W sytuacji koinfekcji trąd/HIV u pacjentów zaobserwowano znaczne różnice między liczbą limfocytów CD4+ w osoczu i w miejscach infekcji prątkiem trądu. Wyniki badania wskazują, że w przypadku zmniejszonej liczby limfocytów CD4+ lub ich całkowitego braku funkcje obrony przeciw-

ko *M. leprae* mogą przejmować limfocyty Treg i limfocyty B.

Współzakażenie HIV/TB jest określane jako *syndemic disease*, które prowadzi, zwłaszcza w krajach rozwijających się, do zwiększenia wskaźnika zakaźności i umieralności oraz nasilenia lekooporności. Pojęcie *syndemic disease* nie ma zastosowania w przypadkach HIV/*leprosy*, gdyż nie zmienia się liczba przypadków trądu i przebieg choroby. Do rzadkości należą zmiany nietypowe, utrudniające rozpoznanie trądu. Częściej pojawiają się reakcje typu I. Należy brać pod uwagę trudność różnicowania objawów IRIS i T1R. Najnowsze badania potwierdzają, że oba zakażenia – HIV/*leprosy* – są niezależne od siebie i wykazują dobrą odpowiedź na leczenie przeciwtłudowe, nawet w przypadku pojawiania się korzystnych *upgrading reactions*. Gruźlica jest chorobą dewastującą, trąd natomiast wymaga wczesnego rozpoznania, aby uniknąć powikłań ze strony układu nerwowego, co prowadzi do trwałego kalectwa.

Wyniki ostatnich badań rzucają nowe światło na problem utajonych zakażeń w przebiegu gruźlicy i trądu. Opisano, w jakich okolicznościach *M. tuberculosis* i *M. leprae* mogą przetrwać mimo leczenia, stanowiąc nieznaną źródło rozwoju choroby. Wykrycie nowych miejsc utajonej infekcji mykobakteriami stanowi kolejny ważny krok, który może otworzyć drogę do projektowania nowoczesnych terapii.

Piśmiennictwo

- Raja A.: Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004, 120, 219-232.
- Knysz B., Rogowska-Szadkowska D., Gąsiorowski J., Gładysz A.: Zespoły rekonstrukcji immunologicznej jako następstwo skutecznej terapii antyretrowirusowej. *Post Hig Med Dośw* 2005, 59, 180-187.
- Lawn S.D., Bekker L.G., Miller R.F.: Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005, 5, 361-373.
- Collin R., Flynn D., Flynn J.L.: HIV-1/Mycobacterium tuberculosis. Coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis. *Infect Immun* 2011, 79, 1406-1416.
- Kwan C.K., Ernst J.D.: HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev* 2011, 24, 351-376.
- WHO.: Global tuberculosis recort. Executive summary 2012, 1-3.
- CDC Grand rounds: The TB/HIV syndemic. Morbidity and Mortality Weekly Report 2012, 61, 484-489.
- Dąbrowska M.M., Pogorzelska J., Parfieniuk K., Siwak E., Wiercińska-Drapało A.: Gruźlica a zakażenie HIV – główne problemy diagnostyczne i terapeutyczne. *Pol Merk Lek* 2007, 35, 212-214.
- Dheda D., Schwander S.K., Zhu B., van Zyl-Smit R.N., Zhang Y.: The immunology of tuberculosis from bench to bedside. *Respirology* 2010, 15, 433-450.
- Bergval I.L., Vijzelaar R.N.C.P., Dalla Costa E.R., Schuitema A.R.J., Oskam L.: Development of multiplex assay for rapid characterization of mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2008, 46, 689-699.
- Augustynowicz-Kopeć E., Jagielski T., Kozińska M., Zabost A., Zwolska Z.: Znaczenie metody spoligotyping w epidemiologicznych dochodzeniach gruźlicy. *Pneumonol Alergol Pol* 2007, 75, 23-31.
- WHO: Global tuberculosis control: new diagnostics and laboratory strengthening for TB. 2011, 54-60.
- Augustynowicz-Kopeć E., Zwolska Z.: Gruźlica w Europie i w Polsce – nowe rodziny molekularne i nowe wzory oporności. *Przegl Epidermiol* 2008, 62, 113-121.
- Sekiguchi J., Miyoshi-Akiyama T., Augustynowicz-Kopeć E., Zwolska Z., Kirikae F., Toyota E. i inni: Detection of multidrug resistance in mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2007, 45, 179-192.
- Maartens G., Wilkinson R.J.: Tuberculosis. *Lancet* 2007, 370, 2030-2043.
- WHO: Global tuberculosis control: addressing the co-epidemics of TB and HIV. 2011, 61-68.
- WHO: Global strategy for further reducing the leprosy burden's and sustained leprosy control activities. WHO/CDS/CEE/2005, 18.
- WHO: Weekly epidemiological record. 2010, 85, 335-348.
- WHO: Weekly epidemiological record. 2011, 86, 389-400.
- Scollard M.D., Adams L.B., Gillis T.P., Krahenbuhl J.L., Truman W., Williams D.L.: The confirming challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006, 19, 338-381.
- Rodriquez L.C., Lockwood D.N.J.: Leprosy now, epidemiology, progress, challenges and research gaps. *Lancet Infect* 2011, 11, 464-470.
- Kowalska M., Kowalik A.: Mycobacterium leprae: pathogenic agent of leprosy. Discovery of a new species Mycobacterium lepromatosis. Perspectives in research and diagnosis of leprosy. *Int Marit Health* 2012, 63, 213-218.
- Walker S.L., Lockwood D.N.J.: The clinical and immunological features of leprosy. *Br Med Bull* 2006, 77, 103-121.
- Ridley D.S., Jopling W.H.: Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1966, 34, 255-273.
- Kowalska M.: Trąd. [w]: *Medycyna i higiena tropikalna*. A. Kotłowski (red.). Wydawnictwo Akademii Medycznej w Gdańsku 2006, 771-779.
- Lockwood D.N.J., Sarno E., Smith W.C.: Classifying leprosy patients-searching for the perfect solution? *Lepr Rev* 2007, 78, 317-320.
- Kowalska M.: Reakcje trądowe: niebezpieczne powikłania, trudności interpretacyjne i lecznicze. *Przegl Dermatol* 2009, 96, 27-35.
- Kowalska M.: Współistnienie zakażenia HIV i trądu w krajach rozwijających się. *Przegl Dermatol* 2001, 88, 65-69.
- Sampaio E.P., Caneshi J.R., Nery J.A., Duppre N.C., Pereira G.M., Vieira L.M. i inni: Cellular immune response to Mycobacterium leprae infection in human immunodeficiency virus-infected individual. *Infect Immun* 1995, 63, 1848-1854.
- Lienhardt C., Kamate B., Jamet P., Tounkara A., Faye O.C., Sow S.O. i inni: Effect of HIV infection on leprosy, a three year survey in Bamako, Mali. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996, 64, 383-391.
- Singh T.N., Nandakishore T., Singh J.: Leprosy with HIV infection in Manipur. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2000, 66, 39-40.
- Lawn S.D., Wood C., Lockwood D.N.: Borderline tuberculosis leprosy an immune reconstitution phenomenon in a human immunodeficiency virus-infected person. *Clin Infect Dis* 2003, 36, e5-e6.
- Pereira G.A.S., Stefani M.M.A., Filho I.A.A., Souza L.C., Stefani G.P., Martelli C.M.T.: Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and Mycobacterium leprae coinfection: HIV-1 subtypes and clinical immunologic and histo-

- pathologic profiles in a Brazilian cohort. *Am J Trop Med Hyg* 2004, 71, 679-684.
34. **Trindade M.A.B., Manimi M.I.P., Massetti J.H., Leite M.A., Takahashi M.D.F., Naafs B.:** Leprosy and HIV coinfection in five patients. *Lepr Rev* 2005, 76, 162-166.
 35. **Vinay K., Smita J., Nikhil G., Neeta G.:** Human immunodeficiency virus and leprosy coinfection in Pune, India. *J Am Microbiol* 2009, 47, 2998-2999.
 36. **Massone C., Talhari C., Ribeiro-Rodriguez R., Sindreux H., Mira M.T., Talhari S. i inni:** Leprosy and HIV coinfection: a critical approach. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011, 9, 701-710.
 37. **Couppié P., Abel S., Voinchet H., Roussel M., Hélon R., Huerre M. i inni:** Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV and leprosy. *Arch Dermatol* 2004, 140, 997-1000.
 38. **Pignataro P., Rocha A.S., Nery J.A., Miranda A., Sales A.M., Ferreira H. i inni:** Leprosy and AIDS: two cases of increasing inflammatory reactions at the start of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004, 23, 408-411.
 39. **Trindade M.A.B., Valente N.Y.S., Manini M.I.P., Takahashi M.D.F., Anjos C.F.D., Benard G. i inni:** Two patients coinfecting with *Mycobacterium leprae* and human immunodeficiency virus type 1 and naive for antiretroviral therapy who exhibited type 1 reactions mimicking the immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Clin Microbiol* 2006, 44, 4616-4618.
 40. **Talhari C., Ferreira L.C., Araujo J.R., Talhart A.C., Talhari S.:** Immune reconstitution syndrome and or upgrading type 1 reaction? Report of two AIDS patients presenting a shifting from borderline lepromatous leprosy to borderline tuberculoid leprosy. *Lepr Rev* 2008, 79, 429-435.
 41. **Talhari C., Mira M.T., Massone C., Braga A., Chrusciak-Talhari A., Santos M. i inni:** Leprosy and HIV coinfection: a clinical, pathological, immunological, and therapeutic study of a cohort from a Brazilian referral center for infectious diseases. *J Infect Dis* 2010, 202, 345-354.
 42. **Ustianowski A.P., Lawn S.D., Lockwood D.N.:** Interaction between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Inf Dis* 2006, 6, 350-360.
 43. **Lockwood D.N., Lambert S.M.:** Human immunodeficiency virus and leprosy: an update. *Dermatol Clin* 2011, 29, 125-128.
 44. **Deps P., Lockwood N.J.L.:** Leprosy presenting as immune reconstitution inflammatory syndrome: proposal definitions and classification. *Lepr Rev* 2010, 81, 59-68.
 45. **Pai V.V., Tayshetye P.U., Ganapati R.:** Observations in 11 patients with leprosy and human immunodeficiency virus co-association. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2011, 77, 714-716.
 46. **Daley C.L., Small P.M., Schecter G.F., Schoolnik G.K., McAdam R.A., Jacobs W.R. i inni:** An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med* 1992, 326, 231-235.
 47. **Geldmacher C., Zumla A., Hoelscher, M.:** Interaction between HIV and *Mycobacterium tuberculosis*: HIV-1-induced CD4 T-cell depletion and the development of active tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS* 2012, 7, 268-275.
 48. **Okoye A., Meier-Schellersheim M., Brechley J.M., Hagen S.I., Walker J.M., Rohankhedkar M. i inni:** Progressive CD4+ central memory T cell decline results in CD4+ effector memory insufficiency and overt disease in chronic HIV infection. *J Exp Med* 2007, 204, 2171-2185.
 49. **Lawn S.D., Butera S.T., Shinnick T.M.:** Tuberculosis unleashed: the impact of human immunodeficiency virus infection on the host granulomatous response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbes Infect* 2002, 4, 635-646.
 50. **Garrait V., Cadranel J., Esvant H., Herry I., Morinet P., Mayaud C. i inni:** Tuberculosis generates a microenvironment enhancing the productive infection of local lymphocytes by HIV. *J Immunol* 1997, 159, 2824-2830.
 51. **Nakata K., Rom W.N., Honda Y., Condos R., Kanegasaki S., Cao Y. i inni:** *Mycobacterium tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155, 996-1003.
 52. **Diedrich C.R., Flynn J.L.:** HIV-1/*mycobacterium tuberculosis* coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? *Infect Immun* 2011, 79, 1407-1417.
 53. **Schluger N.W., Perez D., Liu Y.M.:** Reconstitution of immune responses to tuberculosis in patients with HIV infection who receive antiretroviral therapy. *Chest* 2002, 122, 597-602.
 54. **Sampaio E.P., Caneshi J.R., Nery J.A., Duppre N.C., Pereira G.M., Vieira L.M. i inni:** Cellular immune response to *Mycobacterium leprae* infection in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Infect Immun* 1995, 63, 1848-1854.
 55. **Massone C., Talhari C., Talhari S., Brunasso A.M., Campbell T.M., Curcic P. i inni:** Immunophenotype of skin lymphocytic infiltrate in patients co-infected with *Mycobacterium leprae* and human immunodeficiency virus: a scenario dependent on CD8+ and/or CD20+ cells. *Br J Dermatol* 2011, 165, 321-328.
 56. **Carvalho K.I., Bruno F.R., Snyder-Cappione J.E., Maeda S.M., Tomimori J., Xavier M.B. i inni:** Lower numbers of natural killer T cells in HIV-1 and *Mycobacterium leprae* co-infected patients. *Immunology* 2012, 136, 96-102.
 57. **Massone C., Talhari C., Ribeiro-Rodrigues R., Sindreux R.H., Mira M.T., Talhari S. i inni:** Leprosy and HIV coinfection: a critical approach. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011, 9, 701-710.
 58. **Tadokera R., Meintjes G., Skolimowska K.H., Wilkinson K.A., Matthews K., Seldon R. i inni:** Hypercytokinemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Eur Respir J* 2011, 37, 1248-1259.
 59. **Das B., Kashino S.S., Pulu I., Kalita D., Swami V., Yeager H. i inni:** CD271(+) bone marrow mesenchymal stem cells may provide a niche for dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Transl Med* 2013, 5, 170ra13.
 60. **Masaki T., Qu, J., Cholewa-Waclaw J., Burr K., Raaum R., Rambukkana A.:** Reprogramming adult Schwann cells to stem cell-like cells by leprosy bacilli promotes dissemination of infection. *Cell* 2013, 152, 51-67.

Otrzymano: 10 IX 2013 r.

Zaakceptowano: 30 IX 2013 r.