

Patrones inmunopatológicos de la tuberculosis en pacientes con compromiso de la respuesta inmune celular

José Arnulfo Pérez Carrillo, MD*

Resumen

La tuberculosis es una enfermedad incidente a nivel mundial especialmente en países en vías de desarrollo. Con el advenimiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana y el uso de agentes inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (FNT) α , han cambiado las presentaciones clínicas de la tuberculosis. Esto debido a una alteración en el equilibrio de la respuesta inmune adquirida ejecutada principalmente por las formas maduras de macrófagos activados coordinados por los Linfocitos T $\alpha\beta$ CD4+ a través del FNT α y del Interferón (IFN) γ , presentándose histológicamente en forma de granuloma. Por tal razón, se han venido observando formas histopatológicas inusuales del granuloma, que se expresan en formas diseminadas en pacientes que finalmente fallecen. Este artículo presenta una revisión de los aspectos inmunológicos de estos granulomas y su repercusión clínica. [Pérez JA. *Patrones inmunopatológicos de la tuberculosis en pacientes con compromiso de la respuesta inmune celular. MedUNAB 2006; 9:221-229*].

Palabras clave: Tuberculosis, inmunología, granuloma, virus de inmunodeficiencia humana, factor de necrosis tumoral.

Summary

Tuberculosis is an illness worldwide especially in developing countries. The outbreak of the Human Immunodeficiency Virus and the use of inhibiting agents of Tumoral Necrosis Factor- α (TNF α) have resulted in changed clinical manifestations of Tuberculosis. This is due to altered balance in acquired immune response conducted mainly by lymphocyte-T $\alpha\beta$ CD4+-coordinated activated mature forms of macrophages through TNF α and Interferon- γ with histological presentation in the form of granuloma. For such reason, incidence of hystopathologically unusual forms of granuloma has been observed as of lately expressed in disseminated forms in patients who eventually pass away. This article reviews the immunological aspects of these granulomas and their clinical repercussions. [Pérez JA. *Immunopathological patterns in TB patients with damaged cellular response. MedUNAB 2006; 9:221-229*].

Key words: Tuberculosis, immunology, granuloma, human immunodeficiency virus, tumour necrosis factor- α

* Servicio de Urgencias, Clínica Santa Teresa; Profesor de cátedra, Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander; Grupo de Electrocardiografía UIS, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Carrera 34 N° 54-64, Bucaramanga, Colombia. E-mail: jarperez@hotmail.com

Artículo recibido: 27 de enero de 2006; aceptado, 22 de septiembre de 2006.

Introducción

Desde el descubrimiento del *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) por Robert Koch en 1882,¹ la tuberculosis probablemente ha producido 100 millones de muertes en los últimos 100 años,² con una disminución importante desde hace 50 años con la inducción de la terapia antibiótica, pero con el advenimiento del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en los ochenta, esta enfermedad se ha convertido en un problema de salud pública mundial, con un alto costo social y económico.³

La tuberculosis (TBC) es la segunda causa de muerte de origen infeccioso a nivel mundial, para el año 2003 se estimaron unas 1,75 millones de muertes.⁴ En ese mismo año se calculó una incidencia de aproximadamente 8,8 millones de casos nuevos, de estos 3,9 millones presentaron baciloscopia positiva.⁴ Se ha proyectado para el año 2006, 11,9 millones de casos nuevos a nivel mundial.² La mayoría de los casos en el 2003 ocurrieron en el sur oriente de Asia, correspondiéndole el 33% de la incidencia total para ese año.⁴ Sin embargo, las cifras indican que la mayor tasa de incidencia por habitantes la presenta el África Subsahariana de aproximadamente 350 por 100.000 habitantes, que se ha sostenido en los últimos 5 años.^{2,4}

Este incremento de casos se ha visto afectado por la contribución de la incidencia desproporcionada de casos, asociados a la infección del Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida (VIH). A nivel mundial, se ha estimado 11% de los casos nuevos reportados en el año 2000 fueron en paciente con infección por VIH, que se distribuyeron 38% en África Subsahariana, 14% en países en vía de desarrollo, 1% en el Pacífico Occidental.² La tasa de infección por tuberculosis en pacientes con VIH se presenta en proporciones tan altas como un 60% en Botswana, África del Sur, Zambia, y Zimbabwe.² De los 2 millones de muertes reportadas en 2000 por tuberculosis, 13% ocurrieron en pacientes con infecciones por VIH.²

Bajo este panorama, que afecta a la salud pública mundial, en especial los países en vías de desarrollo, asociado con el ingreso al mercado de medicamentos antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral para el manejo enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea; han hecho que la tuberculosis cambie su forma de presentación clásica pulmonar por formas extrapulmonares diseminadas difíciles de manejar.

La siguiente revisión temática busca presentar los aspectos inmunológicos e histopatológicos que desarrolla el hospedero frente a esta infección, y sus posibles manifestaciones en el ámbito clínico.

La búsqueda de los artículos se hizo en la base datos de MedLine disponible en PUBMED de la Biblioteca Nacional de Estados Unidos, se utilizaron como palabras claves en inglés indexados como término MeSH (en inglés, Medical Subject Headings): Tuberculosis (“Tuberculosis”[MeSH] OR “Tuberculosis/immunology” [MeSH] OR “Tuberculosis/pathology” [MeSH]), Virus de la Inmunodeficiencia Humana (“HIV Infections” [MeSH] OR “Acquired Immunodeficiency Syndrome”[MeSH]), y Artritis Reumatoidea (“Arthritis, Rheumatoid/therapy”[MeSH]) OR (“Arthritis, Rheumatoid/microbiology”[MeSH]). Se com-

binaron las palabras con los conectores (AND) y (OR) de la siguiente forma: (“Tuberculosis”[MeSH] OR “Tuberculosis/immunology”[MeSH] OR “Tuberculosis/pathology”[MeSH]) AND (“HIV Infections”[MeSH] OR “Acquired Immunodeficiency Syndrome”[MeSH]) y (“Tuberculosis” [MeSH] OR “Tuberculosis/immunology”[MeSH] OR “Tuberculosis/pathology”[MeSH]) AND (“Arthritis, Rheumatoid/therapy”[MeSH]) OR (“Arthritis, Rheumatoid/microbiology”[MeSH]).

Para delimitar la búsqueda en MedLine se utilizaron como selectores de campo los siguientes parámetros: artículos escritos en inglés; estudios en humanos y en ratones; y que fueran publicados entre 1 de enero de 1998 y el 31 de octubre de 2005. Se encontraron en total 115 artículos, de los cuales se tuvo acceso a 37 de estos.

Mecanismo de respuesta inmune en pacientes inmunocompetentes

La transmisión del Mt ocurre típicamente entre personas por medio de pequeñas partículas en fómites de aproximadamente de 1 a 5 mm que posteriormente ingresan a los alvéolos.² Estas partículas pueden quedar suspendidas por minutos a horas, cuando los portadores de TBC cantan, hablan, estornudan o tosen.² Los Mt ingresan al alveolo y entran en contacto con los macrófagos allí residentes e inician una cascada de eventos migratorios de células tales como monocitos, células T CD1, CD4 y CD8; y células epiteliales entre otras, controlando el crecimiento celular y llevando los bacilos a ganglios linfáticos, como elementos propios de respuesta celular innata.¹⁻³

De esta primera respuesta, cerca del 5 % de estos pacientes infectados presentaran síntomas clínicos en los dos siguientes años, debido a alteraciones congénitas en los receptores solubles de FNT α , alteración en las moléculas del grupo del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMT) tipo II, y polimorfismo en los genes de la proteína de resistencia natural asociado a macrófagos.^{1, 3} Dependiendo del poder bactericida del macrófago y la virulencia de la micobacteria; la bacteria puede ser eliminada efectivamente (figura 1).

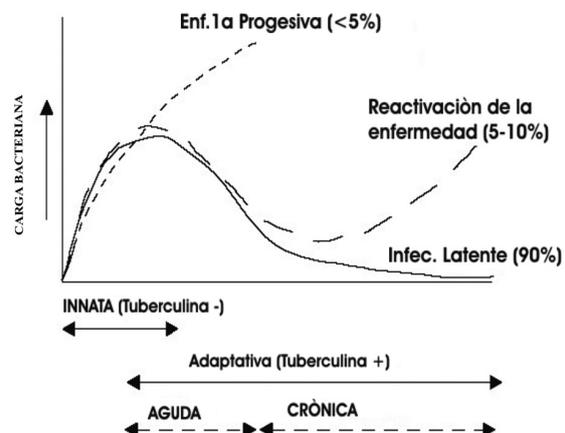


Figura 1. Historia natural de la tuberculosis.

Después que el Mt ha infectado el macrófago, se presentan antígenos a los linfocitos T CD4+ que conducirán a una respuesta inmune celular tipo hipersensibilidad retardada a las 4 semanas de ser iniciada la infección.⁵⁻⁸ En esta cascada de respuesta actúa inicialmente la Interleucina 12 (IL-12), jugando un papel directo en la expansión clonal de los linfocitos T CD4+, que permite secretar Interferón (IFN) γ ; potente activador de macrófagos.⁶⁻⁸ Además, estos elementos activan a la Interleucina 18 (IL-18), y el FNT α que facilita el reclutamiento de células mononucleares y su activación.^{2,8} La orquestación entre estas citoquinas proinflamatorias y las células de defensa celular hace que se forme el granuloma.

Estados de infección de la tuberculosis. La infección por Mt puede ser dividida en tres estados: aguda, latente y reactivación de la fase latente o reinfección (figura 2).⁵

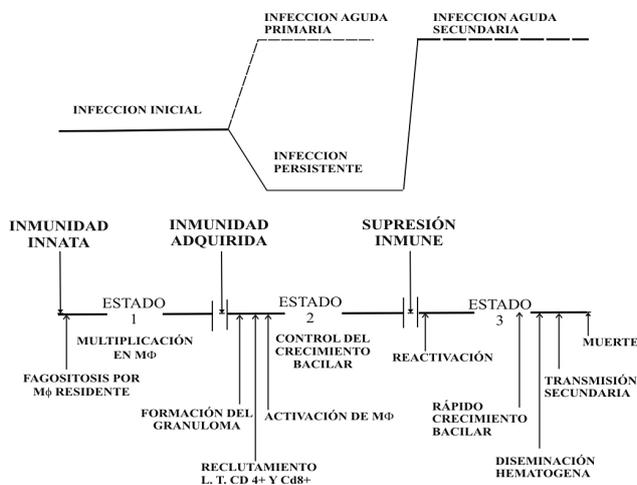


Figura 2. Estados de la tuberculosis.

a) En el primer estado, el individuo está en contacto por primera vez. En este proceso entran a participar los macrófagos alveolares, células dendríticas, y monocitos periféricos reclutados. Sin embargo para esta etapa, el Mt cuenta con numerosas estrategias para evadir la respuesta en esta etapa como la reducción de la acidificación del fagolisosoma, modificación del sendero del tránsito del fagosoma, y también, reclutamiento o asociación de varias proteínas de la membrana del fagosoma.⁵

b) La segunda fase se caracteriza por un predominio de la respuesta inmune del hospedero. Por ejemplo, en pacientes inmunocomprometidos se presenta un establecimiento de infección aguda caracterizada por una proliferación bacilar descontrolada y diseminación a órganos distales. Sintomáticamente, el individuo que padece de este episodio muestra fatiga persistente, anorexia, pérdida progresiva de peso, fiebre, y producción de tos crónica que es contagiosa. Alternativamente, si el infectado es un individuo inmunocompetente, el sistema inmune se desarrolla adecuadamente utilizando mecanismos que limitan la proliferación bacilar y su diseminación debido a la concentración de este directamente en el sitio de la infección. Además los individuos continúan conta-

giados pero no muestran síntomas clínicos y presenta pruebas de hipersensibilidad tardía positivas.⁵

c) El tercer estado de la infección se caracteriza por la reactivación de bacilos tuberculosos en latencia, y subsecuentemente inicio de infección aguda secundaria en el hospedero. Aunque los mecanismos no están muy claros, los principales factores desencadenantes que se conocen en este estado son la infección por VIH, terapia esteroidea, edad, mal nutrición, e inhibición del FNT α , entre otros.⁵

Formación del granuloma. El primer mecanismo utilizado por el hospedero para el control del crecimiento de Mt durante la infección persistente, es la formación de granulomas. Los granulomas son agregados organizados de células inmunes que circundan un foco de tejido infectado.^{5,6} Los granulomas están formados por fagocitos mononucleares inmaduros rodeados por células efectoras como los linfocitos CD4+ y CD8+.⁷ Durante la maduración del granuloma se producen fagocitos mononucleares diferenciados como macrófagos altamente activos, células multinucleares gigantes tipo Langhans y células epitelioides (figura 3).^{5,6} Esta barricada es similar a una pared que limita la diseminación. Cuando se madura este granuloma el Mt se adapta a este microambiente. Otras de las características que se presentan son: que el tejido circunscrito es calcificado o necrótico, que en el interior del granuloma se piensa que es exento o contiene pocos niveles de oxígeno y además contiene altas concentraciones de dióxido de carbono, altos niveles de ácidos orgánicos alifáticos y enzimas hidroelectrolíticas.⁵ Finalmente, la activación de los macrófagos y otras células efectoras que circundan el granuloma resultan en la realización de numerosos componentes antimicrobiales.

Para la formación de estos granulomas interactúan numerosos componentes de sistema inmune haciendo esta respuesta multifacética y compleja. Dentro de estos tenemos las células T, que son un componente esencial en la respuesta protectora y en la interacción de con los macrófagos que es crucial para el control de la infección.^{1,6,7} La respuesta celular es iniciada por los macrófagos alveolares. Estos interactúan por medio de los receptores similares a Toll, en inglés Toll-like Receptor (TRL), luego los macrófagos producen señales de infección tales como citoquinas que producen migración de monocitos y macrófagos cercanos.⁹ Posteriormente, las células dendríticas locales engloban a las bacterias y las llevan a los nódulos linfáticos.⁹ En estos nódulos se activan células T ab+ CD4+ y T ab+ CD8+, produciendo expansión clonal.^{6,10}

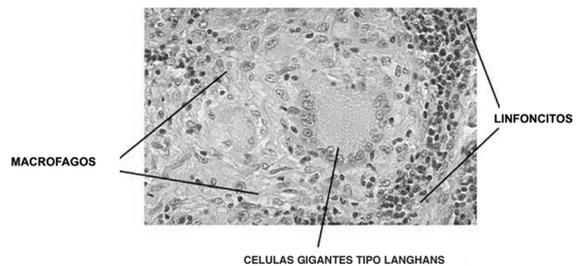


Figura 3. Microfotografía de un granuloma maduro en hematoxilina-eosina a 100x óptico.

Los linfocitos T activados, migran al tejido pulmonar en donde se encuentran con macrófagos, monocitos, y células B que están activados.^{10, 11} Así por medio de los linfocitos T CD4+ se inicia la producción FNT α e IFN γ que permite organizar el granuloma, constituido principalmente en el interior por macrófagos maduros que se han diferenciado a células epitelioides y células de Langhans con Mt en su interior, necrosis gaseosa secundaria a los productos de FNT α rodeados por externamente por linfocitos T CD4+ y en menor cantidad por Linfocitos T CD8+, limitado por células endoteliales, fibroblastos y células estromales.¹ A continuación se presentarán los principales aspectos que ayudan a formar el granuloma.

Receptores TLR en la primoinfección. En estos últimos años ha se describió una nueva familia de receptores, que interviene en la activación de macrófagos y en la presentación de antígenos a otras células, esta la constituyen los TLR, que fueron denominados en esta forma debido a su similitud en estructura con el sistema Toll del género *Drosophila*.¹¹⁻¹⁵

Los TLR son proteínas de membrana constituidos por dominios extracelulares ricos en Leucina, y dominios citoplasmáticos similares a la familia de receptores de IL-1.¹¹⁻¹⁵ Se ha observado que estos receptores son importantes para la identificación y el inicio de la respuesta inmune innata frente Mt.¹⁵

Los antígenos relacionados en el reconocimiento se encuentra la Lipoproteína de 19 kDa, Lipoarabinomano (LAM), y fostatidilinositolmanosa (FIM).¹² El primero de estos, la Lipoproteína de 19 kDa, es un potente inductor de la respuesta mediada por células T, además induce secreción por el macrófago de FNT α y de óxido nítrico (ON) por interacción del TLR tipo 2.¹² Al parecer este receptor también esta presente en la células endoteliales cutáneas.¹² El otro antígeno es LAM, una glicoproteína presente en la pared de Micobacterias que liga inicialmente con el receptor CD14 y posteriormente induce activación de TLR tipo 2.^{9, 12, 16, 17} El último antígeno, es un componente del factor soluble de tuberculosis, que resulta de un filtrado de proteínas de un cultivo de corto tiempo de crecimiento para Mt. Este interactúa con TLR tipo 2. El FIM es un precursor en la biosíntesis de LAM.^{12, 13} El FIM en modelos murinos es un activador del factor nuclear kB, activador de la proteína 1 y la proteína quinasa activadora de mitógeno en el macrófago murino.^{12, 13} Este factor es importante para una adecuada respuesta porque juega un papel importante en la interacción con TLR 2.¹²

Otro tipo de receptores de esta familia se observa en las células dendríticas, que tienen un rol clave en respuesta inmune innata y adaptativa. De acuerdo con esta función las células dendríticas están equipadas con un completo set de TLR, incluyendo TLR tipo 3 que está ausente en otros tipos células.¹⁴ Esta maduración requiere activación previa de las células T, asociado principalmente a la lipoproteína 19 kDa.¹³

Además de lo descrito, se ha relacionado el TLR 2 con la inducción de apoptosis en líneas celulares de monocitos a través de la lipoproteína 19 kDa.¹³ Esta apoptosis puede proveer una respuesta inmune protectora por cuerpos apoptóticos de patógenos atrapados que induce respuesta inmune adaptativa por las células cercanas.^{10, 12} En modelos experimentales, la Mt puede inhibir el procesamiento

de antígenos en macrófagos murinos disminuyendo la síntesis de moléculas CMH tipo II a través del TLR 2.¹⁸

La activación de los macrófagos para una efectiva respuesta inmune celular es inducida por los TLR 2 y 4, sugiere que estos sean el gatillo de la respuesta inmune adaptativa.¹² Sin embargo, la expresión de IL 12 y IL 15, es menos efectiva en Mt que en comparación a otras bacterias, sugiere LAM inhibe la producción de IL 12 en las células dendríticas.¹³ El TLR 4 sostiene la producción de IL12 y la quimoquina IFN g.¹³ En contraste la lipoproteína de 19 kDa fue identificada como inductor de IL 12 por la micobacterias lisadas por los monocitos humanos.¹³

Papel de las células T en la respuesta inmune. Los Mt son efectivamente transmitidos de persona a persona por medio de aerosol.² Solo un número pequeño de bacilos necesita entrar al alveolo distal pulmonar para establecer infección. En la mayoría de las personas la respuesta inmune innata local mediada en primera instancia por los macrófagos, en la que falla en el control de replicación del bacilo.^{6, 10} Secundariamente, el sistema inmune es expuesto a un incrementada cantidad de antígenos resultando en el desarrollo de la inmunidad adaptativa. En los adultos saludables, la respuesta inmune adaptativa mediada por células T controla pero no erradica la infección por Mt.¹⁰ De este modo, se desarrolla una inmunidad protectora que se requiere para el mantenimiento del control sobre el bacilo, pero puede estar presente solo un tercio de la población mundial. La respuesta adaptativa también puede proteger contra la reinfección.¹⁰ Este tipo es particularmente importante en áreas de altos niveles de transmisión de Mt.

Durante los últimos 10 años se ha progresado en un mejor entendimiento de la respuesta inmune de los Mt. La interacción de células T y los macrófagos infectados son el centro de la inmunidad protectora de Mt. Las células T $\alpha\beta$ + / CD4+ tienen un rol central sobre el soporte para las otras células T como $\alpha\beta$ + / CD8+, T $\gamma\delta$ +, y T $\alpha\beta$ + / CD1+.^{6, 10} La mayoría de los antígenos para las células T han sido definidas, y su función la respuesta inmune hasta ahora está siendo entendida. El FNT α , IL 12 e IFN γ son las citoquinas centrales en la regulación y en la fase efectora de la respuesta inmune de Mt.^{1, 6, 8, 10}

Los macrófagos no son solamente las principales células efectoras, sino que son importantes en el procesamiento y presentación de antígenos para células T. La supervivencia en el macrófago del Mt involucra un mecanismo de bloqueo inmune.¹³ Este incluye la modulación de fagosoma, neutralización de moléculas del macrófago efector, incluyendo inhibición de citoquinas, e interferencia con el proceso de antígenos para células T.^{10, 13}

a) Rol central de las células T $\alpha\beta$ + / CD4+ en la respuesta inmune. Las células T CD4+ (TCR $\alpha\beta$ + CD4+) son el centro de la respuesta inmune humana a Mt.^{1, 5, 10, 11} La pandemia de VIH (virus de inmunodeficiencia humana) provee evidencia directa de la pérdida en número y función de los CD4+, resulta en una progresiva infección primaria, reactivación endógena del Mt y aumento de la susceptibilidad para la reinfección.^{5, 10} *In vivo*, depleción con anticuerpos monoclonales confirman estos hallazgos.¹ Ratones con delección de genes de moléculas relacionadas con CD4+ o CMH tipo II son marcadamente susceptibles al Mt.^{1, 10, 19}

La activación de células T humanas CD4⁺ por antígenos de Mt, secretan citoquinas al macrófago como IFN γ y FNT α/β , que son citotóxicos para los macrófagos infectados por Mt y ayudan a los macrófagos no infectados en el control intracelular.^{1, 10} Además estos linfocitos T CD4⁺ + activados expresan granzimas, Fas-L (CD95L), granulinsina, y perforina; y secreta IL 2 que provee de ayuda para T $\gamma\delta$ + y CD8+.¹⁰

Las células CD4⁺ reconocen fragmentos de péptidos de las micobacterias presentadas por moléculas del CMH tipo II, estos incluye tres proteínas complejas de 30-32 kDa, ESAT-6 y CFP10, lipoproteínas de 19 y 38 kDa y dos proteínas de 32 kDa (proteasa de serina) y 39 kDa. Los complejos antígenicos 30 – 32 kDa 85 A, B, C son transferasa micolíticas relacionadas con la síntesis de la pared de las micobacterias. El 85 B, la proteína principal de 30 kDa, es reconocida por células T, que posteriormente son procesados por el CMH tipo II. Las lipoproteínas de 19 kDa y de 38kDa, son reconocidas por los TLR del macrófago.¹⁰

b) Células T $\alpha\beta$ + /CD8+. Las células T $\alpha\beta$ + CD8+ son activadas por Mt.^{9, 10, 20} Se han encontrado en los alvéolos y en la periferia. Estas células secretan IFN γ en menor cantidad que los CD4+.^{9, 10} Ellos expresan granzimas, Fas-L (CD 95-L), granulinsina y perforina, con el cual habilita la lisis de macrófago.¹⁰ Las células T CD8+ pueden ayudar a los macrófagos en el control de la bacteria intracelular.⁹ Los estudios en murinos establecieron el rol del CMH tipo I principalmente durante los estados de latencia en el pulmón infectado.¹⁰ Los epítopes mapeados se han relacionado principal HLA-A2 tales como proteína de 38 kDa, ESAT-6, 85B, 85 A, la lipoproteína de 19 kDa y el CFP-10.^{9, 10} Ratones infectados con deficiencia de b2 microglobulina homocigóticos, exhiben una incrementada susceptibilidad a la tuberculosis, implicando que las células del CMH tipo I son importantes en el control de la tuberculosis. Sin embargo, la β 2 microglobulina, una molécula relacionada con el componente no clásico del CMH tipo I, es también expresada por estas células para la presentación de antígenos.

c) Otros tipos de poblaciones de células T. La expresión de receptores T $\gamma\delta$, se ha visto que también están implicados. En humanos se han reconocido algunas subclases como Vd9(aka Vg2) y Vd2+; estos últimos se han visto activados por el Mt.⁹ Similar a los otros subgrupos estudiados secretan IFN γ pueden lisar al macrófago infectado y limitar el crecimiento del Mt. Se ha encontrado en el pulmón, y se ha correlacionado en pacientes con infección diseminada la pérdida de células T Vd9Vg2 en sangre y en pulmón.^{10, 21} Este receptor reconoce moléculas que contienen poco fosfato, y no depende del CMH, por ejemplo el prenilfosfato.¹⁰ Estos fosfoantígenos son intracelulares y no son secretados por los Mt. Se desconoce como se procesan estos antígenos y como se presentan al macrófago. Lo que se ha observado es que la estimulación de esta subpoblación provee coestimulación al resto de la respuesta.¹⁰

Otra subpoblación estudiada son la células T $\alpha\beta$ + CD1+ CD4-/CD8-, se encuentra en menor cantidad que el resto de subgrupos en sangre periférica y en pulmón.^{9, 10, 22} El CD1 son un grupo de glicoproteínas del CMH tipo Ib, que se asocia con la β 2 microglobulina.^{9, 10, 22} Estas pueden ser inducidas por citoquinas o estimuladas por células presentadoras de antígenos como las células dendríticas.²² El CD1 es un molécula que es muy conservada y

tiene la habilidad de ligar antígenos lipídicos no peptídicos como el ácido micólico y FIM.^{9, 10} El grupo I de las moléculas CD1 (CD1 a, b, y c) presentan antígenos lipídicos a linfocitos T CD4-, CD8-; y células T CD8+.⁹ Los linfocitos T CD1+ pueden producir IFN γ y FNT α ; y lisar macrófagos, mecanismo efector importante en el control de la TBC.¹⁰

En conclusión se sugiere que las células T $\alpha\beta$ + /CD1+ y las células T $\gamma\delta$ son el vínculo entre las respuestas inmune innata y la adaptativa.¹⁰

Factor necrosis tumoral alfa. Con el advenimiento de los agentes quimioterapéuticos antagonistas del FNT α tales como Etanercept e Infiximab, se han reportado casos de TBC en estos pacientes, los cuales lo han propuesto como un factor de riesgo en la reactivación de la infección latente por tuberculosis.^{1, 3, 23-26}

El FNT α ha tenido un papel central en la respuesta inmune de la infección por TBC y en la inmunopatología de la tuberculosis entre los cuales tenemos: fagocitosis del bacilo; estimulación autocrina del macrófago; liberación de citoquinas y quimoquinas que permiten atracción y estimulación de linfocitos CD4+, CD8+, y T $\gamma\delta$ +; incremento de la adhesión células T; proliferación y reclutamiento de células T y B.^{1, 3}

El FNT α es una citoquina proinflamatoria producida primariamente por la activación de monocitos/macrófagos en respuesta a estímulos variados, incluyendo liposacáridos, infección viral, patógenos Gram positivos y Gram negativos. El FNT α puede también ser expresado por la actividad de células T, linfocitos B, células NK, y también células tumorales. El FNT α existe en dos formas: soluble y transmembrana. Los efectos biológicos incluyen actividad antitumoral, actividad antiviral, y mediación de shock y caquexia. El principal mecanismo de acción es posiblemente un ligando que estimula apoptosis.³

La respuesta de FNT α es mediada por receptores: R1-FNT α (55 KDa; p55), R2-FNT α (75 KDa, p75). La forma soluble del FNT α se liga principalmente con R1-FNT α , la forma asociado a membrana se liga a R2-FNT α ²

Los experimentos en animales han presentado R1-FNT α que es importante en formación de granuloma durante la infección de TBC y la susceptibilidad de patógenos intracelulares.²³ Los R2-FNT α al parecer tiene un menor rol en la formación de granuloma y en la inmunidad de la micobacteria.³

El FNT α es liberado en respuesta a la infección por micobacteria tiene varios efectos benéficos. Estudios in vitro presentan que esta citoquina incrementa la habilidad de los macrófagos para fagocitosis y muerte a micobacterias. La producción de FNT α es un requerimiento para la formación de granulomas, que secuestran micobacterias y previene su diseminación.^{1, 3}

En estudios experimentales se compararon los efectos de la inducción de FNT α en un tipo salvaje de ratones y en una con deficiencia de FNT α : el FNT α fue requerido para la temprana expresión de Ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para codificar citoquinas y reclutamiento de leucocitos.²⁷ Además, linfocitos y macrófagos

fallaron en la formación de granulomas y prevención de la infección en los ratones con déficit.²⁷ En otros estudios, examinaron la formación de granulomas en ratones deficientes en R1-FNT α infectándolos con cepas *M. avium* con alta o intermedia virulencia.³ Los granulomas sufrieron necrosis progresiva e infección resultando en la muerte de todos los ratones con deficiencia.³ En un modelo con murinos de infección de tuberculosis persistente, bloquearon el FNT α , resultando reactivación fatal de la tuberculosis persistente asociado con un incremento en la carga bacilar y aumentando la producción de Interleucina 10.²⁸ En un modelo similar, inhibiendo la síntesis de FNT α con pentoxifilina el incremento en la degeneración de macrófagos y la destrucción celular, aunque los bacilos no incrementaron.²⁹ En series de experimentos de depleción de FNT α en ratones con deficiencia R1-FNT α o animales tratados con anticuerpos monoclonales contra FNT α , se formaron granulomas anormales después de la infección con Mt o micobacterias avirulentas cepas de la Bacilo de Calmette-Guérin (BCG).³ Estos hallazgos sugieren que FNT α , activado por medio de receptor R1-FNT α , ha tenido un esencial rol en la coordinación y contención de la infección por micobacterias.³

Interferón gamma. El IFN γ es una citoquina clave en la respuesta inmune contra el Mt.⁹ Esta citoquina activa los macrófagos para matar a los bacilos intracelulares. Su principal papel radica en la activación de la oxido nítrico sintasa inducible (en inglés, iNOS) y aumento de su gen (NOS2) en el macrófago.¹ Es secretado en forma primaria por linfocitos T CD4+ y CD8+; y células NK, mediada por IL12.¹ Además, está implicada en el control del Mt por parte de los linfocitos T, en particular por parte de los CD4+, en los cuales se ha demostrado en ratones con deficiencia de CD4+ no son capaces de limitar la función, a pesar de la secreción por parte de CD8+.^{1, 9, 10} La importancia del IFN γ fue demostrada por el incremento de la susceptibilidad a la infección por Mt en niños deficientes del receptor IFN γ .¹ Además, el mecanismo del IFN γ para mediar la protección a largo plazo es poco claro.

En humanos, el IFN γ por sí solo no es suficientemente hábil para control de la infección por los macrófagos pero el IFN γ es un regulador crítico en función de las células presentadoras de antígenos porque incrementa la expresión de moléculas del CMH y sus coestimuladores.^{1, 9, 10}

Patrones en pacientes con compromiso de línea celular

Compromiso de linfocitos T CD4+. La epidemia de VIH-1 se ha asociado no solo con un gran incremento en la incidencia de TBC, sino también con la alteración de la presentación clinicopatológica de la enfermedad, en los siguientes aspectos:

1. Presentaciones clínicas: enfermedad miliar y extrapulmonar como algunas formas abdominales que se presentan con necrosis visceral y linfadenopatía locales; micobacteremia; anergia cutánea a la PPD; aumento de la mortalidad.^{7, 30}
2. Radiografía de tórax: disminución de la consolidación, disminución en el engrosamiento pleural, disminución de cavitación, disminución de enfermedad lobar superior, disminución fibrosis.⁷

3. Estudios postmortem: diseminación multiorgánica desarrollada ocultamente, diseminación de Mt en personas que murieron con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).⁷
4. Hallazgos histológicos: disminución de células gigantes de Langhans, disminución a diferenciación epitelioide en macrófagos, linfocitopenia CD4+, disminución de activación de CD4+, disminución en la formación del granuloma, numerosos y diseminación de bacilos ácido alcohol resistente.⁷

Las presentaciones de TBC en individuos infectados con VIH-1 con recuento de linfocitos CD4+ bien preservadas son indistinguibles de los individuos que tiene TBC y no tienen VIH. Sin embargo, la progresión de la inmunodeficiencia en personas infectadas con VIH se asocia con una alta frecuencia de anergia de PPD (sigla en inglés del Derivado de Proteínas Purificadas), y deterioro del tejido que contiene el Mt que conduce aun incremento de la forma extrapulmonar y miliar.³¹

En estudios histológicos de tejidos de especímenes de individuos con TBC y VIH-1 revelaron un espectro de apariencia que refleja el grado de inmunosupresión. Se han observado tres grados de estados histológicos que se correlacionan con el recuento de CD4+:

1. Individuos inmunocompetentes con infección de VIH-1, que evidencian granulomas de TBC caracterizados por abundantes macrófagos epitelio des, células gigantes de Langhans, linfocitos CD4+, y bacteria pausibacilar.⁷
2. Individuos con moderada inmunodeficiencia por VIH, no se observan células gigantes de Langhans, se ve ausencia de diferenciación de macrófagos activados y a células epitelio des, se evidencia la presencia de CD4+ y mayor número de bacilos ácido alcohol resistente.⁷
3. Individuos con inmunosupresión avanzada asociado a VIH y presencia de SIDA, se ve alterado el granuloma, formado por escasas células reclutadas, escasos linfocitos CD4+, y largas cadenas numerosas de bacilos ácido alcohol resistente.⁷

Los defectos inducidos en el macrófago por VIH-1 son: disminución de la quimiotaxis y migración; disminución de la unión a microorganismos; disminución de la fagocitosis, procesamiento de antígenos, actividad microbicida y secreción de IL12; y aumento del crecimiento intracelular de microorganismos.^{7, 32}

Sin embargo, aunque la infección de VIH-1 no causa típicamente depleción del número de fagocitos mononucleares, muchos estudios indican que VIH-1 deprime la defensa mediado por macrófagos así como el eje macrófago/ linfocito T. Hipotéticamente, los defectos inducidos por VIH en la quimiotaxis se deben al defecto en el reclutamiento de macrófagos en el sitio de la infección por Mt, en la formación y en el mantenimiento de granulomas. La regulación baja de receptores de manosa en macrófagos infectados por VIH puede potencialmente deprimir la unión de las micobacterias a la superficie celular. La depresión de la fagocitosis de las micobacterias puede impedir el procesamiento de antígenos, presentación de antígenos y muerte de Mt. Estos defectos en la actividad microbicida de macrófagos han sido descritos como en un incremento de las tasas de crecimiento de Mt en macrófagos infectados por VIH-1.^{7, 33}

El desarrollo de linfocitopenia T progresiva en personas infectadas VIH-1 es el resultado de un complejo patrón de cambios graduales en la composición de subgrupos de células T con depleción de CD4+ y CD8+ nativos (CD45RA+); y CD4+ de memoria (CD45RO+).³² Varios procesos distintos similarmente contribuyen a esta linfocitopenia incluyendo muerte celular inducida por virus, la destrucción inmune de células infectadas, apoptosis, y regeneración de linfocitos defectuosos.⁵ La alta concentración de VIH y citoquinas proinflamatoria conjuntamente con un estado de aumento de la actividad célula, provee un microambiente para el crecimiento del VIH. Es esta vía por la que se produce depleción de CD4+.^{7, 32}

La activación inmune asociado con el Mt induce una replicación in vitro e in vivo, con lo que conduce a una incrementada viremia en paciente con TBC activo. Esto puede causar incremento en las tasas de pérdida de CD4+ mediado por el virus y por la respuesta inmune. La infección de VIH-1 es asociada con altas tasas de apoptosis de células activas, depleción de células CD4+ infectadas y linfocitos CD4+ y CD8+ no infectados circundantes. Sin embargo, la TBC está también asociada con marcadores de apoptosis, activación inmune sinérgica y asociado con secreción de FNT α que provee de potente estímulos para apoptosis de células mononucleares en el sitio de la enfermedad. Los datos sugieren que la infección de VIH-1 perjudica la maduración tímica de linfocitos nativos (CD45RA+) y que las glicoproteínas envoltantes de VIH-1 y citoquinas proinflamatorias suprimen células progenitoras de médula ósea roja. En conclusión, la coinfección está asociada con inducción de virus, pérdida de células activadoras, disminución de regeneración y maduración de linfocitos.^{7, 33}

La respuesta del hospedero a la coinfección en individuos infectados con VIH-1 puede conducir a una pérdida selectiva de células CD4+ durante el proceso de presentación de antígenos restrictivo a CMH tipo II. Macrófagos y células dendríticas son células presentadoras de antígeno que sirven como importante reservorio de VIH. Por consiguiente la presentación de antígenos produce un coestimulación y activación de citoquinas proinflamatoria que conducen una mayor transcripción de VIH en las células infectadas.^{7, 34}

Sin embargo, la infección por VIH se caracteriza por una progresiva linfocitopenia de CD4+. Esta función deteriorada de las células T resulta en una pérdida progresiva en la presentación de antígenos, haloantígenos y mitógenos. Este defecto se debe también en parte por inhibición de IL-2 en linfocitos T normales e infectados. La glicoproteína gp120 produce inhibición de IL-2 y expresión de receptores en la superficie celular. Además, el VIH produce regulación negativa de la expresión de CD4 y expresión de CMH tipo II. También, el transcriptor tat de VIH produce inhibición de IL-2.^{7, 34}

Modulación de linfocitos T ayudadores en la respuesta con coinfección de VIH-1. La efectividad de la inmunidad mediada por células para el Mt se caracteriza en buena parte por los linfocitos T ayudadores (en inglés, T helper, TH) tipo 1 y secreción de IFN γ , la cual se desarrolla en presencia de IL-12 derivados de macrófago. El rol de esta citoquina como mediadora de la inmunidad TH tipo 1 contra micobacteria es claramente ilustrada por la susceptibilidad en los individuos con deficiencia de los receptores de IL-12 e IFN γ como causa de enfermedad en estos.⁷ Numerosos estudios

han presentado que durante la progresión de la enfermedad por VIH 1, las células mononucleares pierden la habilidad de secretar citoquinas TH tipo 1 (IL-2, IL-12, IFN γ), e instantáneamente produce niveles altos de citoquinas TH tipo 2 (IL4 y IL10).^{7, 35} La IL 10 antagoniza la respuesta inducida para Mt por TH tipo 1, y disminuye la función efectora del macrófago.¹ Además el VIH disminuye la expresión del Ligando CD40 (CD40L) que conduce a menor secreción de IL-12 en macrófagos.^{7, 36}

Impacto de infección de VIH 1 en el granuloma por TBC. Las drogas inmunosupresivas presumiblemente contribuyen a la reactivación de TBC latencia por supresión de la función de las células de interfase entre los patógenos y hospederos dentro del granuloma. En contraste, cuando se presenta por infección de VIH -1 puede ser disminuida la función del granuloma por dos vías: depleción sistémica de células mononucleares requerida para el mantenimiento y funcionamiento de granulomas; y los efectos de las células infectadas por VIH-1 en el transporte de células en el granuloma.⁷

En vista de un incremento en la incidencia en la reactivación de TBC entre las personas infectadas por VIH 1 se debe prioritariamente por la disminución de CD4+.^{7, 35}

Una vez que el VIH logra acceder al granuloma durante el reclutamiento quimiotáctico de células mononucleares, la actividad inmunológica del microambiente puede rápidamente promover altos niveles de replicación de VIH tipo 1 y extensión intracelular del virus.⁵ La disfunción celular inducida por virus y el efecto citopático puede permitir proliferación activa de la micobacteria. Por un proceso de aumento cíclico, adicionalmente la actividad inflamatoria puede sin acelerar la replicación de VIH 1, incrementar la apoptosis de mononucleares, y adicionalmente incrementa células mononucleares, incluyendo células infectadas de VIH 1.⁷ En esta vía, el equilibrio crítico patógeno-hospedero puede ser sesgado en favor de Mt, conduciendo al desenfrenado proliferación de micobacterias. La respuesta subsiguiente del hospedero al organismo extendiendo tejidos alrededor puede ser similarmente defectuosa, conduciendo al desarrollo de una TBC activa.⁷

Aproximación al patrón histopatológico en pacientes con alteración del FNT α . El rol protector del FNT α contra el Mt es bien establecido en ratones y en humanos, la administración de talidomina a individuos con TBC fueron reportados con desarrollo de un estados clínicos evidentes de enfermedad.^{1, 3} El efecto patogénico de FNT α ha sido bien documentado en otras enfermedades humanas, como la caquexia observada en pacientes con cáncer.^{1, 3} La atenuación de la actividad biológica de FNT α tiene recientemente importancia debido a la intervención terapéutica en enfermedades autoinmunitarias con componente predominantemente reumatológico. El bloqueo efectivo de FNT α disminuye la inflamación en artritis reumatoidea y enfermedad de Crohn. Entre estos tenemos Infliximab y Etanercept.^{1, 3, 23, 25, 26} Antes del 30 de noviembre de 2001, se habían reportado 110 casos de tuberculosis a la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) en Estados Unidos.^{1, 23, 25, 26, 37}

En un estudio retrospectivo de 70 casos reportados asociados con tuberculosis con terapia anti-FNT α , presentaron manifestaciones

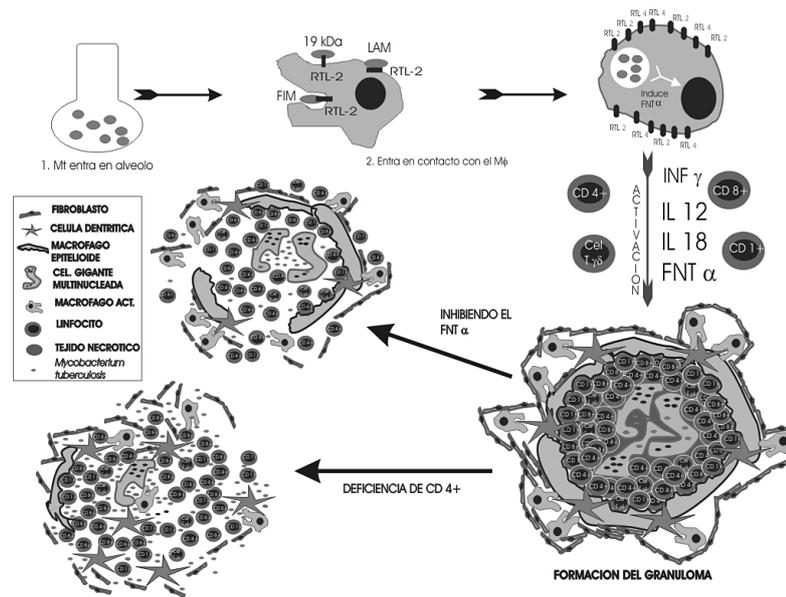


Figura 4. Patrones de respuesta inmune en tuberculosis.

en el 56% de estos tuvieron formas extrapulmonares y 22% desarrollaron diseminación. Estas manifestaciones no son típicas porque en la forma extrapulmonar la tasa general es de 18% y de la diseminada 2%.^{1, 23}

Los mecanismos fundamentales del bloqueo del FNTα por el cual realiza activación de formas latentes de tuberculosis no están muy claros. La evaluación histológica de los tejidos procesados por biopsia de pulmón abierto en los casos estudiados, en un cultivo desarrollo a las 7 semanas positividad para TBC después de la administración de la primera dosis de Infliximab, revelaron infiltrado copioso de células inflamatorias pero no se evidenciaron bacilos ácido alcohol resistentes.^{1, 36} Adicionalmente en los granulomas del pulmón, se presentó una proliferación de tuberculosis en el tejido, que no se observaba en los especímenes del pulmón del paciente.²⁸ El rol observado del FNTα es del mantenimiento de la organización del granuloma, la integridad que contribuye a contener el Mt.³⁶ La presentación histológica de la lesión pulmonar que se genera por infliximab en relación con tuberculosis es similar a lesión ratones infectados persistentemente con bloqueo de FNTα induciendo reactivación.^{1, 28}

En modelos experimentales de infección crónica, el FNTα neutralizado por anticuerpos monoclonales produjo como resultado activación de enfermedad.¹ El aumento de la respuesta inflamatoria fue reflejada por infiltrado pronunciado de células inmunes asociado a un granuloma desorganizado. Significativamente, la alta carga de bacterias en el pulmón en ratones con FNTα neutralizado logrando en 3 semanas después de iniciado la enfermedad con micobacterias tuberculosas virulentas, fue de 107 unidades formadoras de colonia (ufc).³⁷ Estas llevaron a un desenlace fatal a estos ratones. En estos estudios en ratones se observó que los niveles de IL-12 e IFNα fueron normales, pero con bajos los niveles de NOS.² Los hallazgos sugieren un granuloma desorganizado que es disfuncional en la restricción de la infección, lo que permite diseminación a otras partes del pulmón.¹

Conclusiones

La TBC es uno de los principales problemas de salud para los países en vías de desarrollo en especial Colombia, que actualmente cuenta con un aumento de casos debido principalmente a condiciones de hacinamiento, aumento de la pobreza, y por su puesto al aumento de la incidencia de la infección por VIH. Sumado a esto se presenta la inducción los inhibidores de la FNTα al mercado como una buena alternativa terapéutica en el manejo de enfermedades autoinmunes de comportamiento crónico.

Estas condiciones han llevado al sistema inmune a cambiar las estrategias de combate frente a un patógeno que ha acompañado a la humanidad desde el inicio de la civilización conocida. Favoreciendo la presentación de la TBC en formas diseminadas y aberrantes, las cuales eran inusuales de observar debido al uso de antibióticos.

Los actuales hallazgos en inmunología llevan a comprender que el macrófago y la célula dendrítica son los principales procesadores de antígenos. Los linfocitos Tαβ CD4+ son los principales organizadores y mantenedores del granuloma. La activación de una respuesta mediada por IL-2, IL-12, IL-8, FNTα e IFNγ lleva a la presentación de un patrón inmunológico predominantemente TH1 (figura 4).

Los patrones histopatológicos que se conocieron en algún tiempo han cambiado. Actualmente se entiende mejor el papel granuloma de la primoinfección en individuos inmunocompetentes con un mecanismo evolutivo para controlar el crecimiento bacilar. Se reconoce como un patrón básico, la presencia de células multinucleadas tipo Langhans y las células epitelio des, y junto a estas los fibroblastos como principales limitadores de la infección por Mt.

Además, a través de la pandemia de la infección VIH, se reconoce un principal papel en todas las fases la tuberculosis en el control

de la enfermedad mediado principalmente por FNT α y secundariamente por IFN γ . Se reconocen otros subgrupos de células T como las células T $\alpha\beta$ /CD8+ y células T $\gamma\delta$ como posibles vías de apoyo de los CD4+, que en un momento determinado permiten en fases leves de la infección por VIH el control de la infección.

También, se evidencia el papel importante del FNT α secretado principalmente por los linfocitos T $\alpha\beta$ CD+ como efector de la respuesta inmune, e invita a los clínicos con manejo de pacientes con enfermedades autoinmunes, a una búsqueda más activa de casos debido al alto riesgo de presentar reactivación de TBC.

Referencias

- Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent Tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 578–90.
- Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, et al. Tuberculosis. *Lancet* 2003; 362: 887–99.
- Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Antitumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148–55.
- World Health Organization [WHO]. Fact Sheet 104: Tuberculosis. Geneva: WHO, 2005. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/who104/index.html>. Revisado el 27 Noviembre 2005.
- Zahrt TC. Molecular Mechanisms regulating persistent Mycobacterium tuberculosis infection. *Microbes Infect* 2003; 5:159–67.
- Raja A. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004; 11: 213–32.
- Lawn SD, Butera ST, Shinnick TM. Tuberculosis unleashed: the impact of human immunodeficiency virus infection on the host granulomatous response to Mycobacterium tuberculosis. *Microbes Infect* 2004; 4: 635–46.
- Orme IM, Cooper AM. Cytokine/chemokine cascades in immunity to tuberculosis. *Immunol Today* 1999; 20: 307–12.
- Flynn JA, Ernst JD. Immune responses in tuberculosis. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 432–436.
- Boom WH, Canaday DH, Fulton SA, Gehring AJ, Rojas RE, Torres M. Human immunity to M. tuberculosis: T cell subsets and antigen processing. *Tuberculosis* 2003; 83: 98–106.
- Peters W, Ernst JD. Mechanisms of cell recruitment in the immune response to Mycobacterium tuberculosis. *Microbes Infect* 2003; 5: 151–8.
- Stenger S, Modlin RL. Control of Mycobacterium tuberculosis through mammalian Toll-Like receptors. *Curr Opin Immunol* 2002; 14:452–7.
- Heldwein KA, Fenton MJ. The role of Toll-like receptors in immunity against mycobacterial infection. *Microbes Infect* 2002; 4: 939–44.
- Takeuchi O, Akira S. Genetic approaches to the study of Toll-like receptor function. *Microbes Infect* 2002; 4: 887–95.
- Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2001; 2: 675–80.
- Means TK, Lien E, Yoshimura A, Wang S, Golenbock DT, Fenton MJ. The CD14 ligands lipoarabinomannan and lipopolysaccharide differ in their requirement for Toll-like receptors. *J Immunol* 1999; 163: 6748–55.
- Nigou J, Gilleron M, Rojas M, García LF, Thurnher M, Puzo G. Mycobacterial lipoarabinomannans: modulators of dendritic cell function and the apoptosis response. *Microbes Infect* 2002; 4: 945–53.
- Noss EH, Pai RK, Sellati TJ, Radolf JD, Belisle J, Golenbock DT, et al. Toll like receptor 2–dependent inhibition of macrophage class II MHC expression and antigen processing by 19 KDa lipoprotein of Mycobacterium tuberculosis. *J Immunol* 2001; 167:910–8.
- Caruso AMN, Serbina N, Klein E, Triebold K, Bloom BR, Flynn JL. Mice deficient in CD4 T cells have only transiently diminished levels of IFN-gamma, yet succumb to tuberculosis. *J Immunol* 1999; 162:5407–16.
- Canaday DH, Ziebold C, Noss EH, Chervenak KA, Harding CV, Boom WH. Activation of CD8+ ab TCR+ cell by Mycobacterium tuberculosis via an alternate class I MHC antigen-processing pathway. *J Immunol*. 1999, 162: 372–9.
- Chen ZW, Letvin NL. Vg2Vd2+ T Cell and anti-microbial immune responses. *Microbes Infect* 2003; 5: 491–8.
- Gumperz JE, Brenner +MB. CD1 specific T cell in microbial immunity. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 471–8.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with Infliximab, a tumor necrosis factor α - Neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001, 345: 1098–104.
- Long R, Gardam M. Tumor necrosis factor– α inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003; 168: 1153–6.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous Infectious Diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261–5.
- Mohan AK, Timothy RC, Block J, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of Etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 295–9.
- Roach RR, Bean AGD, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002; 168: 4620–7.
- Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun* 2001; 69: 1847–55.
- Turner J, Grank AA, Brooks JV, Marietta PM, Orme, IM. Pentoxifylline treatment of mice with chronic pulmonary tuberculosis accelerates the development of destructive pathology. *Immunol* 2001; 102: 248–53.
- Barnes PF, Lakey DL, Burman WJ. Tuberculosis in patients with HIV infection. *Infect Dis Clin N Am* 2002; 16: 107–26.
- Hirsch CS, Toosi Z, Otheino C, Johnson JL, Schwander SK, Robertson S, et al. Depressed T – Cell Interferon g responses in pulmonary Tuberculosis: Analysis of underlying mechanisms and modulation with therapy. *J Infect Dis* 1999; 180: 2069–73.
- Toossi Z, Mayanja-Kizza H, Hirsch CS, Edmonds KL, Spahlinger T, Hom DL, et al. Impact of Tuberculosis on HIV – 1 activity in dually infected patients. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 233–8.
- Imperiali FG, Zaninoni A, La Maestra L, Tarsia P, Blasi F, Barcellini W. Increased Mycobacterium tuberculosis growth in HIV-1-infected human macrophages: role of tumour necrosis factor alpha. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 435–42.
- Clark DR, De Boer RJ, Wolthers KC, Miedema F. T cell dynamics in HIV-1 infection. *Adv Immunol* 1999; 73: 301–27.
- Ma X, Sun J, Pappasavas E, Riemann H, Robertson S, Marshall J, et al. Inhibition of IL-12 production in human monocyte-derived macrophages by TNF. *J Immunol* 2000; 164: 1722–9.
- Vanham G, Penne L, Devalck J, Kestens L, Colebunders R, Bosmans E, et al. Decreased CD40 ligand induction in CD4 T cells and dysregulated IL-12 production during HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1999; 177: 335–42.
- Keane J, Gershon SK. Tuberculosis and treatment with Infliximab. *N Engl J Med* 2002, 346: 625–6.