

PROPOSTA DI VALUTAZIONE DI SCREENING PER LE COMORBIDITA' HIV CORRELATE

La gestione multidisciplinare del paziente HIV-1

Razionale

L'introduzione nella seconda metà degli anni '90 dello scorso secolo di quella che, all'epoca fu definita la "terapia antiretrovirale ad alta attività", ovvero HAART, ha consentito di ottenere per la prima volta quello che sembrava un obiettivo irraggiungibile: l'abbattimento della replica di HIV-1. In conseguenza di ciò si verificava una riduzione senza precedenti della morbilità e della mortalità determinata da questo virus. Tuttavia i trattamenti con le nuove terapie non erano scevre da possibili effetti collaterali, soprattutto nel lungo periodo. Già dopo pochi anni dall'introduzione della HAART si sono cominciate a documentare tossicità croniche che coinvolgevano prevalentemente il metabolismo, l'apparato cardiovascolare, l'osso, il rene. Il rischio, paventato da subito, è quello di generare nuove e diverse cause di morbilità e mortalità o, comunque, che i nuovi trattamenti interferiscano pesantemente sulla qualità e sulla fruibilità della vita.

Per diversi anni le problematiche relative alla tossicità farmacologica cronica sono state affrontate in maniera analitica e certamente esaustiva, nell'ambito di una serie innumerevole di convegni tematici a livello nazionale e internazionale. Questo, se da un lato ha di molto accresciuto la cultura clinica dell'infettivologo, che ha rafforzato la sua originaria vocazione internistica, dall'altro ha prodotto linee-guida voluminose, scollegate fra loro, spesso di difficile consultazione e di ancor più difficile applicabilità pratica. Molti dei nostri colleghi sono ad oggi confusi perché hanno difficoltà a rintracciare linee-guida sintetiche che abbraccino le principali problematiche di tossicità (metabolismo, cuore, rene, osso) e che, nella pratica clinica quotidiana dei loro ambulatori, permetta di gestire con rapidità ed efficacia i loro pazienti senza sottrarre tempo ed energie al loro ruolo di infettivologi. L'idea di linee-guida sintetiche per la gestione multidisciplinare del paziente HIV-positivo nasce dalla necessità di condensare per sottrazione (e non per ulteriore aggiunta di indicazioni) le linee-guida esistenti, mettendo in evidenza i punti in comune fra le varie problematiche (l'ipovitaminosi D è un rischio per il rene, per l'osso, ma anche per il cuore, l'albuminuria lo è per il rene, ma anche per il cuore, e così via...), ma soprattutto contenendo nello spazio di un cartoncino da tenere nella tasca del camice tutte le indagini che servono per poter prevenire una possibile tossicità e delle chiare "red flags" che consentano di sapere quando è necessario ricorrere ad interventi correttivi o alla competenza degli specialisti dei singoli settori, ottimizzando così i nostri tempi e le nostre risorse.

Malattia renale (P. Maggi)

Una grande quantità di dati ha ormai dimostrato in modo incontrovertibile che la malattia renale è una importante complicazione dell'infezione da HIV. Fino al 30% dei pazienti HIV presentano una funzione renale anomala [1–4]. E'oggi importante che gli specialisti dell'HIV siano in grado di monitorare correttamente i principali dati di funzione renale al fine di poter diagnosticare per tempo alterazioni precoci e poterne prevenire l'evoluzione.

Una funzione renale alterata può non essere correttamente stimata usando la sola determinazione della creatinina sierica se i pazienti presentano una massa muscolare ridotta come, per esempio, accade nelle donne, negli anziani, nei pazienti epatopatici o cachettici. Le equazioni che correggono i valori di creatinina sierica per i surrogati di massa muscolare (età, peso, sesso, razza) forniscono certamente una stima più affidabile della funzione renale. La severità di un'insufficienza renale cronica è proporzionale al decadimento della funzione renale valutata con il calcolo della clearance della creatinina, stimata con l'equazione di Cockcroft-Gault [1] o con il filtrato glomerulare (GFR) stimato con l'equazione MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [2]. L'equazione MDRD completa prevede anche un aggiustamento per i livelli sierici di albumina. L'equazione MDRD semplificata, pur escludendo i valori di albumina o il peso, è comunque considerata altamente affidabile [3]. Queste equazioni non sono tuttora state validate nei pazienti HIV-positivi e non abbiamo dati assoluti che ci permettano di dire quale delle due equazioni è preferibile. Generalmente, nella stadiazione dell'insufficienza renale cronica è preferita l'equazione MDRD semplificata, sebbene negli studi sugli aggiustamenti posologici dei farmaci viene in genere utilizzata l'equazione di Cockcroft-Gault.

Nella ricerca di segni precoci di danno renale è fondamentale la ricerca di albuminuria o proteinuria, anche in pazienti con creatinina sierica e/o GFR normali. Lo screening per la proteinuria deve essere condotto con la valutazione del rapporto urinario albumina/creatinina. Questa misurazione quantitativa può essere eseguita su un campione di urine "spot" e fornisce una valutazione accurata ed è sovrapponibile alla misurazione effettuata sulle urine 24-h, evitando le difficoltà e le imprecisioni che possono insorgere nella raccolta delle urine durante le 24 ore [4].

1. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002; 61:195–202.
2. Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS, Dollins MD, Topf JM, Dube MP. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol* 2004; 61:1–6.
3. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, et al. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:203–9.
4. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1199–206.
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31–41.
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461–70.
7. Levey AS, Green T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:155A.
8. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309:1543–6.

Osso (M. Borderi)

Fin dai primi anni '90 è stata descritta, nei pazienti con infezione da HIV, una patologia ossea caratterizzata sia da una riduzione della densità minerale ossea (BMD), sia da alterazioni del turnover osseo. L'eziopatogenesi della malattia è stata ascritta all'azione osteotossica del virus, grazie anche alla dimostrazione della sua capacità di infettare gli osteoblasti [1]. In effetti, un'importante meta-analisi pubblicata nel 2006 ha mostrato che i pazienti con infezione da HIV hanno un aumento del rischio di sviluppo di osteoporosi superiore di 3,7 volte rispetto ai sieronegativi [2].

Questo stesso lavoro, tuttavia, mette in evidenza che anche la terapia antiretrovirale (HAART) ha un ruolo negativo sull'osso, e che esso eccede l'azione osteotossica dell'HIV: i pazienti trattati con HAART, infatti, presentano, rispetto ai naïve, una maggiore prevalenza di osteopenia/osteoporosi, che è più evidente con l'uso di alcuni farmaci [2]. Già nel 2000 Tebas e collaboratori descrissero un'aumentata prevalenza di osteopenia nei pazienti trattati con regimi contenenti inibitori della proteasi [3]. Brown e Qaqish hanno riportato, nei pazienti trattati con PI, un rischio di osteoporosi aumentato di 1,6 volte, rispetto a quelli che non assumono PI [2]. Pare ormai quindi assodato che sia l'HIV sia gli antiretrovirali abbiano un effetto osteotossico [4-5] per cui, anche in virtù degli stretti legami ben noti esistenti tra osso, rene, e rischio cardiovascolare, ci sono oggi indubbe indicazioni ad approfondire lo studio del metabolismo scheletrico.

Il "gold standard" per valutare con precisione la perdita di resistenza dell'osso è senza dubbio la DXA (femore e rachide), ma il suo utilizzo è ancora oggi limitato dalla difficoltà di accesso alla metodica per alcuni centri e dal fatto che per un follow-up del fenomeno la DXA non dà informazioni significative prima di 12-18 mesi [6-7]. E' allora utile eseguire esami semplici (dosaggio della vitamina D, PTH, fosforo e calcio su plasma e urine) per avere indicazioni preziose sul metabolismo dell'osso e per distinguere i casi di osteopenia da perdita di calcio e idrossiapatite, da quelli di osteomalacia da deficit di vitamina D e/o di fosfati [8]. Il dosaggio del testosterone permette di individuare i non rari casi subclinici di ipogonadismo, mentre la ricerca di un marcatore di neoformazione e uno di riassorbimento osseo (quelli che il laboratorio locale è in grado di eseguire) permette di dare informazioni molto rapide sulla reale entità del turnover osseo, già ripetendoli dopo soli tre mesi. Eseguire uno screening quanto più completo possibile almeno al momento della diagnosi di infezione da HIV, prima dell'inizio dell'HAART, e a ogni eventuale cambio di regime, questo per ottimizzare le successive informazioni del follow-up e guidare al meglio lo stesso.

1. Mellert W, Kleinschmidt A, Schmidt J, et al. Infection of human fibroblasts and osteoblast-like cells with HIV-1. *AIDS* 1990; 4: 527-35.
2. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20(17): 2165-74.
3. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy *AIDS* 2000, 14: F63-F67.
4. Nolan D, Upton R, McKinnon E, et al. Stable or increasing bone mineral density in HIV-infected patients treated with nelfinavir or indinavir. *AIDS* 2001; 15: 1275–80.
5. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors *AIDS* 2008, 22: 395-402.
6. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltaev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008; **42**:467-475.
7. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 1996; **312**:1254–1259.
8. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007; **24**:1017-1029.

Malattie cardiovascolari (G. Guaraldi)

Le alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico, altamente prevalenti nella popolazione con infezione da HIV, sia naive che esperieced alla terapia antiretrovirale (ARV) contribuiscono significativamente al quadro di Sindrome metabolica, condizione associata a un incremento del rischio cardiovascolare e di diabete.

Le linee guida EACS suggeriscono di usare l'algoritmo di Framingham per stimare il rischio a 10 anni di malattia cardiovascolare. Tale valutazione dovrebbe essere eseguita all'atto della diagnosi e in occasione dell'inizio o di ogni modifica della ARV.

Pertanto, nelle medesime circostanze, tutti i pazienti con infezione da HIV dovrebbero eseguire una valutazione dei fattori di rischio per malattie cardiovascolari comprendenti la storia clinica, la valutazione antropometrica, la valutazione della pressione sanguigna, un ECG e un prelievo per la valutazione del metabolismo glucidico e lipidico.

Le linee guida EACS per la prevenzione e il trattamento delle malattie metaboliche associate all'infezione da HIV, raccomandano lo switch di terapia antiretrovirale, verso farmaci a minor impatto metabolico incoraggiando l'acquisizione di stili di vita appropriati sul dieta, attività fisica e sospensione del fumo.

Neoplasie (P. Maggi)

Le neoplasie in corso di HIV sono tuttora di assoluta attualità. Infatti, alle tre classiche neoplasie AIDS-definienti (carcinoma della cervice uterina sarcoma di Kaposi e linfomi non-Hodgkin) si sono infatti affiancate altre patologie che, sebbene non AIDS-definienti, presentano maggior incidenza in corso di infezione da HIV e richiedono una particolare sorveglianza in sede di prevenzione. I classici tumori AIDS-definienti sono tuttora di non infrequente riscontro ed è pertanto necessario procedere ad un esame palpatorio delle principali stazioni linfonodali superficiale, ad un esame obiettivo della cute e delle mucose e, nelle donne un PAP test cervicale su base almeno annuale [1].

Le principali neoplasie HIV-correlate non AIDS-definienti sono tuttora il carcinoma anale, il linfoma di Hodgkin e la malattia multicentrica di Castleman.

L'incidenza di carcinoma anale tra i pazienti affetti da HIV [2] e omosessuali MSM) è significativamente aumentata rispetto alla popolazione libera [3–5]. Non inaspettatamente dunque, questa patologia è due volte più frequente tra gli MSM HIV-positivi rispetto agli MSM HIV-negativi.[6]. Un problema emergente è inoltre lo stadio relativamente avanzato al momento della presentazione della patologia, con un 38% dei pazienti allo stadio T3 o T4, un 31% con malattia nodale e un 6% con metastasi a distanza [6-7]. Per questa patologia è opportuno effettuare un PAP test rettale ai pazienti MSM HIV-positivi.

Il linfoma di Hodgkin è uno dei più comuni tumori non AIDS-definienti, con un aumento di incidenza di 10- 20 volte tra gli HIV-infetti rispetto agli HIV negativi [8-12]. Anche la prevenzione di questa patologia e della malattia multicentrica di Castleman, correlata all' HHV8 [13-15] e caratterizzata principalmente da febbre, anemia e linfoadenopatia sistemica, si gioveranno della palpazione linfonodale da eseguire su base annuale.

Altre neoplasie HIV-correlate non AIDS-definienti sono il carcinoma epatocellulare, il carcinoma polmonare non a piccole cellule e il tumore testicolare a cellule germinali. Sono invece tuttora scarse le evidenze di una maggior incidenza di altre neoplasie quali i tumori di testa e collo, il melanoma, altri tumori urologici, il cancro del colon il cancro della mammella.

Approssimativamente il 30% dei pazienti HIV-positivi sono coinfecti con HCV. Questa percentuale sale al 75% nei tossicodipendenti per vena [16]. L' HIV influenza la storia naturale dell'infezione da HCV con due principali meccanismi l'aumento del rischio di cronicizzazione dopo l'infezione acuta ed aumenta il rischio di cirrosi nella malattia cronica. [16]. HIV accelera anche la progressione dell'infezione da HBV [17], sebbene studi retrospettivi mostrino che la proporzione di epatocarcinoma in questi soggetti sia di molto inferiore a quella riscontrata nei coinfecti HCV-HIV [16,17]. Pertanto nei pazienti

coinfetti con HCV è consigliabile procedere ad un dosaggio di alfa fetoproteina su base annuale.

L'aumentata incidenza di carcinomi polmonari non a piccole cellule nei pazienti HIV [18,19] suggerisce l'opportunità di effettuare un rx torace nei fumatori che abbiano superato i 45 anni.

L'aumentata incidenza di tumore testicolare a cellule germinali [20] rende opportuno prendere in seria considerazione le eventuali segnalazioni che giungessero da parte dei pazienti dell'insorgenza di masse testicolari.

1. Bower M, Collins S, Cottrill C, Cwynarski K, Montoto S, Nelson M, Nwokolo N, Powles T, Stebbing J, Wales N, Webb A. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Medicine* (2008), 9, 336–388.
2. Melbye M, Cote TR, Kessler L, Gail M, Biggar RJ. High incidence of anal cancer among AIDS patients. The AIDS/Cancer Working Group. *Lancet* 1994; 343: 636–639.
3. Frisch M, Melbye M, Moller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *BMJ* 1993; 306: 419–422.
4. Piketty C, Darragh TM, Heard I et al. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIVpositive men despite the use of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 96–99.
5. Palefsky JM, Holly EA, Efird JT et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2005; 19: 1407–1414.
6. Bower M, Palmieri C, Dhillon T. AIDS-related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 14–19.
7. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37: 1563–1565.
8. Grulich AE, Li Y, McDonald A et al. Rates of non-AIDS defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2002; 16: 1155–1161.
9. Petruckevitch A, Del Amo J, Phillips AN et al. Risk of cancer in patients with HIV disease. London African HIV/AIDS Study Group. *Int J STD AIDS* 1999; 10: 38–42.
10. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001; 285: 1736–1745.

11. Dal Maso L, Franceschi S, Polesel J et al. Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985–1998. *Br J Cancer* 2003; 89: 94–100.
12. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3447–3453.
13. Lachant NA, Sun NC, Leong LA, Oseas RS, Prince HE. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia(Castleman's disease) followed by Kaposi's sarcoma in two homosexual males with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 27–33.
14. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865–1869.
15. Soulier J, Grollet L, Oskenhendler E et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86: 1276–1280.
16. Macdonald DC, Nelson M, Bower M, Powles T. Hepatocellular carcinoma, human immunodeficiency virus and viral hepatitis in the HAART era. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1657–1663.
17. Puoti M, Bruno R, Soriano V et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. HIV HCC Cooperative Italian-Spanish Group. *AIDS* 2004; 18: 2285–2293.
18. Engels EA, Brock MV, Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1383–1388.
19. Bower M, Powles T, Nelson M et al. HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 371–375.
20. Powles T, Bower M, Shamash J et al. Outcome of patients with HIV-related germ cell tumours: a case–control study. *Br J Cancer* 2004; 90: 1526–1530.

Malattia epatica (G. Guaraldi)

All'atto della diagnosi di infezione da HIV, tutti i pazienti dovrebbero essere valutati per la presenza di co-patologie epatiche sia di natura virale (acquisibili attraverso le stesse modalità di trasmissione dell'infezione da HIV) sia di natura metabolica o esotossica (principalmente da alcol).

La vaccinazione anti HAV e HBV andrebbe offerta a tutti i soggetti con infezione da HIV. Parimenti occorre eseguire uno specifico counselling sulla prevenzione della malattia da HCV particolarmente alla popolazione tossicodipendente per via endovenosa e alla popolazione omosessuale specificando l'andamento epidemico della malattia da HIV trasmessa per modalità omosessuale nei paesi dell'Europa settentrionale. Un counselling comportamentale sulla sospensione all'uso di alcol è indicato in tutti i pazienti con concomitante epatopatia cronica. In questi pazienti in particolare il monitoraggio dei parametri di epatocitolisi dovrebbe essere intensificato all'inizio e in occasione di ogni cambiamento della terapia antiretrovirale. In ogni caso la determinazione del valore di transaminasi dovrebbe essere eseguito non meno di 3 volte all'anno.

A tutti i pazienti con co-infezione HBV HIV, qualora indicato, dovrebbero essere offerte combinazioni di farmaci antiretrovirali efficaci per entrambi i virus per evitare l'insorgenza di varianti virali sia di HBV che di HIV farmaco resistenti. Allorquando la terapia antiretrovirale non appare indicata può essere considerata la sola terapia con PegINF (Rocstroph 2008)

Parimenti, per tutti i pazienti con coinfezione HCV HIV dovrebbe essere valutata una terapia antiretrovirale di associazione PegINF+ribavirina secondo le indicazioni cliniche e immunologiche, contemplando anche interventi comportamentali e farmacologici utili per diminuire l'entità della steatosi epatica, frequentemente associata a questa condizione morbosa, potenzialmente in grado di ridurre l'efficacia della terapia anti-HCV.

Per quanto riguarda la steatosi epatica su base metabolica (talora denominata NAFLD) altamente prevalente nella popolazione HIV positiva, i predittori di rischio di evoluzione verso la steato-epatite evolutiva, non si conoscono i fattori di rischio evolutivo, pertanto non esistono al momento strategie terapeutiche efficaci.