

CLINICAL CASES in HIV

Neoplasie e disturbi neurocognitivi nel paziente HIV positivo

a cura di **Silvia Nozza**

Caso 1 Una paziente naive molto complessa
Giovanni Cenderello

Caso 2 Nuova infezione da HIV e linfoma
di Hodgkin: descrizione di un caso clinico
Marzia Garau, Goffredo Angioni

Caso 3 La gestione dei problemi
neurocognitivi in un paziente con HIV
Oscar Cirioni, Massimiliano Bora

Caso 4 Raltegravir in una paziente
con disturbi neurocognitivi
Maria Chiara Pezzoli

ReAdfiles
Resistenza e gestione delle terapie
nella cura dell'infezione da HIV e da Virus Epatitici

Volume 3

CLINICAL CASES
in HIV

Supplemento n°5 a ReAd files - GIUGNO 2017 - ANNO 18 - NUMERO 2
Trimestrale di aggiornamento medico

Publicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 10 febbraio 2006
Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003
(conv. In L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1, DCB Milano.

Direttore Scientifico e Coordinamento Scientifico HIV: A. Lazzarin
Coordinamento Scientifico Virus Epatitici: M. Rizzetto
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento Comitato di Redazione: A. Castagna, L. Meroni, S. Rusconi

Editore: Effetti srl - via Gallarate 106, 20151 Milano

Stampa: Magicgraph srl - Busto Arsizio (VA)

INTRODUZIONE

Neoplasie e disturbi neurocognitivi nel paziente con HIV

Silvia Nozza

Divisione di Malattie Infettive, IRCCS San Raffaele, Milano

Neoplasie

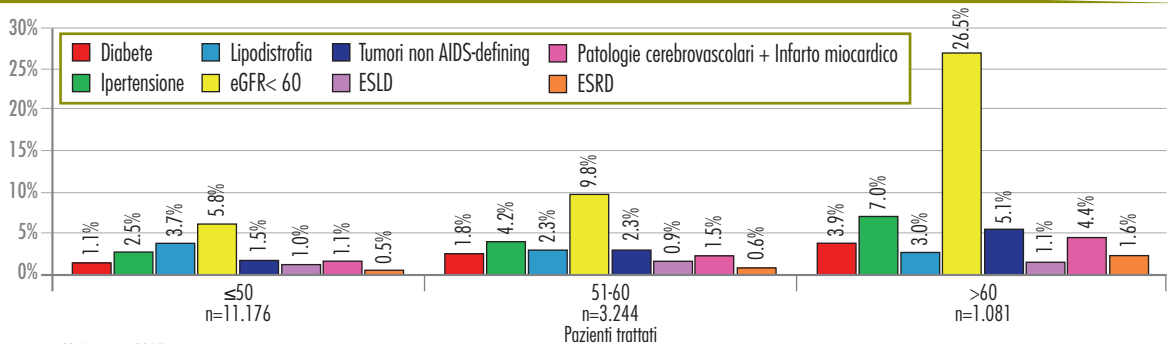
L'utilizzo della terapia antiretrovirale ha diminuito progressivamente l'incidenza di tumori AIDS correlati (1), ma contemporaneamente si è assistito ad un aumento dei tumori non AIDS correlati (linfoma di Hodgkin, tumori ano-genitali associati ad HPV, epatocarcinoma, carcinoma del polmone e tumori cutanei); l'immunodepressione agisce in modo sinergico con l'invecchiamento, con un incremento anche del 50% rispetto alla popolazione generale

dopo i 65 anni di età. I dati italiani della coorte ICONA confermano come i tumori siano la seconda comorbidità nella popolazione sopra i 60 anni di età (Figura 1).

Lo studio START (2) ha dimostrato come l'inizio precoce della terapia antiretrovirale in soggetti con CD4>500 cellule/mmc abbia un effetto protettivo anche nello sviluppo di neoplasie. Dal punto di vista della pratica clinica sappiamo però come in Italia circa il 40% delle nuove infezioni sia dia-

Figura 1

Coorte ICONA: prevalenza delle comorbidità nei soggetti in terapia antiretrovirale



Secondo i dati ICONA, i tumori rappresentano per frequenza la seconda comorbidità nei pazienti HIV positivi con età >60 anni

Tabella

1

Efficacia della terapia antiretrovirale nei soggetti con neoplasie

Efficacia	NRTI+INI (%)	NRTI+PI (%)	NRTI+NNRTI (%)	Combinazione (%)	p
A 6 mesi	23/24 (96)	30/46 (65)	30/31 (97)	7/9 (78)	<0.001 ^a
Naive	12/12 (100)	9/15 (60)	18/18 (100)	-	<0.001 ^b
Experienced	11/12 (92)	20/30 (67)	12/13 (92)	7/9 (78)	0.2
A 1 anno	7/7 (100)	15/25 (60)	22/24 (92)	8/9 (89)	0.017 ^c
Naive	5/5 (100)	5/8 (63)	9/9 (100)	-	0.04
Experienced	2/2 (100)	9/16 (56)	13/15 (87)	8/9 (89)	0.18

Esclusi i non complianti. ^aNRTI backbone+INI vs. NRTI backbone+PI, p= 0.005; NRTI backbone+PI vs. NRTI backbone+NNRTI, p= 0.001.

^bNRTI backbone+INI vs. NRTI backbone+PI, p= 0.02; NRTI backbone+PI vs. NRTI backbone+NNRTI, p= 0.005.

^cNRTI backbone+PI vs. NRTI backbone+NNRTI, p= 0.01.

Modificato da Torres HA, et al. Clin Microbiol Infect. 2014

gnosticato già con una conta di CD4<350 cellule/mmc. Per questo motivo è importante il monitoraggio dei soggetti HIV positivi, con particolare attenzione allo screening per HPV e allo screening polmonare nei fumatori. Vista la necessità di continuare la terapia antiretrovirale durante la chemioterapia, è importante evitare il più possibile i farmaci antiretrovirali con booster per eventuali interazioni farmacologiche.

Da questo punto di vista gli inibitori dell'integrasi raltegravir e dolutegravir sono quelli con meno interazioni; si segnala che ad oggi è da evitare l'uso di dolutegravir e oxaliplatino per mancanza di dati di farmacocinetica. Il trattamento delle neoplasie con terapia antitumorale e radioterapica prevede un monitoraggio immuno-virologico più intenso, in quanto il mantenimento del controllo virologico è fondamentale nella prognosi del paziente (3). La combinazione di farmaci comprendente un inibitore dell'integrasi è quella che ha mostrato una più elevata efficacia durante il trattamento chemioterapico (Tabella 1).

Disturbi neurocognitivi

I disturbi neurocognitivi nei pazienti con infezione da HIV non sono di facile identificazione, in quanto spesso esistono dei fattori confondenti (per

es. uso di farmaci, droghe e alcool) che ne rendono difficoltosa la diagnosi.

Sono classificati come deficit asintomatico (asymptomatic neurocognitive impairment, ANI), disturbo lieve (mild neurocognitive disorder, MND), e demenza (HIV-associated dementia, HAD), definiti in base al grado di interferenza con la vita quotidiana (rispettivamente nessuno, lie-

ve o grave) (4). I disturbi cognitivi HIV correlati possono essere associati al fenomeno di escape virale, cioè la viremia positiva a livello liquorale con viremia plasmatica negativa. I fattori predisponenti a tale fenomeno sono scarsa aderenza, nadir di CD4<200 cellule/mmc, farmacoresistenza e persistenza di viremia residua nell'ultimo anno di trattamento (5). Accanto a questo fenomeno, bisogna prendere in considerazione anche la neurotossicità dei farmaci antiretrovirali.

Oltre alla nota neurotossicità di efavirenz, tra gli inibitori dell'integrasi alcune coorti hanno evidenziato un incremento dei disturbi neuropsichiatrici in soggetti trattati con dolutegravir più che negli studi registrativi (circa il 5%). Questi dati non sono stati confermati dall'esperienza della coorte italiana CISAI, che ha individuato una discontinuazione per eventi avversi del 5.4%.

Per quanto riguarda raltegravir, i disturbi neurologici si sono osservati in meno del 5% dei casi in tutti i trial registrativi e nella pratica clinica. Con raltegravir sono stati riportati come eventi comuni: sogni anomali, insonnia, incubi, comportamento anormale, depressione (6). Nel caso di un soggetto con sospetto disturbo cognitivo, la corretta diagnosi e l'eventuale ottimizzazione della ART, risultano fondamentali per la corretta ge-

CASO 1

Una paziente naive molto complessa

Giovanni Cenderello

SC Malattie Infettive, EO Ospedali Galliera, Genova

Introduzione

Il caso clinico focalizza l'attenzione su alcuni passi cruciali nella gestione di una paziente affetta da HIV, in particolare:

- diagnosi precoce e campagne di screening
- definizione della miglior terapia per il singolo paziente
- gestione di complesse interazioni.

Presentazione, anamnesi e storia terapeutica

Nel mese di marzo 2016 viene ricoverata nella nostra UO una paziente di 27 anni, italiana, coniugata e sportiva semi-professionista con anamnesi di febbre, disfagia e calo ponderale.

Gli accertamenti eseguiti in PS (RX torace standard ed esami ematochimici) evidenziavano un modesto incremento della PCR (1,90 mg/dl con valori normali compresi tra 0-0,5 mg/dl) ed un rinforzo della trama interstiziale.

Conseguentemente all'intensa sintomatologia gastroenterologica, si procedeva ad EGDS che evidenziava una neoformazione gastrica ulcerata successivamente sottoposta a biopsia.

Contemporaneamente, essendo la paziente ricoverata in una SC di Malattie Infettive, si procedeva ad eseguire ricerca di Ab anti-HIV, risultati

positivi. La stadiazione immuno virologica alla diagnosi era di CD4+ (8%)=160 cellule/mmc; CV=125.0000 copie/ml. Il referto istologico, disponibile circa 7 gg dopo la biopsia, confermava il sospetto diagnostico: linfoma NH a precursori B (Linfoma di Burkitt) in Sindrome da Immunodeficienza Acquisita.

La TC di stadiazione e la PET evidenziavano sospette lesioni mediastiniche (Tabella 1).

Il sequenziamento del virus HIV non rilevava mutazioni che limitassero la scelta dei regimi terapeutici.

Tabella

1

Caratteristiche cliniche

EGDS	Voluminosa formazione del corpo gastrico con ulcerazione
TC con mdc	Addensamento del tessuto connettivo lasso mediastinico, linfonodi mediastinici (dimensioni massime 17X10 mm) con ilo-adiposo. Tessuto nodulare ipodenso in zona peripancreatica. Tessuto ipodenso in area perirenale e perigastrica
PET	Captazione del radiofarmaco a livello gastrico e peripancreatico
Istologico	Linfoma a cellule B (Burkitt)

Seguendo le linee guida, è stato scelto il regime HAART RAL+TDF/FTC, caratterizzato da un rapido successo virologico, assenza di interazioni con lo schema chemioterapico assunto ed una persistenza al trattamento che prosegue nel tempo

Decisioni terapeutiche e follow-up

La sfida posta al clinico è stata particolarmente complessa: il medico si trovava di fronte ad una paziente "advanced naive" con carica virale elevata, bassa conta di CD4+ e necessità di terapia ARV ad alta efficacia in contemporanea ad una chemioterapia aggressiva per il linfoma.

Le linee guida italiane del dicembre 2015 (1) indicavano, tra i regimi preferiti A1, quelli basati sugli inibitori delle integrasi; inoltre, la presenza di elevata carica virale richiedeva l'utilizzo dei farmaci a più spiccata attività antivirale, sia come terzo farmaco (raltegravir), che come backbone (TDF/FTC). Il regime basato su questa associazione ha permesso di ottenere una rapida risposta virologica pur evitando interazioni di sorta con la chemioterapia del linfoma. La scelta del regime chemioterapico è stata R-CODOX-M/IVAC-R, in aderenza alle linee guida (2).

Dopo quarantacinque giorni di terapia la paziente presentava HIV-RNA soppresso ed al terzo mese la conta CD4+ era incrementata a 185 cellule/mmc (10%). La PET, eseguita al secondo ciclo di terapia, mostrava la completa remissione del quadro clinico; venivano così completati i cicli successivi di consolidamento. Tale risultato veniva con-

fermato anche al termine dei cicli di consolidamento. Oggi ad oltre un anno dalla diagnosi la paziente gode di buona salute ed è in remissione completa. Durante tutto il periodo di chemioterapia la carica virale è risultata costantemente soppressa, con una conta dei CD4+ in costante incremento (fino al 20%) a dispetto della mielotossicità da farmaci chemioterapici.

Commento e conclusioni

Il nostro caso clinico vuole evidenziare come la diagnosi precoce sia fondamentale al fine di evitare decessi.

Ancora oggi in Italia i pazienti "advanced naive" rappresentano circa il 50% dei nuovi casi di infezione da HIV. La diagnosi tardiva limita pesantemente la prognosi sia quod vitam che quod valetudinem dei malati. Inoltre questo caso evidenzia come raltegravir rappresenti un'opzione efficace nei casi di terapia ARV qualora siano richieste alta potenza e basso numero di interazioni. Tale caratteristica rappresenta un elemento cruciale soprattutto considerando la nuova epidemiologia riscontrata in Europa (4), dove le neoplasie rappresenteranno la principale causa di mortalità e morbilità del prossimo futuro.

Bibliografia

1. Antinori A, Marcotullio S, Andreoni M, et al. Italian HIV Guidelines Working Group. Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. Update 2015. *New Microbiol.* 2016 Apr; 39(2):93-109.
2. Dunleavy K, Little RF, Wilson WH. Update on Burkitt Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Dec; 30(6):1333-1343.
3. Raffetti E, Postorino MC, Castelli F, et al. The risk of late or advanced presentation of HIV infected patients is still high, associated factors evolve but impact on overall mortality is vanishing over calendar years: results from the Italian MASTER Cohort. *BMC Public Health.* 2016 Aug 25; 16(1):878.
4. Cenderello G, Tittle V, Pasa A, et al. Inpatient admissions of patients living with HIV in two European centres (UK and Italy); comparisons and contrasts. *J Infect.* 2015 Jun; 70(6):690-4.

CASO 2

Nuova infezione da HIV e linfoma di Hodgkin: descrizione di un caso clinico

Marzia Garau, Goffredo Angioni

Malattie Infettive - Ospedale SS. Trinità, Cagliari

Introduzione

Nel Linfoma di Hodgkin (LH), una probabile eziologia di tipo infettivo è stata ipotizzata sulla base di dati clinici, epidemiologici, sierologici e di tipo molecolare. In particolare, il coinvolgimento del virus di Epstein-Barr (EBV) è stato inizialmente suggerito dal maggior rischio dei pazienti con mononucleosi infettiva, EBV-correlata, di sviluppare il LH, e dalla presenza, nei pazienti con LH di elevati titoli anticorpali contro specifiche proteine virali.

Più recentemente, è stata dimostrata la presenza di proteine EBV-correlate e di RNA e/o DNA virale, nei tessuti linfonodali coinvolti da LH e nelle stesse cellule di Reed-Sternberg (RS) in circa il 40% dei casi di LH. La presenza di proteine e/o sequenze virali di EBV è particolarmente frequente nel LH che insorge nei bambini, negli anziani e nei pazienti portatori di infezione da HIV, e risulta correlata prevalentemente al sottotipo istologico a cellularità mista (CM).

Presentazione del caso, anamnesi e storia terapeutica

In anamnesi patologica remota: disturbo bipolare in trattamento farmacologico, seguita presso CIM. All'età di 16 anni ricovero per anoressia nervosa.

Anamnesi patologica prossima e terapia praticata: da novembre 2015 la paziente era seguita presso l'ORL del nostro presidio ospedaliero per una tumefazione sottomandibolare destra. Aveva eseguito diversi accertamenti radiologici, in seguito ai quali era stata posta in lista per intervento biptico.

Nella giornata del 21.06.2016 la paziente aveva manifestato un quadro clinico caratterizzato da: febbre (38.5°C), resistenza alla terapia con antipiretici.

Si recava in pronto soccorso, dove gli esami ematocimici mostravano leucopenia ed anemia, PCR 197.94 mg/l. Una radiografia del torace era negativa per focolai flogistici. Si ricoverava per gli accertamenti del caso.

All'ingresso nel nostro reparto la paziente si presentava in condizioni discrete, TC 38.4°C, eupoica in aria ambiente. All'esame obiettivo, si evidenziava tumefazione laterocervicale destra, non dolente alla palpazione, di consistenza dura. Nessun rossore della cute. Epatosplenomegalia. Durante la degenza veniva eseguito il test per la ricerca di Ab anti HIV, che risultava positivo (con conferma al Western Blot). La carica virale risultava essere di 41.056 copie/ml e i CD4+ pari a 44 cellule/mmc (7.84%).

La paziente iniziava una terapia con TDF/FTC e raltegravir 400 mg (per plurime interazioni farmacologiche con i regimi a base di boosted-PI e la sua terapia cronica), TMP/STX 160 mg/800 mg 1 cp/48h, fluconazolo 100 mg 1 cp/die. In data 28.06.2016 veniva eseguita TAC Total Body con mdc, la quale evidenziava la presenza di formazioni linfonodali ingrossate diffuse al collo (laterocervicale, nucale e sovraclaveare destra e laterocervicale sinistra), torace (ascellari e mediastiniche) ed addominali (ilo epatico, inter-aorto-cavali, periaortici e peri-iliaci). In data 14.07.2016 si eseguiva una biopsia della tumefazione linfonodale sottomandibolare presso il reparto di otorinolaringoiatria, senza alcuna complicanza e progressiva guarigione della ferita.

La paziente veniva di seguito dimessa in buone condizioni generali; scomparsa della febbre e tolleranza alla terapia ARV. Agli esami ematici in data 18.07.2016: Hb 11.5 gr/dl, GB 4.400 con neutrofili 71%, creatinina 0.78 mg/dl e PCR 52.79 mg/dl.

Diagnosi istologica

Linfonodo con architettura sovvertita dalla presenza di bande collagene circoscriventi, talora in modo completo, formazioni nodulari costituite da elementi linfocitari di piccola taglia, occasionalmente commisti a elementi monocitari e granulociti eosinofili, nel cui contesto si reperivano frequenti cellule con ampio nucleo chiaro, talvolta polilobato, talaltra duplice, voluminoso nucleolo prominente e vasto citoplasma vacuolato.

Dopo la diagnosi istologica del linfonodo sottomandibolare, la paziente inizia la chemioterapia secondo lo schema ABVD e mantiene la terapia ARV basata su RAL, grazie anche alla mancanza di interazioni con la chemioterapia ed i farmaci psicotropi assunti

La paziente, con disturbo bipolare e tumefazione sottomandibolare, alla diagnosi di HIV inizia la HAART a base di RAL+TDF/FTC, con buoni risultati in termini di efficacia e safety

Determinazioni immunocitochimiche in corrispondenza degli ampi elementi nucleolati: CD30+, CD15+, CD45-, CD20-, CD3-; la componente linfocitaria circostante è costituita da una commistione di elementi CD3 e CD20 positivi, con prevalenza CD3; indice di proliferazione cellulare (Ki67) 15%. Reperto morfologico indicativo di Linfoma di Hodgkin classico, sottotipo sclerosi-nodulare.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Data la presenza di una malattia linfoproliferativa, della chemioterapia e delle terapie cronicamente in corso assunte dalla paziente (acido valproico 500 mg cpr 1 cp ore 8.00 e 1 cp+1/2 cp ore 20.00; quetiapina 300 mg cpr 1 cpx2/die ore 8.00-20.00; delorazepam 2 mg cpr 1 cp/die ore 8.00; lansoprazolo 30 mg cpr 1 cp/die ore 8.00) si mantiene la scelta di un inibitore delle integrasi come raltegravir, privo di interazioni farmacologiche.

Attualmente la paziente ha concluso il ciclo chemioterapico in remissione di malattia, persistendo un quadro di pancitopenia secondario. Gli ultimi CD4 rilevati in data 16.03.2017 sono risultati pari a 134 cellule/mmc, 30.97%, CD4/ CD8: 0.88%.

Raltegravir rappresenta una buona scelta terapeutica nel paziente con HIV in chemioterapia in quanto, indipendentemente dal tipo di tumore e di regime in atto, presenta un buon profilo di interazioni farmacologiche

Conclusioni

L'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART) nel 1997 ha completamente modificato la prognosi dei pazienti con infezione da HIV. Dal punto di vista epidemiologico si è assistito ad un calo significativo dei LNH e del sarcoma di Kaposi, e ad un aumento dei casi di LH.

In questi pazienti la malattia è quasi sempre EBV correlata e oltre il 70% dei pazienti si presenta in stadio avanzato con malattia extranodale in oltre la metà dei casi, soprattutto a carico del midollo osseo, milza e fegato.

Non esistono a oggi studi randomizzati, ma solo studi di fase II o valutazioni retrospettive. Tutti

gli studi pubblicati prima dell'introduzione della HAART hanno dimostrato che i pazienti con LH e infezione da HIV rispondono poco ai trattamenti chemioterapici (circa 50% di risposte obiettive), hanno un'elevata percentuale di recidive (oltre il 25%) e la sopravvivenza mediana si attesta intorno ai 12-18 mesi.

Dopo l'introduzione della HAART sono stati pubblicati diversi studi prospettici che hanno utilizzato regimi standard impiegati nella popolazione HIV negativa quali lo STANFORD V, il BEACOPP baseline, il VEBEP e l'ABVD. In questo momento l'ABVD può essere considerato lo schema di riferimento con una strategia per stadi simile a quella utilizzata nei pazienti HIV negativi.

Bibliografia

1. Cordova, et al. Severe hypokalemia due to a possible drug-drug interaction between vinblastine and antiretrovirals in a HIV-infected patient with Hodgkin's lymphoma. *Int J STD AIDS*. 2017 Jan 1;956462417703026. doi:10.1177/0956462417703026.
2. Sorigué M, et al. HIV-infection has no prognostic impact on advanced-stage Hodgkin lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine. *AIDS*. 2017 Mar 29. doi: 10.1097/QAD.0000000000001487.
3. Carbone A, et al. The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis. *Int J Cancer*. 2017 Mar 15; 140(6):1233-1245. doi: 10.1002/ijc.30473. Epub 2016 Oct 27. Review.
4. Westmoreland KD, et al. Hodgkin lymphoma, HIV, and Epstein-Barr virus in Malawi: Longitudinal results from the Kamuzu Central Hospital Lymphoma study. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 May; 64(5). doi: 10.1002/pbc.26302. Epub 2016 Oct 26.
5. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in the elderly, pregnant, and HIV-infected. *Semin Hematol*. 2016 Jul; 53(3):203-8. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.05.002. Epub 2016 May 17. Review.

CASO 3

La gestione dei problemi neurocognitivi in un paziente con HIV

Oscar Cirioni, Massimiliano Bora

Clinica di Malattie Infettive, Università Politecnica delle Marche - Ospedali Riuniti, Ancona

Introduzione

L'introduzione della HAART ha radicalmente modificato la storia naturale dell'infezione da HIV, riducendo la mortalità per AIDS, consentendo di migliorare le prospettive e la qualità di vita dei pazienti. Anche nell'epoca delle moderne terapie antiretrovirali, però, il Sistema Nervoso Centrale rimane un organo-bersaglio importante ed il suo coinvolgimento in corso di malattia da HIV è stato descritto fin dai primi anni di osservazione della malattia. L'infezione del SNC da parte di HIV si stabilisce molto precocemente, fin dalla fase dell'infezione primaria, come dimostrano sia i modelli animali, sia il riscontro di un ampio spettro di manifestazioni neurologiche (encefalopatia acuta, meningite asettica, mielite) in corso di infezione acuta da HIV.

Il meccanismo principale dell'infezione da HIV del SNC è rappresentato dall'infezione produttiva del macrofago cerebrale peri-vascolare e della microglia, che costituiscono le cellule immuno-competenti residenti a livello cerebrale, spesso con la formazione di cellule giganti multinucleate, espressione della fusione dei macrofagi infettati da HIV. A tale quadro si accompagna un interessamento non produttivo degli astrociti. Il virus penetra la barriera ematoencefalica prevalentemente

attraverso il traffico di cellule infette (linfociti-T e monociti).

Il danno sul SNC, oltre che dall'infezione dei macrofagi e delle cellule gliali da parte di HIV, può essere secondario al rilascio di citochine potenzialmente tossiche (IL-1 β , TNF- α , IL-6, TGF- β).

L'impatto della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) ha determinato una progressiva riduzione dell'incidenza di tutte le patologie del Sistema Nervoso Centrale correlate ad HIV, incluse infezioni opportunistiche del SNC, tumori e demenza HIV-associata. Tuttavia, la prevalenza delle alterazioni neurocognitive associate ad HIV (HAND, HIV-Associated Neurocognitive Disorder) continua a rimanere elevata nella popolazione HIV-positiva anche nell'epoca della moderna terapia di combinazione antiretrovirale.

Le aree delle funzioni cognitive più frequentemente colpite sono caratterizzate dalla difficoltà a pianificare ed eseguire compiti complessi, ragionare in maniera congrua, mantenere costanti livelli di attenzione, avere un buon orientamento spazio-temporale, conservare ed avere una valida memoria prospettica ed, infine, mantenere una rapidità e destrezza motoria.

I disturbi neurocognitivi rimangono un punto fondamentale per il benessere globale del paziente.

Alla diagnosi di sarcoidosi il paziente presenta una infezione acuta da HIV ed inizia la HAART con PI/r fino allo sviluppo di epatotossicità

Anche se l'infezione da HIV del SNC gioca verosimilmente un ruolo centrale, l'origine di queste anomalie cognitive è molteplice e riconosce, tra le cause, gli effetti fisiologici e patologici dell'invecchiamento, dei disordini metabolici, dell'uso di alcol, di sostanze di abuso e farmaci, e dei disturbi psichiatrici.

La diagnosi di compromissione del Sistema Nervoso Centrale in soggetti con HIV si avvale di mezzi clinici (visita neurologica e test neuropsicologici), esami ematochimici, test strumentali (risonanza magnetica e TAC encefalo, EEG) e l'analisi del liquor.

Alcune volte, la stessa terapia HAART può essere all'origine della insorgenza di disturbi di tipo neurocognitivo.

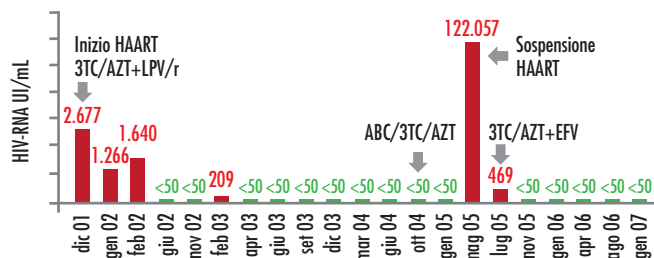
Tra i farmaci più frequentemente in causa troviamo efavirenz, l'NNRTI utilizzato dal paziente nel nostro caso clinico, che può determinare l'insorgenza di sintomi a carico del sistema nervoso che includono capogiri, insonnia, sonnolenza, diminuzione della concentrazione e sogni vividi.

Tali sintomi iniziano generalmente durante il primo o il secondo giorno di terapia e solitamente si risolvono dopo le prime 2 - 4 settimane. Tali sintomi possono manifestarsi più frequentemente quando efavirenz viene assunto contemporaneamente al cibo a causa degli aumentati livelli plasmatici.

Per migliorare la tollerabilità di questi sintomi è quindi utile assumere la dose di sera prima di coricarsi.

Figura 1

Andamento dell'HIV-RNA dal 2001 al 2007



Presentazione clinica, anamnesi e storia terapeutica

Il paziente analizzato è P.M., di anni 55, professione fioraio, peso corporeo 73 Kg, altezza 175 cm, fumatore (10 sigarette/giorno), in passato aveva sempre goduto di buona salute.

A inizio novembre 2001 comparsa di febbricola (37,5-38 °C) e linfadenomegalia inguinale bilaterale.

Il medico di medicina generale prescriveva un Rx torace che evidenziava un'interstiziopatia polmonare con linfadenopatie ilo-mediastiniche con successivo ricovero.

Dopo gli opportuni esami di approfondimento veniva posta la diagnosi di sarcoidosi per riscontro di numerosi granulomi epitelioidi non necrotizzanti alle biopsie transtracheali. Durante il ricovero veniva eseguito anche il test per HIV che risultava positivo; il paziente riferiva esito negativo di un test eseguito pochi mesi prima, veniva quindi posta diagnosi di infezione da HIV in fase acuta.

Da dicembre 2001 inizio della terapia con lamivudina (3TC) 150 mg/zidovudina (AZT) 300 mg e lopinavir soluzione orale (LPV/r) 80 mg/ritonavir 20 mg. Il paziente si presentava con regolarità ai controlli ambulatoriali e assumeva con aderenza la terapia.

Dopo lo switch dai PI/r alla STR a base di EFV/TDF/FTC, il paziente sviluppa disturbi psichiatrici e neurocognitivi, con una riduzione della compliance al trattamento

Nei mesi successivi si verificava un progressivo miglioramento dei CD4 e un calo della viremia, a giugno 2002 i linfociti CD4 risultavano 87 cellule/mmc e la viremia <50 UI/mL.

Il paziente richiedeva dopo circa 12 mesi di terapia una semplificazione dello schema terapeutico. A ottobre 2004 si modificava la terapia ad abacavir (ABC) 300 mg/3TC) 150 mg/AZT 300 mg, ma i controlli ematochimici dopo 1 mese di terapia evidenziavano un rialzo delle transaminasi (ALT 183 U/L), confermato anche ai controlli successivi. A marzo 2005 si decideva di sospendere la terapia HAART fino alla normalizzazione dei valori delle transaminasi.

Da giugno 2005 iniziava un nuovo schema con 3TC 150 mg/AZT 300 mg + efavirenz (EFV) 200 mg. Il paziente riferiva nei primi mesi insonnia, episodi di ansia e depressione, verosimilmente effetti collaterali legati ad EFV, andati poi gradualmente migliorando nel tempo (Figura 1).

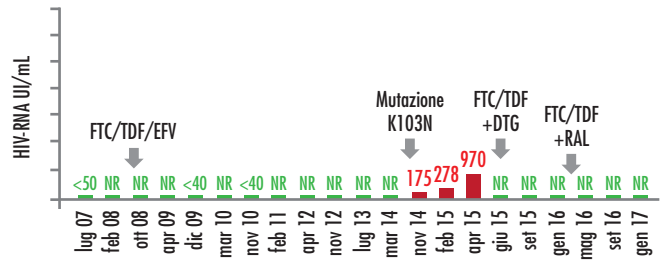
Ad agosto 2008 si decideva insieme al paziente il cambio di schema terapeutico ad EFV 600 mg/FTC 200 mg/TDF 245 mg per semplificare lo schema terapeutico.

Il paziente nei primi anni sembrava tollerare bene la terapia, presentando un buon quadro viro-immunologico, in particolare viremie HIV non rilevabili e linfociti CD4 compresi tra 265 e 400 cellule/mmc.

Nei controlli ambulatoriali successivi, a partire da novembre 2014, il paziente iniziava a riferire minore compliance alla terapia, saltava diver-

Figura 2

Andamento dell'HIV-RNA dal 2007 al 2017



se compresse al mese. Il paziente imputava la minore aderenza allo schema terapeutico a motivi familiari e di lavoro, notava inoltre da alcuni mesi una diminuzione del tono dell'umore e lamentava disturbi del sonno.

In concomitanza di tale periodo si rilevano dei blip virali, in particolare gli esami viro-immunologici di febbraio 2015 evidenziavano linfociti CD4 pari a 361 cellule/mmc e una viremia HIV di 970 copie/ml.

Nell'aprile 2015 veniva eseguita una prima genotipizzazione che evidenziava le mutazioni K103N e K181 della trascrittasi con conferma, quindi, di una resistenza ad EFV.

In seguito a tale riscontro e per tentare di migliorare i sintomi neurocognitivi, a maggio 2015 si proponeva un cambio di schema con il passaggio a dolutegravir (DTG) 50 mg+FTC 200 mg/TDF 245 mg.

Nei controlli virologici successivi la viremia risultava nuovamente azzerata, i sintomi lamentati negli ultimi mesi dal paziente, in particolare i disturbi del sonno, i deficit di concentrazione e la depressione, sembravano però persistere (Figura 2).

Decisioni terapeutiche e follow-up

Si continuava la terapia in atto fino a novembre

Per la persistenza dei sintomi neurocognitivi e psichiatrici, si concorda lo switch alla terapia con raltegravir, con un miglioramento della qualità di vita e successo terapeutico a lungo termine

2015, il quadro viro-immunologico risultava buono con linfociti CD4 457 cellule/mmc e viremia HIV non rilevata.

Tuttavia, il paziente continuava a manifestare tale sintomatologia e ciò gravava sulla vita lavorativa e personale del paziente. Per tale motivo a dicembre 2015 si concordava con il paziente il passaggio a raltegravir (RAL) 400 mg + FTC 200 mg/TDF 245 mg.

Commento e conclusioni

Nei controlli ambulatoriali successivi i disturbi neurocognitivi risultavano ridotti e il paziente riferiva un concomitante miglioramento della sua qualità di vita. Alla luce di tali dati clinici e considerati i buoni valori viro-immunologici dei controlli successivi (viremia HIV persistentemente non rilevata e linfociti CD4 mediamente intorno ai 450 cellule/mmc) si continuava con questo ultimo schema terapeutico scelto.

Bibliografia

1. Fazeli PL, Casaletto KB, Paolillo E, et al. The Hnrg Group. Screening for neurocognitive impairment in HIV-positive adults aged 50 years and older: Montreal Cognitive Assessment relates to self-reported and clinician-rated everyday functioning. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2017 Jan 26:1-12.
2. de Oliveira MF, Murrel B, Pérez-Santiago J, et al. Circulating HIV DNA Correlates With Neurocognitive Impairment in Older HIV-infected Adults on Suppressive ART. *Scientific Reports*. 2015; 5:17094.
3. Milanini B, Catella S, Perkovich B, et al. Psychiatric symptom burden in older people living with HIV with and without cognitive impairment: the UCSF HIV over 60 cohort study. *AIDS Care*. 2017 Jan 27.
4. Wilson TW, Proskovec AL, Heinrichs-Graham E, et al. Aberrant Neuronal Dynamics during Working Memory Operations in the Aging HIV-Infected Brain. *Sci Rep*. 2017 Feb 3; 7:41568.
5. Cavalcante GI, Filho AJ, Linhares MI, et al. HIV antiretroviral drug Efavirenz induces anxiety-like and depression-like behavior in rats: evaluation of neurotransmitter alterations in the striatum. *Eur J Pharmacol*. 2017 Feb 7.
6. Mouton JP, Cohen K, Maartens G. Key toxicity issues with the WHO-recommended first-line antiretroviral therapy regimen. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Aug 22: 1-11.
7. Vera JH, Ridha B, Gilleece Y, et al. PET brain imaging in HIV associated neurocognitive disorders (HAND) in the era of combination antiretroviral therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jan 5.
8. Payne B, Chadwick TJ, Blamire A, et al. Does efavirenz replacement improve neurological function in treated HIV infection? *HIV Med*. 2017 Mar 1.

CASO 4

Raltegravir in una paziente HIV
con disturbi neurocognitivi

Maria Chiara Pezzoli

UUOO Malattie Infettive 2 - ASST-Spedali Civili di Brescia

Introduzione

Il caso riguarda una paziente con infezione da HIV, acquisita tramite rapporti eterosessuali, che ha sviluppato disturbi neurocognitivi HIV-correlati (HAND), dopo un lungo periodo di immunodepressione e di infezione virale mal controllata, a causa di una scarsa compliance alla terapia antiretrovirale (TARV). Dopo diversi regimi terapeutici mal tollerati e assunti in maniera incostante, con l'inizio di raltegravir il quadro clinico è decisamente migliorato, e con esso l'aderenza alla terapia ARV.

Come è noto, i disturbi neurocognitivi HIV-correlati (HAND) hanno una frequenza ed una morbilità elevata nei soggetti HIV+, e possono essere controllati, almeno in parte, da farmaci antiretrovirali che raggiungono alte concentrazioni nel liquido cerebrospinale (CSF). Raltegravir raggiunge concentrazioni terapeutiche nel CSF e può contribuire quindi in maniera efficace al controllo della replicazione virale nel sistema nervoso centrale (SNC), controllo che può proteggere i soggetti HIV+ dallo sviluppo di HAND o migliorare i disturbi neurocognitivi nei soggetti già con HAND.

Anamnesi e storia terapeutica

I.M.M. è una donna caucasica di 56 anni. All'esordio, nel 1990, presentava linfociti T CD4+

pari a 647 cellule (29,1%) e HIV-RNA pari a 245.000 copie/ml.

Dal 1995 al 2004 la paziente viene trattata con diversi regimi terapeutici in linea con le relative linee guida, senza però mai negativizzare la viremia, a causa prevalentemente di una scarsa compliance per intolleranza soggettiva. Da ottobre 2004 a agosto 2005 sospende spontaneamente tutta la TARV.

A dicembre 2015 viene ricoverata per comparsa di

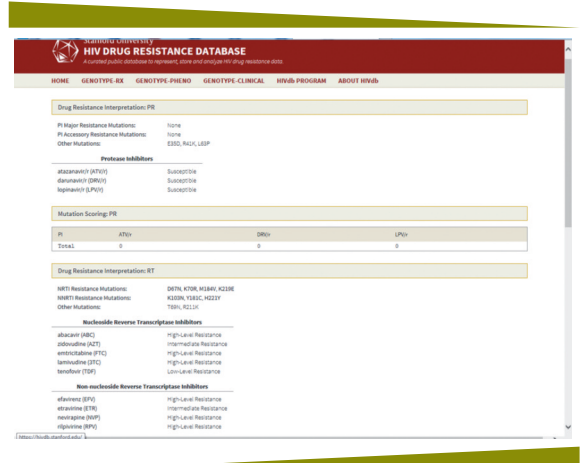
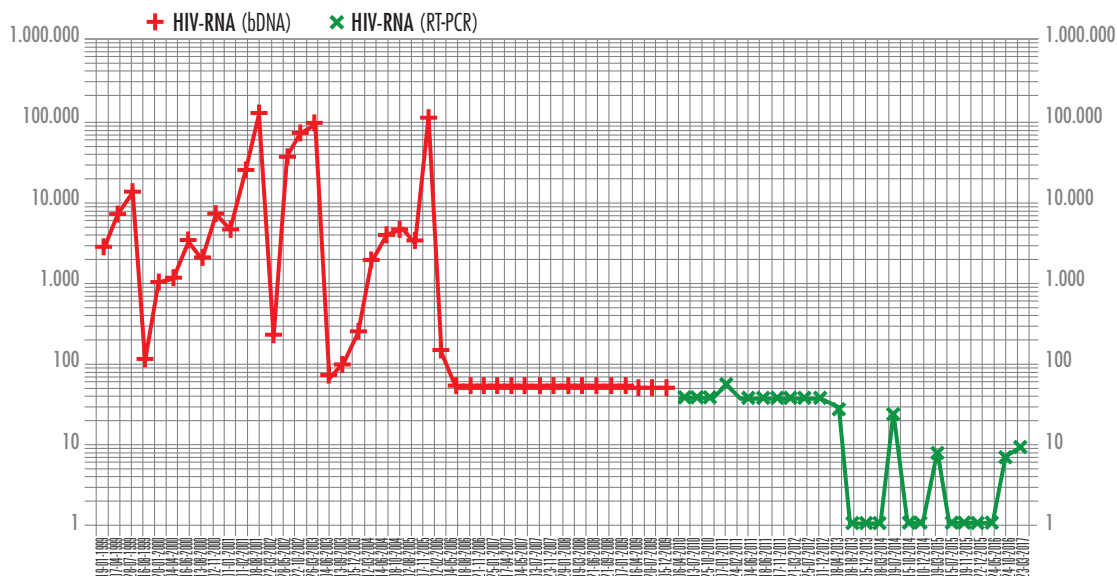
Figura
1Test di resistenza
novembre 2005

Figura
2

Andamento virologico



Dopo diversi regimi terapeutici mal tollerati ed assunti in maniera incostante, con l'inizio di raltegravir il quadro clinico migliora decisamente, e con esso anche l'aderenza

tremori, disturbi mnesici, afasia motoria, difficoltà nello svolgimento delle normali attività quotidiane. In tale occasione, presenta 41 CD4 (3,6%), la viremia è di 10.759 copie/ml. Una RMN encefalo mostra un quadro di atrofia corticale con alterazioni diffuse della sostanza bianca, compatibili con encefalopatia HIV-correlata. Un esame del liquor non mostra alterazioni significative, se non alte concentrazioni di HIV. Viene sottoposta a test neuropsicologici, che mostrano un quadro di disturbi neurocognitivi avanzati (MND). Durante il ricovero, anche sulla base di un test di resistenza eseguito nel 2002 (Figura 1), la paziente inizia una terapia con abacavir/lamivudina/zidovudina (ABC/3TC/AZT)+lopinavir/ritonavir (LPV/r), nel tentativo di impostare una terapia efficace con un alto indice di penetrazione

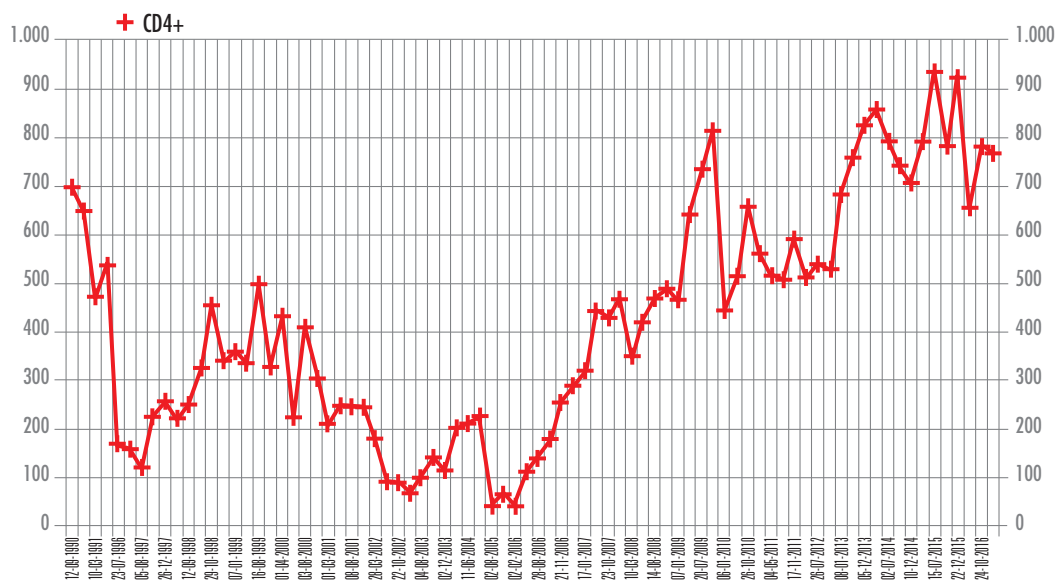
cerebrale (CPE). Per la prima volta, a febbraio 2006, la viremia risulta < 50 copie/ml.

A dicembre 2006, visto il quadro di anemia progressiva, il backbone viene sostituito da tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) e, a novembre 2014, da abacavir/lamivudina (ABC/3TC), per tossicità renale e ossea. Da febbraio 2006 ad oggi la viremia rimane undetectable (Figura 2), con CD4 in progressivo aumento, fino ad una attuale conta di 767 cellule/ml (29,6%) (Figura 3).

La paziente migliora nel tempo, tanto da poter svolgere le normali attività quotidiane; si riducono i tremori con un recupero cognitivo significativo. A novembre 2015, vista l'intolleranza gastro-intestinale a LPV/r e la richiesta di semplificare la terapia, si sostituisce LPV/r con dolutegravir (DTG).

Figura
3

Andamento immunologico



Per le efficaci concentrazioni terapeutiche nel CSF, raltegravir controlla la replicazione virale nel SNC proteggendo i pazienti dallo sviluppo di HAND o migliorando i disturbi

Dopo lo switch a DTG, la paziente ha riportato un progressivo peggioramento clinico, con tremori sempre più evidenti, insonnia non controllata da terapia farmacologica e un tono dell'umore ansioso-depressivo che ha richiesto un supporto farmacologico. La RMN encefalo mostrava un quadro radiologico invariato.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Ad aprile 2016, si decide di sostituire DTG con raltegravir (RAL). La paziente ha mostrato un rapido

miglioramento clinico: il tono dell'umore si è normalizzato, tanto da poter sospendere progressivamente i farmaci ansiolitici e antidepressivi, i tremori si sono attenuati e l'insonnia è scomparsa.

Commento e conclusioni

Nell'ambito della classe degli inibitori dell'integrasi, RAL ha confermato di essere un farmaco con una buona neuropenetrazione ed un buon profilo di tollerabilità.

Bibliografia

1. Croteau D, et al. Total Raltegravir Concentrations in Cerebrospinal Fluid Exceed the 50-Percent Inhibitory Concentration for Wild-Type HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(12): 5156-5160.
2. http://www.readfiles.it/_new/download/ReAdFiles2010/04.pdf
3. Letendre S. Central Nervous System Complications in HIV Disease: HIV-Associated Neurocognitive Disorder. *Top Antivir Med.* 2011; 19(4):137-142.
4. Tariq B, Alfahad, Avindra Nath. Update on HIV-Associated Neurocognitive Disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports.* 2013; 13:387.

COMMENTO CONCLUSIVO

Il caso del dr. Cenderello evidenzia l'importanza di un regime terapeutico efficace nella popolazione degli advanced naive; in Italia circa il 40% delle nuove diagnosi di infezione da HIV si presenta con questo quadro clinico. La scelta terapeutica deve puntare sull'efficacia dal punto di vista immunovirologico e sul buon profilo di interazioni per permettere la cura delle comorbidità, spesso importanti.

Il caso della dr.ssa Garau è esemplificativo in questo senso: la necessità di chemioterapia concomitante per la cura del paziente impone una scelta antiretrovirale che tenga conto delle interazioni e degli eventi avversi farmacologici. Gli inibitori dell'integrasi senza booster si collocano in questo profilo.

Tra le comorbidità, un ruolo importante ha l'interessamento del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Come evidenziato dal caso del dr. Cirioni, anche le terapie antiretrovirali possono giocare un ruolo, in quanto possono avere effetti collaterali neurologici; gli inibitori dell'integrasi sono ben tollerati in tal senso, anche se dati recenti dimostrano una tollerabilità minore di dolutegravir. Il caso della dr.ssa Pezzoli è in linea con questa osservazione fatta negli studi di coorte; la manifestazione di eventi avversi a carico del SNC può compromettere l'aderenza e l'efficacia della terapia.

I casi clinici presentati confermano come raltegravir sia un farmaco efficace dal punto di vista virologico e di prima scelta viste le limitate interazioni nel caso di pazienti che necessitino di importanti terapie concomitanti. La buona tollerabilità è confermata anche dal punto di vista neurologico.

In attesa della formulazione una volta al giorno, si conferma, quindi, un farmaco di prima scelta nella terapia dell'infezione da HIV.

Silvia Nozza

CLINICAL CASES
in HIV



MSD (Italia) s.r.l.
www.msd-italia.it • www.msdsalute.it

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.

Servizio scientifico offerto alla Classe Medica da MSD Italia s.r.l.
Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della MSD Italia s.r.l.

