

## OSTEOPATIA METABOLICA DA HIV

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

L'aspettativa di vita dei pazienti con infezione da virus dell'immuno-deficienza umana (HIV) è enormemente aumentata nelle ultime due decadi, grazie all'avvento della terapia anti-retrovirale altamente attiva (ART) (1). Specularmente, è andato sempre più crescendo il numero delle comorbilità, anche gravi, che compromettono la durata e la qualità della vita di questi pazienti. La principale preoccupazione dello specialista infettivologo è, attualmente, la prevenzione di cardiopatia ischemica, diabete, dislipidemie, insufficienza renale cronica, neoplasie maligne, disturbi cognitivi e osteoporosi (2).

Per l'osteoporosi, l'aumento della sopravvivenza rappresenta un determinante fondamentale della malattia, ma esistono chiare dimostrazioni che anche il virus HIV e l'ART giocano un ruolo di rilievo nella sua patogenesi (3). I pazienti HIV-positivi, inoltre, presentano una **più elevata prevalenza di fattori di rischio** classici, quali malnutrizione, basso peso corporeo, abuso di alcool, droghe, tabacco (4) e, soprattutto, una marcata ipovitaminosi D (5).

L'incidenza delle fratture osteoporotiche è significativamente superiore nei pazienti HIV-positivi di entrambi i sessi, rispetto ai controlli sieronegativi; si stima che la **prevalenza di fratture vertebrali subcliniche**, in questi pazienti, sia **circa del 25%** (4). Stante l'invecchiamento prematuro descritto nei pazienti HIV-positivi, l'età d'insorgenza delle fratture, al pari delle altre comorbilità, è nettamente più bassa rispetto alla popolazione generale (6).

### MECCANISMI PATOGENETICI DEL DANNO OSSEO

#### Il virus

Gli **osteoblasti** derivano dalle cellule staminali mesenchimali del midollo osseo e diversi lavori hanno dimostrato che queste cellule vengono infettate dal virus HIV e possono perfino costituire un *reservoir* virale di re-infezione. Studi *in vitro*, condotti su colture cellulari di osteoblasti, hanno dimostrato che la proteina virale gp120 induce l'apoptosi di queste cellule. Il virus HIV riduce anche l'attività degli osteoblasti: nelle cellule infettate è ridotta la capacità di calcificare la matrice ossea, è diminuita la produzione di fosfatasi alcalina e sono espresse minori quantità del fattore di trascrizione RUNX-2, cruciale per il processo di differenziazione osteoblastica. Studi istomorfometrici *in vivo* hanno confermato una **riduzione del numero e dell'attività** degli osteoblasti, che si associano a ridotti valori di osteocalcina plasmatica. Infine, le proteine virali indirizzano il differenziamento delle cellule staminali mesenchimali verso la produzione di adipociti (sovra-espressione di PPAR $\gamma$ ) a scapito degli osteoblasti (inibizione di RUNX-2) (3).

Anche l'attività degli **osteoclasti** è influenzata dal virus HIV, sia attraverso una maggiore produzione di RANKL e M-CSF, che mediante una ridotta sintesi di osteoprotegerina. Queste modificazioni mantengono il processo di osteoclastogenesi accelerato, generando, in ultima analisi, un **maggior numero di cellule** deputate al riassorbimento osseo. L'eccesso di RANKL e M-CSF aumenta inoltre la replicazione virale, mantenendo, perciò, un'alta capacità infettante (3).

In conclusione, a livello osseo, le azioni del virus HIV causano uno sbilanciamento delle attività cellulari, **diminuendo la capacità osteo-formativa degli osteoblasti e aumentando il riassorbimento osseo osteoclasto-mediato**.

#### I farmaci

Anche i farmaci anti-retrovirali concorrono a ridurre la massa ossea dei pazienti HIV-positivi.

L'ART, che tipicamente associa un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI) con un inibitore della proteasi (PI), oppure con un inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI), ha ottenuto un controllo dell'infezione sempre più efficace. Recentemente sono state scoperte altre classi di farmaci (inibitori dell'integrasi e inibitori di ingresso), che presentano tossicità ossea molto inferiore rispetto alle classi precedenti. Nonostante questi progressi, l'ART è ancora eminentemente basata sull'uso di NRTI e PI, almeno in prima linea di trattamento.



I **PI accelerano il processo di osteoclastogenesi**, riducendo la degradazione di RANKL mediata dall'interferone- $\gamma$ . Il meccanismo è estremamente complesso e non tutti i PI mostrano la stessa potenza di attivazione degli osteoclasti, ma il risultato è comunque quello di un aumento del riassorbimento osseo osteoclasto-mediato. Inoltre, i PI sono in grado di inibire i citocromi P450 e, fra questi, la 25-idrossilasi epatica e l'1-alfa-idrossilasi renale. Il risultato porta a netta **riduzione della vitamina D** attiva in circolo e aumento delle forme inattive, in particolare il 24-25-diidrossi-colecalciferolo (3). Per l'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nei pazienti HIV positivi, l'uso dei PI può aumentare il rischio di comparsa di osteomalacia, in associazione all'osteoporosi (5).

Gli **NRTI** esercitano una profonda inibizione della DNA polimerasi- $\gamma$  mitocondriale, portando a disfunzione mitocondriale, che si traduce in ridotta produzione di energia e aumento della conversione di piruvato in acido lattico. L'**iperlattacidemia** (15-20% dei pazienti) e la più rara acidosi lattica vera e propria (0.4% dei pazienti) sono state chiaramente correlate con una **progressiva demineralizzazione**, dovuta al ruolo che i sali alcalini dell'osso esercitano quali tamponi dell'acidità endogena (3).

Un discorso a parte merita il **tenofovir (TDF)**, un inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa, comunemente inserito nella classe degli NRTI, che è il farmaco più prescritto a livello mondiale per la terapia dell'HIV, vista la tossicità mitocondriale molto bassa e l'elevatissima potenza anti-retrovirale. Moltissimi studi, tuttavia, hanno correlato la somministrazione di TDF con riduzione della densità minerale ossea (BMD). TDF esercita **tossicità glomerulare**, con diminuzione progressiva del volume di filtrazione glomerulare e conseguente incremento compensatorio di PTH e **demineralizzazione ossea**. L'effetto negativo di maggiore impatto, tuttavia, è quello esercitato dal TDF sul tubulo renale. Il progressivo accumulo del farmaco all'interno delle cellule tubulari determina tossicità mitocondriale con ridotta attività cellulare. Viene perciò ridotto il riassorbimento tubulare prossimale degli ioni, fino in alcuni rari casi alla comparsa di una sindrome di Fanconi. Più frequentemente, tuttavia, il TDF altera il metabolismo del fosfato, determinando severa iperfosfaturia e deplezione del fosforo plasmatico. La **severa ipofosfatemia**, unitamente all'**ipovitaminosi D**, riduce drasticamente il grado di mineralizzazione ossea, causando la comparsa di una vera e propria **osteomalacia** (3,4).

Recentemente è stata commercializzata una nuova molecola, tenofovir alafenamide (TAF), con emivita plasmatica molto più lunga del TDF, che ne consente la somministrazione a dosaggi molto più bassi con minore tossicità renale. Alcuni studi randomizzati in doppio cieco hanno dimostrato che la riduzione della massa ossea indotta dal TAF è significativamente inferiore rispetto a quella causata dal TDF (7).

## DIAGNOSI E TERAPIA

La diagnosi di osteoporosi da HIV si basa principalmente sulla misurazione della BMD e sulla valutazione dei fattori di rischio per frattura.

La figura riporta un algoritmo completo tratto da una recente *consensus* (4).

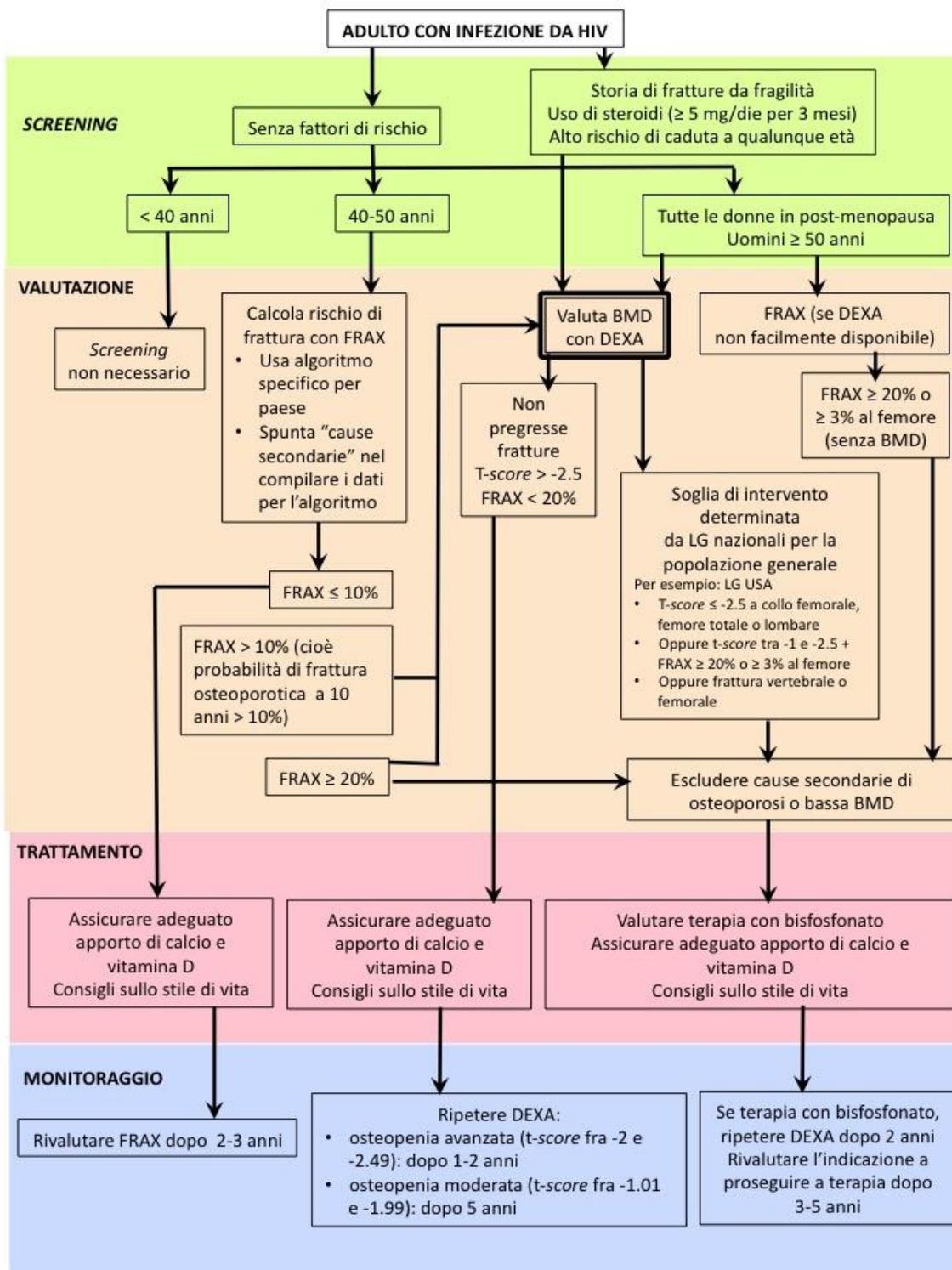
Come per tutte le altre forme di osteoporosi, il trattamento dell'osteopatia da HIV passa attraverso la **correzione dei fattori di rischio**, in modo particolare il fumo, e l'ottimizzazione dell'apporto alimentare di calcio (3). In questi pazienti è molto frequente il deficit di **vitamina D**, che deve essere corretto prima di avviare una terapia con farmaci anti-riassorbitivi (4): la dose di colecalciferolo deve riportare i livelli di 25OH-vitamina D almeno sopra 30 ng/mL, soprattutto se il paziente presenta, al basale, un iperparatiroidismo compensatorio (4). La corretta gestione dell'osteoporosi da HIV si basa sull'**azione sinergica fra endocrinologo** (o altro specialista del metabolismo osseo) e **infettivologo**: è importante, infatti, attuare tutte le modifiche dell'ART necessarie a **ridurre la tossicità ossea dei singoli farmaci, senza esporre il paziente al rischio di una ripresa della replicazione virale** (4).

Fra i farmaci, alendronato e zoledronato sono quelli più studiati in questa particolare forma di osteoporosi. Anche il risedronato è stato utilizzato con buoni risultati in un sottogruppo di sieropositivi maschi ipogonadici (8). Tutti gli studi pubblicati, tuttavia, hanno avuto come *end-point* primario la BMD, in quanto il numero dei pazienti arruolati non garantiva un'adeguata numerosità campionaria per valutare gli effetti sulle fratture.

L'**alendronato** (70 mg/settimana), associato a calcio e colecalciferolo, aumenta significativamente la BMD dei pazienti trattati. Va sottolineato che i pazienti HIV-positivi tendono ad avere una ridotta aderenza alle terapie farmacologiche, per svariati motivi e, pertanto, la terapia con compresse settimanali è ad alto rischio di abbandono, come nella popolazione sieronegativa con osteoporosi (9).

A parità di efficacia sulla BMD, è preferibile utilizzare lo **zoledronato** endovena (5 mg/anno) perché garantisce l'aderenza terapeutica. Recenti studi hanno inoltre messo in evidenza che la somministrazione dello zoledronato, nei pazienti con osteopatia da HIV, può essere effettuata anche ogni 2 anni, mantenendo inalterato l'effetto positivo sulla BMD (10).

In casi di osteoporosi molto severa, può essere preso in considerazione anche l'uso di **teriparatide**, ma i dati disponibili in letteratura sono molto limitati. Sicurezza ed efficacia di denosumab non sono mai state testate nella popolazione HIV-positiva con osteoporosi (4).



Algoritmo per la gestione dell'osteopatia da HIV (modificato da 4)

## CONCLUSIONI

L'ART ha determinato un notevole aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti con infezione da HIV, ma il peso delle comorbidità associate alla malattia sta diventando sempre maggiore. L'osteoporosi rappresenta una complicanza frequente nei pazienti sieropositivi e, stante il progressivo invecchiamento di questa popolazione, è ragionevole attendersi un aumento delle fratture osteoporotiche nel prossimo futuro. Poiché la gestione integrata delle comorbidità rappresenta il futuro della terapia dell'infezione da HIV, il coinvolgimento degli specialisti del metabolismo osseo sarà sempre maggiore.

## BIBLIOGRAFIA

1. Powderly WG. Osteoporosis and bone health in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* [2012, 9: 218-22](#).
2. Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD, et al; INSIGHT SMART and ESPRIT study groups. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. *AIDS* [2010, 24: 697-706](#).
3. Borderi M, Gibellini D, Vescini F, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *AIDS* [2009, 23: 1297-310](#).
4. Brown TT, Hoy J, Borderi M, et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis* [2015, 60: 1242-51](#).
5. Vescini F, Cozzi-Lepri A, Borderi M, et al; Icona Foundation Study Group. Prevalence of hypovitaminosis D and factors associated with vitamin D deficiency and morbidity among HIV-infected patients enrolled in a large Italian cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* [2011, 58: 163-72](#).
6. Nasi M, De Biasi S, Gibellini L, et al. Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clin Exp Immunol* [2017, 187: 44-52](#).
7. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* [2015, 385: 2606-15](#).
8. Pepe J, Isidori AM, Falciano M, et al. Effect of risedronate in osteoporotic HIV males, according to gonadal status: a pilot study. *Endocrine* [2014, 47: 456-62](#).
9. Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, Herings RM. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* [2008, 19: 511-7](#).
10. Negredo E, Bonjoch A, Pérez-Álvarez N, et al. Comparison of two different strategies of treatment with zoledronate in HIV-infected patients with low bone mineral density: single dose versus two doses in 2 years. *HIV Med* [2015, 16: 441-8](#).