

PATOLOGIE ENDOCRINE E METABOLICHE IN CORSO DI MALATTIA DA HIV

HIV e AIDS

L'**HIV** (Human Immunodeficiency Virus) è un retrovirus che infetta le cellule che esprimono il recettore CD4, proteina di membrana presente sui linfociti T-helper. Una volta penetrato nel citoplasma cellulare, sintetizza DNA dal RNA virale grazie alla trascrittasi inversa, una DNA-polimerasi RNA-dipendente, e lo integra nel DNA della cellula. L'infezione virale distrugge i linfociti T-helper direttamente e indirettamente, provocando una sindrome da deficienza del sistema immunitario, l'**AIDS** (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

La malattia da HIV è una malattia cronica sistemica multiorgano, caratterizzata da infezioni opportunistiche e patologie neoplastiche, che se non curata determina la morte in circa 10 anni. La **trasmissione** del virus avviene per via sessuale, parenterale e verticale (da madre a figlio durante la gravidanza e il parto). Le persone HIV+ sono circa 35 milioni nel mondo, di cui 120.000 in Italia (1). Negli ultimi anni l'età media della popolazione affetta è notevolmente aumentata, sia per l'aumentata sopravvivenza che per l'incidenza di nuovi casi in età avanzata. Nei paesi occidentali, grazie alla HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy), la **mortalità** è passata dal 100% del 1984 all'attuale 8%.

La **terapia** prevede la combinazione di tre classi di medicinali: inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), inibitori delle proteasi (IP).

Le **alterazioni endocrine e metaboliche** sono **riconducibili** non solo all'**effetto** diretto del **virus**, ma anche allo **stato infiammatorio cronico**, alle **infezioni** e alle **neoplasie** concomitanti, agli **effetti collaterali** dei **farmaci** (HAART e chemioterapici), alla **malnutrizione** e al calo ponderale, alle **cattive abitudini** di vita (tra cui l'uso di sostanze a scopo voluttuario) e allo **stress** psicologico (2,3).

ALTERAZIONI ENDOCRINO-METABOLICHE

Metabolismo

Nei pazienti HIV+ possono presentarsi alterazioni del metabolismo **glicidico** (dalla ridotta tolleranza fino al diabete tipo 2 manifesto) e **lipidico** (ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia con alti livelli di LDL). La **lipodistrofia** può essere caratterizzata da accumulo di grasso viscerale (lipo-ipertrofia), lipomatosi distrettuale (gobba di bufalo) o lipo-atrofia del sottocutaneo, specie del volto e degli arti.

L'**eziopatogenesi** di queste alterazioni è multifattoriale, essendo legata a caratteristiche immuno-virologiche (basso nadir, scarso recupero immunologico), personali (maggiore incidenza nei pazienti con familiarità per diabete e sindrome metabolica), ma soprattutto ai farmaci: gli IP interferiscono con il metabolismo dell'adipocita a livello del PPAR-gamma e di alcune proteine che regolano l'apoptosi cellulare; gli altri farmaci causano tossicità mitocondriale, con alterazioni del metabolismo ossidativo (in caso di terapia con metformina va quindi considerato il rischio di acidosi lattica). L'esposizione cumulativa a farmaci anti-retrovirali si associa a maggior rischio di lipodistrofia, in particolare la variante lipoatrofica si associa all'uso degli NRTI analoghi timidinici.

Nei pazienti affetti da malattia da HIV è **indicato uno screening delle patologie metaboliche** che preveda: identificazione della familiarità, valutazione dei fattori di rischio tradizionali, glicemia a digiuno, assetto lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi). Se il paziente viene posto in HAART, questi parametri di laboratorio devono essere rivalutati dopo 4-8 settimane:

- se i lipidi sono nei limiti è indicato un controllo annuale, se anormali ogni 6 mesi;
- per la glicemia, i controlli sono ogni 6 mesi, o ogni 3 mesi in caso di alterazione.

Il dosaggio dell'insulinemia è suggerito dalle Linee Guida per la valutazione della tossicità metabolica e per stimare l'entità del danno beta-cellulare.

È inoltre necessario raccogliere dati antropometrici, comprendenti BMI e circonferenza vita, e valutare la topografia del tessuto adiposo, possibilmente con questionari. In singoli casi, laddove possibile, si possono proporre la DEXA e la TC addome, ovvero la valutazione ecografica, che rappresentano strumenti di valutazione obiettiva dell'entità del fenomeno redistributivo.

Le linee guida raccomandano che l'**approccio di cura** sia "**orientato al paziente**", tenendo in particolare considerazione gli aspetti comportamentali e sociali che possono influire negativamente sull'aderenza alla terapia. Alla base del progetto terapeutico sono i cambiamenti dello stile di vita: sospensione del fumo, attività fisica moderata, dieta. Il counseling in tale ambito dovrebbe essere destinato a tutti i pazienti HIV+, anche a quelli a basso rischio.

La **dietoterapia** (per la correzione del sovrappeso o dell'obesità), in associazione con attività fisica di tipo aerobico, ha dimostrato un beneficio nel ridurre il grasso viscerale, e quindi nel migliorare la sensibilità insulinica e le frazioni lipidiche; tali interventi, se condotti con gradualità e appropriatezza, non sembrano peggiorare la lipo-atrofia.

La gestione delle **terapie farmacologiche** (ipolipemizzante, ipoglicemizzante, anti-ipertensiva e anti-aggregante) segue le linee guida per la popolazione generale, ma con alcune specificità:

- evitare lovastatina e sinvastatina per la loro interazione con i PI (metabolismo epatico convergente sugli stessi citocromi e aumentato rischio di rabdomiolisi ed epatotossicità);
- pravastatina e atorvastatina: si raccomanda di iniziare con la dose minima terapeutica e di monitorare la possibile tossicità epatica e muscolare;
- fibrati: sono necessari in caso di ipertrigliceridemia > 500 mg/dL per ridurre il rischio di pancreatite;
- pioglitazone: può essere un primo step per il trattamento del diabete nel soggetto non obeso, soprattutto in presenza di lipo-atrofia.

La dislipidemia refrattaria al trattamento può costituire un motivo di switching farmacologico. Gli accumuli lipomatosi (gobba di bufalo) possono essere corretti chirurgicamente e la lipo-atrofia del volto con auto-trapianto di tessuto adiposo o con fillers riassorbibili o permanenti. I risultati a distanza di tali interventi non sono soddisfacenti, essendo frequente la recidiva.

Osso

I pazienti HIV+ presentano osteopenia in circa il 35% dei casi e osteoporosi nel 15%, con aumentata incidenza del **rischio di fratture**. L'eziologia è multifattoriale: effetto diretto del virus, stato infiammatorio, effetto della HAART, malattie intercorrenti e loro terapia, ipogonadismo, deficit di vitamina D, tabagismo, vita sedentaria. La perdita di massa ossea è proporzionale all'età, alla riduzione del BMI, alla viremia.

Base del trattamento è la correzione dei fattori predisponenti. La terapia prevede l'integrazione di calcio e vitamina D e i bisfosfonati: alendronato per os settimanale, zoledronico ev annuale.

Tiroide

I pazienti HIV+ presentano una riduzione di FT₃ correlata con la gravità della malattia. Sono di frequente riscontro alterazioni iatrogene della funzionalità tiroidea:

- nei pazienti che praticano HAART è descritto un incremento delle malattie auto-immunitarie, comprese le **tiroiditi**, a causa della riacquisita competenza immunitaria;
- nei pazienti tubercolari la rifampicina può slantentizzare un **ipotiroidismo** preclinico e richiede l'incremento della posologia di L-T4 nei pazienti in terapia sostitutiva;
- nei pazienti HCV+ in terapia con interferone.

Surreni

Il complesso sistema di relazioni fra sistema immunitario, asse ipotalamo-ipofisi-surrene, affinità dei recettori steroidei e meccanismi sub-cellulari è profondamente alterato nei pazienti HIV+. Di questa complessità siamo in grado di rilevare solo singoli parametri di laboratorio. La cortisolemia è dapprima normale, poi, spesso, aumentata; i livelli degli androgeni surrenalici sono ridotti. In particolare vi è una progressiva riduzione dei livelli del DHEA-S, che correlano significativamente con i livelli dei CD4 e che sembrano predittivi della progressione della malattia. Per tale motivo, alcuni autori hanno proposto la terapia con DHEA per os, ma ad oggi non vi sono evidenze significative della sua efficacia. Negli stadi avanzati della malattia può presentarsi un'**insufficienza surrenalica** tale da richiedere la terapia sostitutiva.

Ipofisi

Negli studi dei primi anni '90, i pazienti HIV+ presentavano processi infettivi e/o neoplastici ipofisari in circa il 10% dei casi. Attualmente la prevalenza è probabilmente ridotta. È stata proposta la terapia con ormone della crescita alla luce dei suoi possibili vantaggi su wasting syndrome, lipodistrofia, immunodeficienza e osteoporosi. Non vi sono dati definitivi, ma comunque rhGH è prescrivibile in Italia a carico del SSN solo nei pazienti con dimostrato deficit.

Gonadi maschili

L'HAART ha ridotto l'incidenza dell'ipogonadismo dal 50 al 20%; tuttora circa il 60% dei pazienti HIV+ lamenta **riduzione della libido e disfunzione erettile**. Tale situazione è certamente dovuta a concause, quali deperimento, malattie sistemiche, cattive abitudini di vita, sostanze voluttuarie, stress emotivo e psicologico, disordini neurologici e farmaci. Nei pazienti ipogonadici, la terapia sostitutiva con testosterone non solo migliora la libido e la potenza, ma anche la massa grassa, la crisi ematica, la densità ossea ed il tono dell'umore. Il sildenafil interagisce a livello del citocromo P450-3A con il saquinavir e il ritonavir, per cui alle prime somministrazioni è bene consigliare basse dosi. Nelle coppie sierodiscordanti con maschio infetto che desiderino una gravidanza, la tecnica dello sperm washing sembra sicura ed efficace.

Gonadi femminili

Le frequenti **alterazioni del ciclo mestruale** sono solitamente dovute alle già dette concause. L'estradiolo e il progesterone alterano la trascrizione virale, per cui nelle donne in età fertile la carica virale risulta minore.

CONCLUSIONI

La malattia da HIV è una malattia sistemica in cui hanno rilevanza l'effetto diretto del virus, lo stato infiammatorio cronico, le infezioni intercorrenti, le neoplasie, i farmaci (voluttuari, HAART, chemioterapici, antibiotici), i danni d'organo, la malnutrizione, il calo ponderale/cachessia, le cattive abitudini di vita, lo stress psicologico. In questi ultimi anni la malattia, grazie alla HAART, è diventata cronica, con età media dei pazienti più avanzata. Lo **screening è indicato per le malattie metaboliche ma non per le malattie endocrine**. Per un'efficace gestione delle complesse problematiche endocrinometaboliche di questi pazienti l'infettivologo deve essere coadiuvato da un **team multidisciplinare** costituito da endocrinologo, diabetologo, dietista, fisioterapista, psicologo, chirurgo plastico e personale infermieristico esperti in questa patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007>
2. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
3. Linee Guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (disponibili liberamente all'indirizzo http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf)