

L'immunodepressione in medicina generale

Numerose condizioni possono indurre uno stato di immunodepressione e la manifestazione più rilevante sul piano clinico è l'infezione da HIV e la sua eventuale evoluzione in AIDS. Il paziente sieropositivo

rappresenta un universo clinico molto complesso, che richiede una particolare attenzione e deve sollecitare nel curante uno stato di allerta anche per quei segni e sintomi che sembrerebbero trascurabili.

Cinzia Roberta Bassoli¹, Giovanni Antonio Filocamo², Marco Elli³

Nel corso dell'attività di tutoring presso l'ambulatorio di Medicina Generale, previsto nel Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, è giunto alla nostra osservazione un paziente che ci ha spinti ad un approfondimento clinico. Le nostre considerazioni saranno riportate all'interno del corso per una discussione collettiva. L'andamento del caso ci ha riconfermato l'assoluta necessità di un adeguato rapporto medico-paziente e la necessità di una presa in carico "olistica", particolarmente in un paziente "multipatologico".

Giunge all'osservazione il Signor Mauro di 49 anni, che richiede una definizione delle proprie condizioni di salute, per poter avviare la procedura di Invalidità Civile. Il paziente è seguito in una Divisione di Infettivologia di Milano, è portatore di una neoplasia polmonare recentemente trattata chirurgicamente presentatasi dopo una epatopatia HCV-HBV-HDV positiva, HIV correlata, complicata da un'infezione neurologica da *Toxoplasma gondii*. Il paziente ri-

chiede la preparazione di una sequenza di accertamenti diagnostici necessari al monitoraggio della sua condizione clinica.

Discussione

Oggi sono numerose le condizioni che possono indurre uno stato di immunodepressione come le neoplasie disseminate, gli importanti stati carenziali, le terapie immunodepressive a quelle antineoplastiche. Ci siamo concentrati su quella che è la manifestazione più rilevante sul piano clinico, ovvero l'infezione da HIV e la sua eventuale evoluzione in AIDS.

Il paziente sieropositivo rappresenta un universo clinico molto complesso, che richiede una particolare attenzione, deve sollecitare nel curante uno stato di allerta anche per quei segni e sintomi che, in un paziente con un sistema immunitario competente, sembrerebbero trascurabili. Il nostro paziente ha presentato una comorbidità epatica, cardiaca, neurologica, dermatologica e polmonare. Il primo quesito che ci siamo posti è se le complicanze osservate potevano essere direttamente o indirettamente messe in relazione con gli effetti avversi delle terapie antiretrovirali (*tabella 1*).

In considerazione di quanto segnalato, nessuna delle complicanze osservate sembra da mettere in relazione con la comorbidità osservata.

► Toxoplasmosi

La toxoplasmosi è l'infezione del sistema nervoso centrale più comune nei pazienti con AIDS, colpendo solitamente quando il conteggio CD4⁺ scende al di sotto delle 100 cellule/μL. Particolarmente se non hanno ricevuto adeguata terapia profilattica, infatti, pur essendo la profilassi primaria e secondaria per l'encefalite toxoplasmica fortemente raccomandata, dai dati epidemiologici risulta che ancora oggi circa il 30% dei soggetti HIV⁺ con un conteggio CD4⁺ <100 cellule/μL e sieropositività per *Toxoplasma gondii* non riceve una profilassi efficace o terapia anti-retrovirale.

L'infezione è causata dal suddetto *Toxoplasma gondii*, un parassita intracellulare-obbligato, ubiquitario in natura e infettante una grande varietà di mammiferi ed uccelli. In particolare, il suo ospite definitivo è rappresentato dal gatto, nel quale compie il ciclo sessuale completo, tuttavia può riprodursi in un modo asessuato in tutti gli ospiti accidentali. In un umano immunocompetente, l'infe-

¹ Medico in Formazione, Milano

² Tutor del Corso Pre-Laurea Medicina Generale, Università degli Studi di Milano

³ Responsabile delle Attività Didattiche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Polo Vialba Università degli Studi di Milano

Tabella 1

Valutazione degli effetti collaterali più rilevanti dei farmaci antiretrovirali

Inibitori Nucleosidici della Trascrittasi Inversa (NRTI)	
Zidovudina	Neutropenia, anemia, nausea, vomito, cefalea, miopatia
Didanosina	Iperamilasiemia, pancreatite, neuropatia periferica, diarrea, nausea, vomito, sindrome secca, steatosi epatica
Tenofovir	Diarrea, insufficienza renale, acidosi lattica, steatosi epatica
Stavudina	Neuropatia periferica, acidosi lattica, pancreatite, steatosi epatica, lipodistrofia
Lamivudina/ Emtricitabina	Ben tollerate
Abacavir	Reazioni gravi di ipersensibilità (4%)
Inibitori Non Nucleosidici della Trascrittasi Inversa (NNRTI)	
Nevirapina Efavirenz Etravirina, Ralpivirina	Eruzioni cutanee, generalmente di lieve entità e durata, anche se sono stati osservati casi di sindrome di Steven-Johnson, particolarmente con la nevirapina. Aumento delle transaminasi sieriche. Alterazioni del sonno, dell'attività onirica, dell'umore e della soglia di attenzione e teratogenicità con efavirenz.
Inibitori delle Proteasi (PI)	
Saquinavir	Disturbi gastrointestinali, cefalea, aumento delle transaminasi sieriche
Ritonavir	Disturbi gastrointestinali, alterazioni del gusto, aumento delle CPK e dell'uricemia, parestesie, epatite
Indinavir	Nefrolitiasi, nefropatia, disturbi gastrointestinali, iperbilirubinemia
Fosamprenavir	Diarrea, eruzioni cutanee, parestesie
Lopinavir/Ritonavir	Diarrea ed altri disturbi gastrointestinali
Tipranavir	Tossicità epatica, sanguinamento intracranico (raro)
Atazanavir	Iperbilirubinemia, BAV, iperglicemia
Darunavir	Eruzioni cutanee (7%), sindrome di Steven-Johnson

zione primaria è solitamente asintomatica e avviene attraverso l'ingestione di cisti toxoplasmiche provenienti da cibi contaminati da feci di gatto oppure da carne cruda o poco cotta di un animale infetto.

Nei soggetti immunodepressi, l'infezione primaria o la riattivazione di un'infezione pregressa latente si manifesta tipicamente con segni e sintomi che indicano coinvolgimento del sistema nervoso centrale, tipicamente cefalea, deficit neurolo-

gici focali o convulsioni, concomitanti ad un rialzo della temperatura. Il trattamento di questi pazienti si estrinseca in due fasi:

- **Fase acuta:** terapia con pirimetamina + sulfadiazina/clindamicina per almeno 6 settimane.
- **Fase di mantenimento:** trattabile con la medesima terapia impiegata in fase acuta, a dosi inferiori, in tutti quei pazienti in cui il sistema immunitario non sia stato ricostituito dalla terapia antiretrovirale, fino a 3 mesi dal

conseguimento di questo obiettivo. Il tasso di mortalità nei pazienti adeguatamente trattati varia dall'1% al 25%, ma ovviamente possono residuare alcuni deficit neurologici in base alle aree principalmente interessate dalle lesioni, solitamente multiple. Anche se il nostro paziente è portatore di lesione toxoplasmica che interessa le vie di connessione parieto-frontali, non ha mai presentato modificazioni comportamentali. Comunque, la presenza di una lesione di carattere neurologico serio, deve metterci in allerta su una possibile modificazione del quadro neuropsicologico. L'interessamento del SNC è evidenziabile in due manifestazioni tipiche e preoccupanti, ovvero la demenza correlata all'AIDS (*AIDS-dementia complex*, ADC) e la sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (IRIS).

► Demenza correlata all'AIDS

La demenza correlata all'AIDS è il quadro neurologico più tipico, rilevato nel 20-30% dei pazienti con AIDS non trattati con HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy ossia terapia antiretrovirale altamente attiva), ovvero l'uso contemporaneo di tre o più farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV. L'obiettivo della terapia antiretrovirale è l'abbattimento della carica virale e l'aumento dei linfociti CD4. Questo quadro sembra essere correlato al rilascio di citochine potenzialmente tossiche. Il disturbo si manifesta con la comparsa di demenza con deficit progressivo delle funzioni cognitive; a questo si aggiungono spesso alterazioni dell'umore e del comportamento e deficit motori. Nella maggioranza dei pazienti l'evoluzione è progressiva, talora brusca, in relazione alla comparsa di alterazioni metaboliche, fino alla demenza grave.

► **Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (IRIS)**

Per IRIS si intende un disordine infiammatorio emergente che si sviluppa dal ristabilirsi del sistema immunitario indotto dall'inizio di una HAART efficace. Si ha dunque un peggioramento paradossale, di precedenti patologie opportuniste non trattate o parzialmente controllate (incluso HIV) legato alla ripresa della risposta immunitaria. I patogeni opportunisti più frequentemente associati alla comparsa di IRIS sono *M. tuberculosis*, *C. neoformans*, CMV e JCV, ma sono stati osservati casi di neuro-IRIS anche in assenza di isolamento di microrganismi opportunisti. Come mostra la *tabella 2*, l'eccessiva risposta infiammatoria è favorita da difettivi meccanismi immuno-regolatori, dalla proliferazione linfocitaria indotta dalla stessa linfopenia e da difetti (numeri-

ci e funzionali) delle cellule T. Questi fattori potrebbero compromettere i meccanismi che normalmente servono per mantenere la tolleranza verso l'ospite, promuovendo, perciò, l'inizio e l'esacerbazione delle risposte immuni. La neuro-IRIS è coerente con una risposta immunitaria di sregolata, provocata da un danno tissutale sproporzionato in risposta ad Ag derivanti da patogeni oppure ad autoAg. La sintomatologia clinica consiste in deterioramento neurologico di vario tipo, accompagnato dalla comparsa di lesioni ed alterazioni neuroradiologiche. La terapia dovrebbe avere come obiettivo quello di interferire con l'azione delle citochine infiammatorie e/o con la transmigrazione linfocitaria. La scoperta di questa nuova complicanza rappresenta un punto supplementare per favorire l'inizio della terapia antiretrovirale prima che si stabilisca l'immunodeficienza.

► **Complicanza epatica**

Le malattie epatobiliari sono attualmente la causa di letalità in più di 1/3 della popolazione HIV+. Le patologie più frequenti sono le coinfezioni con virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV), ma anche le steatoepatiti e le reazioni di tossicità diretta/indiretta indotte dalla HAART. Oltre l'80% dei soggetti HIV+ è venuto a contatto con HBV e dal 5 al 40% è coinfecto con HCV; sono frequenti anche le infezioni da virus dell'epatite D (HDV). Questa è esattamente la condizione in cui si trova il nostro paziente, presentando marker epatitici che indicano infezione cronica da HBV, fortunatamente non in replicazione attiva (HBV-DNA < 10 copie/mL, HBeAg=neg, HBeAb=pos), cronicizzazione dell'infezione da HDV ed infezione cronica da HCV (genotipo 1a) in replicazione attiva (HCV-RNA=173575 UL/mL). Generalmente, la coinfezione HIV-HCV è caratterizzata da rapida progressione verso la cirrosi, verosimilmente indotta sia dall'immunocompromissione, sia da altri fattori come farmaci e sindromi da immunoricostruzione. Con l'introduzione della HAART, riducendo drasticamente le infezioni opportuniste e le malattie neoplastiche, la patologia epatica da HCV è diventata la principale causa di morbosità e letalità. L'evoluzione naturale dell'epatopatia, secondo quanto riportato, sarebbe quella di un peggioramento progressivo, fino allo stato di cirrosi, tanto più che nel nostro caso i fattori negativi incidenti sarebbero plurimi. Nonostante questo, l'ecografia addominale mostra un fegato di dimensioni lievemente aumentate, a profili arrotondati, ecostruttura sostanzialmente omogenea e con normale rappresentazione dell'albero vascolare, senza evidenti lesioni focali; inoltre, gli indici

Tabella 2

Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione (IRIS)

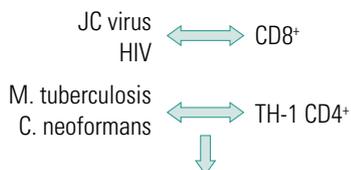
Fattori dipendenti dal patogeno

- Neurotropismo
- Strategie di sopravvivenza
- Carica antigenica

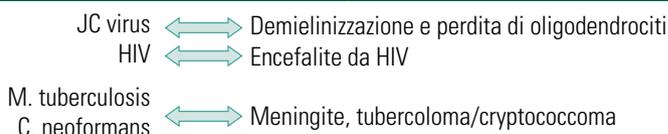
Ricostituzione immunitaria HAART-indotta

- Proliferazione linfopenia-indotta
- Repertorio di cellule T - specifiche
- Difetti delle cellule T - regolatorie

Esacerbazione della risposta immune Ag-specifica



Danno infiammatorio del SNC



di citolisi e la funzione protidosintetica epatica rientrano nei limiti della norma; infine, le stime della stiffness epatica con fibroscan eseguite dal 2013 al 2015 suggeriscono un netto miglioramento dell'elasticità del tessuto (kPa: 7.6 → 6.5 → 5.4), con uno stato odierno compatibile con F0-F1. Il nostro paziente ha notevolmente modificato il proprio stile di vita disfunzionale che lo caratterizzava particolarmente all'inizio dell'infezione.

► Complicanza polmonare

Nei pazienti con infezione da HIV è elevata la frequenza con cui si riscontrano patologie neoplastiche; le più comuni sono il sarcoma di Kaposi ed i linfomi non-Hodgkin, questi ultimi soprattutto a localizzazione cerebrale. La probabilità di osservare questi tumori è tanto più frequente, rispetto a quella documentata nella popolazione generale, da farli considerare patologie-indice per la definizione di caso di AIDS. Non è così chiara l'associazione con altri tumori, come il linfoma di Hodgkin, le neoplasie ano-rettali ed i tumori dell'apparato genitale femminile (di questi, soltanto il carcinoma della cervice uterina viene attualmente considerato una patologia associata all'AIDS). La prevalenza dei tumori maligni nei soggetti HIV-sieropositivi è aumentata in questi ultimi anni, tanto da far pensare che non solo lo stile di vita, ma anche l'infezione da HIV e le alterazioni immunitarie da essa causate possano rappresentare cofattori importanti nel determinare l'insorgenza di patologie neoplastiche. Sembra dunque lecito pensare che i soggetti sieropositivi potrebbero essere maggiormente a rischio per tutte quelle che sono le neoplasie più comuni nella popolazione cui loro appartengono, senza tuttavia entrare tra le forme neoplastiche più frequenti o AIDS-definienti nei pazienti

HIV⁺. Se ragioniamo in questa prospettiva, essendo il carcinoma polmonare il secondo tumore per frequenza ed il primo per mortalità nel sesso maschile in Italia, possiamo comprendere come il nostro paziente possa essere andato incontro a questa tipo di neoplasia. Fortunatamente, nel suo caso vi è stata un'ottima attività di prevenzione secondaria, che ha portato alla diagnosi di una neoplasia ancora ad uno stadio precoce, la quale ha potuto essere suscettibile di un tempestivo intervento non particolarmente invalidante.

► Take home message

L'assistenza primaria deve oggi affrontare nuove sfide ed opportunità nella corrente era dell'infezione da HIV. Comprendere i fattori di rischio e selezionare i pazienti HIV⁺ da tutelare maggiormente è fondamentale, così come lo è il ruolo che i Mmg giocano nell'esecuzione di test specifici per le nuove diagnosi di HIV⁺ e nella prevenzione della trasmissione a nuovi casi. In aggiunta, questi sono sempre più coinvolti nella co-gestione dei pazienti HIV⁺ insieme allo specialista infettivologo. Infine, l'assistenza primaria deve provvedere alla cura preventiva ed alla gestione delle condizioni croniche, come malattie cardiovascolari, osteoporosi e malattie renali, che sono divenute cruciali con il progressivo invecchiamento della coorte storica di pazienti HIV⁺. L'aspetto più importante della gestione dei pazienti HIV⁺ è l'educazione, che dovrebbe includere un miglioramento delle conoscenze di base riguardo l'infezione da HIV⁺, i metodi di trasmissione, progressione, prognosi e prevenzione. Nella presa in carico di un paziente sieropositivo, il medico di famiglia è tenuto a raccogliere un'anamnesi dettagliata, in particolare su sintomi attuali e pregressi, data del primo

test per HIV risultato positivo e della più recente visita infettivologica. Le informazioni laboratoristiche più importanti per il medico di famiglia sono il conteggio dei CD4⁺ e la carica virale di HIV più recenti, poiché sono impiegati come predittori di una possibile infezione opportunistica prima che questa si presenti o per la quale è opportuno iniziare una profilassi. Altre informazioni da raccogliere includono storia clinica completa, terapie antiretrovirali eseguite, stato immunitario, patologie sessualmente trasmesse e comportamenti influenti sullo stato di salute (fumo di sigaretta, abuso di alcol e sostanze stupefacenti, esercizio fisico, dieta, ecc).

► Conclusione

Questo caso ci ha ricordato che la Medicina non è solo scienza e dati statistici, ma approccio etico e di presa in carico del paziente. Al Signor Mauro deve essere riconosciuta una lodevole presa di coscienza del proprio stato clinico e una modificazione significativa del proprio stile di vita, che ha comportato un netto miglioramento sia dal punto di vista neurologico sia epatico. Il Signor Mauro durante la progressione della malattia ha messo in atto meccanismi di compenso, comportamentali, nutrizionali e di miglioramento del proprio profilo di vita, con ottimi risultati dal punto di vista neurologico per sopportare ed affrontare la sua condizione, portandolo a una straordinaria ed invidiabile qualità di vita. Il paziente sarà sottoposto a rivalutazione pneumologica per la manifestazione dispnoica e sarà successivamente segnalato per rivalutazione alla commissione d'invalidità per ottenere i benefici previsti dalla legge.

Bibliografia disponibile a richiesta