

Malassorbimento intestinale della terapia antiretrovirale in un paziente affetto da AIDS e micobatteriosi atipica disseminata.

Intestinal malabsorption of antiretroviral therapy in a patient with AIDS and disseminated nontuberculous mycobacteria infection.

Maria Lucia Borghesi¹, Alessandro Soria¹, Francesca Sabbatini¹, Marianna Rossi¹, Ester Pollastri¹, Silvia Limonta¹, Francesca Iannuzzi¹, Guglielmo Marco Migliorino¹, Giuseppe Lapidula^{1,2}, Paolo Bonfanti^{1,2}

¹Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Ospedale San Gerardo, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale di Monza

²Università Milano-Bicocca

Riassunto

L'infezione da micobatteri non tubercolari costituisce una severa complicanza nei pazienti affetti da AIDS. L'efficacia del trattamento è complicata dalla difficoltà di una precisa diagnosi microbiologica e da problematiche farmacologiche (compliance alla terapia, interazioni farmacologiche e malassorbimento). Descriviamo il caso di un giovane uomo affetto da infezione da HIV, *AIDS presenter* per micobatteriosi atipica disseminata e sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, il quale non ha risposto alla terapia antimicobatterica e antiretrovirale per os a causa di malassorbimento intestinale. La somministrazione endovenosa della terapia antimicobatterica e l'adeguamento della terapia antiretrovirale alle resistenze emerse hanno permesso un miglioramento del quadro clinico. È necessario considerare il malassorbimento dei farmaci come una possibile causa di fallimento terapeutico in corso di infezione micobatterica.

Abstract

Nontuberculous mycobacteria infection is one of the most serious and difficult-to-treat complications in AIDS patients. Difficult microbiological diagnosis together with variable compliance to treatment, pharmacological interactions and intestinal malabsorption are the most frequent problems that can cause treatment failure. We report a case of a young HIV-infected man, AIDS presenter with disseminated non-tuberculous mycobacteria infection and immune reconstitution inflammatory syndrome, who failed antimycobacterial and antiretroviral treatment because of intestinal malabsorption. Clinical improvement was seen after intravenous administration of antimycobacterial drugs and following an adjustment of antiretroviral treatment due to virological failure. Intestinal malabsorption must be accounted for in cases of oral treatment failure in mycobacterial infections.

Introduzione

L'infezione da micobatteri non tubercolari costituisce una grave complicanza nella storia clinica dei pazienti HIV-positivi con sindrome da immunodeficienza acquisita, e rimane gravata da elevata mortalità. Quando possibile, l'identificazione colturale dell'agente patogeno, unita all'esecuzione di un test di suscettibilità antimicrobica, che permetta di impostare una terapia antibiotica di combinazione mirata, sono elementi fondamentali per il miglioramento dell'esito del trattamento.

Spesso, tuttavia, da una parte risulta difficile ottenere una diagnosi microbiologica e dall'altra

l'efficacia della terapia empirica può dipendere da fattori non direttamente correlati al patogeno (compliance al trattamento, interazioni farmacologiche, malassorbimento dei farmaci).

Caso clinico

Descriviamo il caso di un uomo di 27 anni, senza precedenti anamnestici di rilievo, con recente riscontro di infezione da HIV (stadiazione immuno-virologica: linfociti CD4+ 22 cell/mm³; ratio CD4/CD8 0,11; HIV-RNA 3630000 cp/ml), a cui è stata iniziata ambulatorialmente la terapia antiretrovirale (TARV) con Bictegravir/Tenofovir

Autore per la corrispondenza:

Maria Lucia Borghesi
Struttura Complessa di Malattie Infettive ASST di Monza, Ospedale San Gerardo Via Pergolesi 33, Monza

marialucia.borghesi@asst-monza.it

Keywords:

Intestinal Malabsorption, Non-Tuberculous Mycobacteria, HIV, Aids

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2021; 6(2): 38-41

DOI: 10.19198/JHA31516

Alafenamide/Emtricitabina e profilassi antibiotica con cotrimossazolo tre volte alla settimana. Dopo una settimana dall'inizio della TARV, veniva ricoverato presso il nostro Reparto in seguito alla comparsa di iperpiressia, astenia e dolore toracico. Tra gli accertamenti eseguiti all'ingresso, risultavano negativi il test del Quantiferon e la ricerca dell'antigene sierico criptococcico. Vista la presenza di addensamenti polmonari compatti al polmone di sinistra, associati alla positività di Cytomegalovirus (CMV)-DNA su sangue e su lavaggio broncoalveolare (BAL), veniva posta diagnosi di polmonite da CMV (CMV-DNA su sangue 25000 cp/ml, CMV-DNA su BAL 24174 cp/ml). Le emocolture eseguite all'ingresso evidenziavano inoltre un quadro di sepsi da *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA). Veniva quindi impostata terapia con ganciclovir ed oxacillina. Gli esami ematochimici mettevano in evidenza un quadro di linfopenia assoluta e di lieve incremento degli indici di flogosi (Leucociti 4560/mmc, Neutrofili 3590/mmc, Linfociti 350/mmc, PCR 5 mg/dl, PCT 0,12 ng/ml).

Nonostante le terapie impostate, durante la degenza il paziente sviluppava un progressivo peggioramento clinico, caratterizzato da iperpiressia, dolore addominale ed astenia; tali sintomi erano scarsamente responsivi alla terapia sintomatica, con progressivo incremento degli indici di flogosi (PCR 19 mg/dl, ferritina 6863 ng/ml, PCT 17 ng/ml). Il controllo TC *total body* (**Figura 1**) evidenziava nuovi addensamenti flogistici bilaterali associati a versamento pleurico, ed evoluzione cavitaria del noto addensamento polmonare basale sinistro. Erano inoltre presenti epato-splenomegalia, edema periportale, plurime linfadenomegalie mesenteriche confluenti, associate ad iperemia diffusa, e congestione dei mesi e versamento in scavo pelvico. Nel sospetto di micobatteriosi atipica disseminata, veniva avviata terapia anti-micobatterica per os con azitromicina, etambutolo e rifabutina, e si modificava la TARV introducendo Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil Fumarato con Dolutegravir per il rischio di interazioni farmacologiche. L'agobiopsia di un linfonodo mesenterico dimostrava una linfadenite istiocito-granulomatosa da bacilli alcool-acido resistenti; vista la negatività della PCR per la regione genomica specifica per *Mycobacterium hominis* e la positività per il gene micobatterico hsp65, veniva confermata la diagnosi di micobatteriosi atipica.

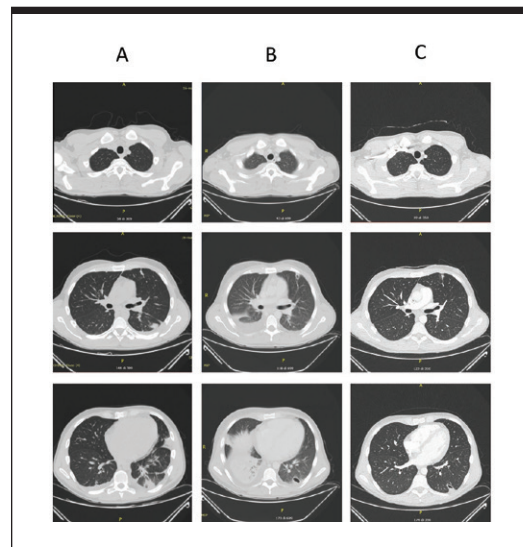


Figura 1. Confronto tra le immagini TC eseguite all'ingresso (A), al giorno +20 (B) e al giorno +42 (C)

Le colture per micobatteri su BAL, feci, urine e sangue risultavano negative. Dopo circa 15 giorni, a causa del persistere della febbre e delle algie addominali, la terapia antimicobatterica veniva passata per via endovenosa con l'aggiunta di amikacina. Inoltre, vista la presenza di criteri di sindrome infiammatoria da immuno-ricostituzione (IRIS) associata a micobatteriosi atipica (a 20 giorni dall'avvio della TARV i linfociti CD4+ erano passati da 22cell/mmc - 6% a 120 cell/mmc - 32%), veniva avviata terapia steroidea. Si assisteva ad un rapido miglioramento clinico, laboratoristico e radiologico, che permetteva la dimissione con l'indicazione alla prosecuzione della terapia antibiotica per os. Dopo una settimana, il paziente veniva nuovamente ricoverato per la ripresa della sintomatologia febbrile e delle algie addominali, associate a diarrea con emissione di feci con frammenti indigeriti di cibo. Parallelamente si assisteva, in tomografia assiale computerizzata, ad un incremento delle note linfadenomegalie e della flogosi mesenterica. Nonostante il paziente riferisse un'ottima aderenza, si rilevava inoltre la perdita della risposta virologica al trattamento antiretrovirale, con un rebound della replicazione virale ed una elevazione di HIV RNA plasmatico sino a 716000 cp/ml, dopo che nelle prime settimane di terapia si era assistito ad una riduzione iniziale da 3630000 a 21600 cp/ml (**Tabella 1**).

Giorno	GB (cell/mmc)	N (cell/mmc)	L (cell/mmc)	PCR (mg/dl)	PCT (ng/ml)	Ferritina (ng/ml)	CD4+ (cell/mmc)	CD4+ (%)	HIV-RNA (cp/ml)
0	5280	4500	410	1.1	-	-	22	6	3,63 x 10 ⁶
+7	4560	3590	350	5	0,12	-	-	-	-
+20	13190	11740	540	19	17	6863	120	32	2,16 x 10 ⁴
+42	5950	5160	450	0.3	0,14	1748	-	-	7,16 x 10 ⁵
+53	5600	4560	410	4.8	0,11	-	-	-	-
+70	6500	5450	370	2.5	-	-	-	-	-

Tabella 1. Parametri clinici e di laboratorio rilevati nella coorte esaminata.

GB: globuli bianchi; **N:** leucociti neutrofili; **L:** linfociti; **PCR:** proteina C reattiva; **PCT:** procalcitonina; **Giorno 0:** giorno dell'inizio della TARV; **Giorno +7:** primo ricovero ospedaliero; **Giorno +20:** peggioramento clinico in corso di terapia antimicobatterica per os e avvio di steroide e terapia antimicobatterica ev; **Giorno +42:** dimissione al domicilio; **Giorno +53:** secondo ricovero ospedaliero; **Giorno +70:** dimissione e prosecuzione terapia ev in day-hospital.

Il dosaggio dei livelli plasmatici di farmaci antiretrovirali mostrava concentrazioni inferiori all'atteso. Ad un prelievo eseguito 12 ore dopo l'ultima assunzione, i livelli di tenofovir e dolutegravir risultavano rispettivamente pari a 27 e 877 ng/ml, corrispondenti a C_{min} (24h) previste di 16 e 484 ng/ml. Se i valori di tenofovir risultavano francamente al di sotto dell'abituale range terapeutico (v.n. 50,0 – 180,0 ng/ml), anche i livelli di dolutegravir, pur risultando apparentemente al di sopra dei target terapeutici suggeriti (100 o 300 ng/ml), apparivano inferiori alle concentrazioni normalmente misurate negli studi di popolazione (generalmente comprese tra 800 e 1500 ng/ml). Tutto ciò suggeriva la possibilità di un malassorbimento intestinale, causa di concentrazioni plasmatiche di farmaco erratiche, favorevoli al fallimento della terapia. Contestualmente un nuovo test di resistenza mostrava la comparsa della mutazione di resistenza M184V sul gene RT e nessuna mutazione associata a farmaco resistenza sul gene INI.

Gli esami endoscopici risultavano nella norma, così come le biopsie gastriche. L'esame istologico del colon evidenziava un infiltrato infiammatorio cronico nella lamina propria (Ziehl-Neelsen negativa). Gli accertamenti laboratoristici finalizzati all'esclusione della malattia celiaca hanno dato esito negativo (IgG anti transglutaminasi 2,2 CU – Negativo < 20 CU; IgA anti transglutaminasi 2 CU – Negativo < 20 CU).

La terapia antimicobatterica a 4 farmaci veniva riportata alla via endovenosa, e alla luce del riscontro di franco fallimento virologico e degli indizi a favore di un malassorbimento dei farmaci antiretrovirali, la TARV veniva modificata, proseguendo Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil Fumarato, aumentando

il dosaggio di Dolutegravir a 100 mg al giorno (50 mg x 2) ed introducendo Darunavir/Ritonavir a dosaggio incrementato (600/100 mg per 2 volte al giorno).

Attualmente il paziente sta proseguendo il terzo mese di terapia antibiotica endovenosa in regime di day-hospital con beneficio.

Discussione

Abbiamo presentato il caso di un paziente affetto da infezione da HIV, *AIDS presenter* per micobatteriosi atipica disseminata (polmonare e linfonodale), che ha sviluppato IRIS in seguito all'avvio della TARV e non responsivo alla terapia antibiotica e antiretrovirale a causa di un malassorbimento intestinale che ha reso necessaria la prosecuzione della terapia antimicobatterica per via endovenosa e del potenziamento della TARV.

Le principali cause del fallimento alla terapia antimicobatterica e antiretrovirale riguardano la scarsa compliance al trattamento e la resistenza del patogeno alla terapia somministrata.

Nel nostro caso, il paziente mostrava una corretta e costante assunzione della terapia indicata. Non è stato invece possibile eseguire un test di suscettibilità antibiotica in assenza di un isolamento colturale del micobatterio, anche se possiamo desumere la sensibilità alla terapia impiegata visto il miglioramento ottenuto dalla somministrazione endovenosa della stessa terapia. Per quanto concerne HIV, l'iniziale test di resistenza evidenziava un virus "wild type", sensibile a tutte le classi di farmaci antiretrovirali esaminate.

Il malassorbimento intestinale dei farmaci antitubercolari può rappresentare una rara causa di fallimento

al trattamento somministrato per via orale (1). Tale condizione può verificarsi per differenti cause, sia internistiche (per es: malattia celiaca, insufficienza pancreatica esocrina, acloridria, insufficienza epatica, ipoalbuminemia) che prettamente infettivologiche. Per esempio, è stato evidenziato che la patologia tubercolare stessa, indipendentemente dalla localizzazione intestinale, possa portare ad un malassorbimento dei farmaci antitubercolari (1).

Pur non essendo chiaro il meccanismo sottostante, è noto fin dagli anni '90 che la concomitante infezione da HIV rappresenti il fattore di rischio principale per questa condizione (1, 2). In un lavoro pubblicato su CID nel 2004, Gurumurthy et al. hanno dimostrato una significativa riduzione nell'assorbimento intestinale di isoniazide e rifampicina in soggetti con infezione da HIV, con o senza diarrea ($P<0.05$) (3).

Indubbiamente la coesistenza di patologie internistiche determinanti malassorbimento dovrebbe essere esclusa nell'ambito del work-out diagnostico: in particolare è nota una relazione tra tubercolosi e malattia celiaca per l'esistenza di medesimi fattori genetici predisponenti (4), e una nuova diagnosi di

malattia celiaca è stata la causa di malassorbimento di farmaci antitubercolari in alcuni case reports (5). Nel nostro caso gli accertamenti laboratoristici finalizzati all'esclusione della malattia celiaca hanno dato esito negativo.

Infine, la localizzazione intestinale di malattia micobatterica potrebbe direttamente causare malassorbimento, in particolare per la tipica infiltrazione macrofagica della lamina propria che ne consegue. Tale aspetto istopatologico è sovrapponibile a quello riscontrato nella malattia di Whipple, clinicamente caratterizzata da diarrea cronica, malassorbimento e calo ponderale, con cui va posta in diagnosi differenziale (6).

Il nostro paziente presentava una infiltrazione infiammatoria cronica a livello della lamina propria del colon, non unicamente macrofagica.

Questo caso evidenzia la necessità di mantenere un elevato livello di sospetto per malassorbimento nei casi di infezione micobatterica con apparente fallimento terapeutico, che potrebbe essere correlato anche alla patologia micobatterica stessa, specie in pazienti con infezione da HIV, o alle più comuni cause internistiche di malassorbimento. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Bento J, Duarte R, Céu Brito M, et al. Malabsorption of antimycobacterial drugs as a cause of treatment failure in tuberculosis. *BMJ Case Rep*, 2010; bcr1220092554.
2. Peloquin CA, MacPhee AA, Berning SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. *N Engl J Med* 1993; 329: 1122-3.
3. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, et al. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2004; 38: 280-3.
4. Williams AJ, Asquith P, Stableforth DE. Susceptibility to tuberculosis in patients with coeliac disease. *Tubercle*, 1988; 69: 267-74.
5. Shetty A, McKendrick M. TB and coeliac disease. *J Infect*, 2004; 48: 109-11.
6. Dray X, Vahedi K, Delcey V, et al. *Mycobacterium avium* duodenal infection mimicking Whipple's disease in a patient with AIDS. *Endoscopy*, 2007; 39 Suppl 1: E296-7.