

# L'Emilia Romagna dopo l'ICAR 2014

Ferrara 18 Giugno 2014

*Un late presenter.... molto late*

***D.ssa Caterina Valdatta  
UO Malattie Infettive  
Ospedale G. da Saliceto  
Piacenza***

- Una delle problematiche più critiche che l'infettivologo si trova ad affrontare in piena era HAART è il paziente AIDS-presenter con severa immunodepressione, per l'elevato rischio di mortalità e di morbilità secondarie non solo alle infezioni opportunistiche maggiori ma anche alla ricostituzione immunitaria
- Viene quindi presentato il caso di un paziente giunto alla nostra osservazione con quadro di AIDS conclamato e conta dei linfociti CD4 inferiore a 10 cell/mmc

- Sesso maschile
- Salumiere
- 43 anni all'esordio (d.n. 1968)
- Epidemiologia: omosex
- Anamnesi patologica remota silente
- Febbricola in progressivo peggioramento da Agosto 2011
- Lesioni cutanee e mucose in progressione (biopsia cutanea pre ricovero: sarcoma di Kaposi)

- 25/11/2011: ricovero in degenza per febbre con picchi > 39°C
- Sierologia per HIV positiva: *HIV RNA 225365 copie/ml, linfociti CD4 4/mmc*
- Negative le sierologie per HBV, HCV, Lue
- Acquisita istologia biopsia cutanea si programma staging: localizzazione orofaringea e polmonare con multiple lesioni nodulari soprattutto ai campi superiori

Paziente:  
Data nascita:  
Età: 43

Provenienza

Esterno  
P

Data prelievo: 17/11/2011  
Data accettazione: 18/11/2011  
Data refertazione: 24/11/2011

DOTT. DONELLI

**INDICAZIONE SUL CAMPIONE:**

Neoformazione cute dorso

**REPERTO MACROSCOPICO:**

Lembo cutaneo-sottocutaneo di cm 4,2 x 1,9 presentante centralmente neoformazione nodulare rilevata pigmentata di cm 1,3. 4 sezioni trasversali (2 blocchetti).

1c/AZ

**REPERTO MICROSCOPICO:**

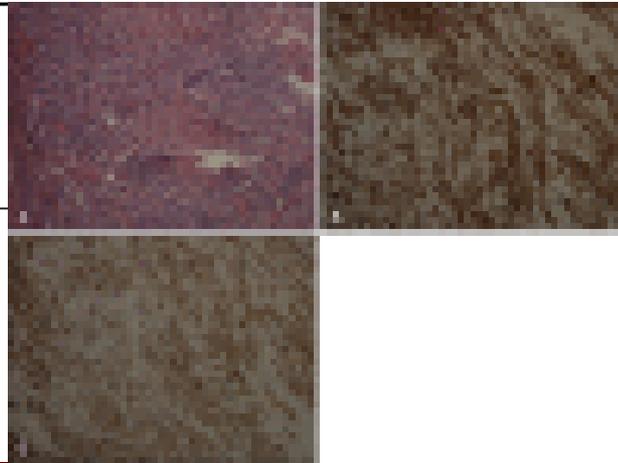
La reazione immunohistochimica per HHV8 è risultata intensamente positiva sia sulle cellule endoteliali che in quelle fusate della lesione.

**DIAGNOSI:**

Sarcoma di Kaposi.

SNOMED:  
T-01000 M-91403

0 ///



- Stante la severissima immunodepressione è stata precocemente avviata HAART con **FTC/TDF + DRV 800mg/rtv 100mg**
- Terapia ex iuvantibus anti MAC
- In cooperazione con gli oncologi del nostro Ospedale, in relazione all'aggressività della patologia neoplastica (comparsa di nuove lesioni durante la degenza), è stata avviata chemioterapia con taxolo
- Dimesso il 24/12

- Dopo la dimissione ha proseguito terapia anti MAC e ha eseguito ulteriori 4 cicli di taxolo con discreto benessere
- 24/01/2012 ricovero in degenza per febbre e coliche renali recidivanti
- HIV RNA < 37 copie, linfociti CD4 7 cell/mmc
- La viremia di HIV rimarrà sempre negativa fino ad oggi
- A fronte persistenza febbrile malgrado quadruplica terapia antimicobatterica (emocoltura 14/12 positiva per *M. avium complex*) si associa terapia steroidea (prednisone 25 mg) con rapido sfebbramento.

- Si decide di eseguire VI° ciclo terapia con taxolo
- Dimesso in data 06/02/12
- 07/03/12 nuovo ricovero per febbre, disuria, addominalgie
- A fronte di scarsa risposta immunologica (CD4 38) si intensifica HAART, associando raltegravir (sostituito TDF/FTC con ABC/3TC per le problematiche renali in paziente HLA B5701 negativo e con ceppo R4)

- Una TC addome evidenzia riduzione volumetrica delle linfadenopatie precedentemente descritte (effetto chemio o anti MAC?)
- SK cutaneo e mucoso in regressione
- Il paziente si sfebbra forse anche per merito della terapia antibiotica somministrata (piperacillina/tazobactam) e viene dimesso il 12/04 in terapia antiretrovirale, anti MAC, anti CMV (CMV DNA positivo a basso titolo) associate a steroidi

- Il 27/04/12 nuovo ricovero in degenza per febbre con picchi oltre i 40°C
- Condizioni molto gravi, eseguite molteplici indagini comprensive di BOM e aspirato linfonodale nel sospetto di patologia linfomatosa (>LDH, ripresa febbrile a ogni tentativo di decalage steroideo, malgrado polichemioterapia antimicrobica in atto con HAART, anti MAC, anti CMV, antimicotica)

- Il quadro è stato ulteriormente complicato da severa colite da *Clostridium difficile* che ha richiesto metronidazolo ev + vancomicina endorettale
- Tale problema si è prolungato per lungo tempo anche dopo la dimissione, con stabile negativizzazione e completa normalizzazione dell'alvo solo a Ottobre 2012 (multipli trattamento con metronidazolo e vancomicina per os, per circa sei mesi)

- Dopo 3 mesi intensificazione CD4 22 cell/mmc, pari al 3.6%, per cui è stato sospeso raltegravir
- Dimesso dopo 35 giorni in trattamento antiretrovirale, anti MAC senza steroide
- Successivamente monitorato in DH: problematiche correlate alle frequenti recidive da Cl. difficile ma non più febbre elevata e iniziale miglioramento clinico
- TC 09/12: netto miglioramento del quadro polmonare ma incremento linfadenopatie addominali

- A 12/12 CD4 217-12%: si decide di passare a profilassi secondaria con rifabutina e allungare i tempi di follow-up
- 02/13 colica renale e biliare trattata con idratazione, sintomatici, ac desorsidessocolico e ciprofloxacina (si segnala che il paziente aveva sospeso autonomamente rifabutina e cotrimossazolo)
- Di seguito febbre persistente con eco/TC addome caratterizzata da netto incremento delle linfadenopatie addominali che presentano aspetto necrotico e colliquato con tendenza alla confluenza

- Per la persistenza febbrile veniva ricoverato in degenza il 15/02/2013 dove la reintroduzione di quadruplica terapia anti MAC associata a steroide comportava stabile apiressia
- Alla dimissione (07/03/13) afferiva in DH dove ogni tentativo di decalage steroideo comportava ripresa febbre.
- Colturale di aspirato (purulento) da linfonodo addominale: positivo per Mycobacterium Avium Complex

- La terapia anti-MAC associata alla terapia steroidea (prednisone 25 mg in lento e progressivo decalage) comportava stabile apiressia, abbattimento della PCR, miglioramento soggettivo
- A dicembre 2013: sospensione steroide (stava assumendo 2 mg a giorni alterni) con proseguimento terapia anti MAC

- Successivamente non ulteriori episodi febbrili, controlli ecografici con progressiva riduzione delle linfadenopatie
- Alla visita del 30/05/2014: CD4 316, ottime condizioni generali, completato più di un anno di terapia anti MAC, si passa a profilassi secondaria

# RIFLESSIONI.....(1)

*In condizioni di estrema immunodepressione, anche in presenza di malattia neoplastica aggressiva (SK) è stato corretto avviare precocemente chemioterapia?*

# Sarcoma di Kaposi.....

**Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi Sarcoma.**

*Cancer Lett.* 2011 Jun 28;305(2):150-62. doi: 10.1016/j.canlet.2011.02.006.

Uldrick TS, Whitby D.

**Paclitaxel Formulations: Challenges and Novel Delivery Options**

*Curr Drug Deliv.* 2014 Jun 9.

Nehate C, Jain S, Saneja A, Khare V, Alam N, Dubey R, Gupta PN.

**Treatment of Disseminated Classic Type of Kaposi's Sarcoma with Paclitaxel.**

*Ann. Dermatol.* 2011 Nov;23(4):504-7. doi:

10.5021/ad.2011.23.4.504.

Kim SY, Kim DH, Lee HJ, Seo JY, Lee JH, Lee Y.

**Pilot study evaluating the interaction between paclitaxel and protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma: an eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) and AIDS Malignancy Consortium (AMC) trial.**

Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, Rudek MA, Dezube BJ, Krown SE, Sparano JA.

*Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 Oct;68(4):827-33. doi: 10.1007/s00280-010-1509-4. Epub 2011 Jan 5.

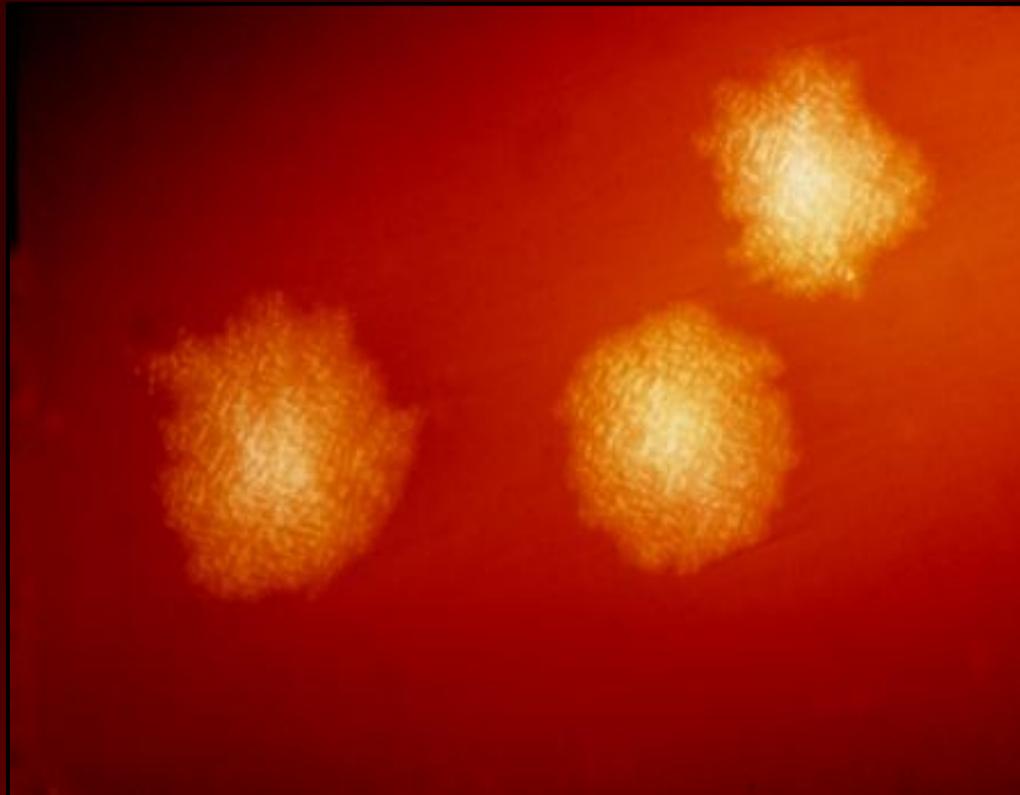
Opzioni terapeutiche per il controllo locale della malattia comprendono radioterapia, terapia topica, crioterapia o terapia intralesionale, ma il loro uso è stato ampiamente rimpiazzato dalla HAART.

La terapia sistemica rimane indicata per la malattia di grosse dimensioni, rapidamente progressiva, sintomatica o che pone il paziente in pericolo di vita

Tuttavia, anche se KS può essere causa di significativa morbidità, solitamente i pazienti non muoiono a causa del KS, è pertanto necessario bilanciare sempre rischi/benefici.

# RIFLESSIONI.....(2)

*In questi soggetti l'infezione da Clostridium difficile può rappresentare una complicazione grave e di difficile trattamento*



# ***Clostridium difficile e HIV...***

**Clostridium difficile in a HIV-Infected Cohort: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes**

*AIDS. 2013 November 13; 27(17): . doi:10.1097/01.aids.0000432450.37863.e9.*

**Charles F. Haines<sup>a</sup>, Richard D. Moore<sup>a</sup>, John G. Bartletta, Cynthia L. Sears<sup>a</sup>, Sara E. Cosgrove<sup>a</sup>, Karen Carroll<sup>b</sup>, and Kelly A. Gebo<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Department of Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

<sup>b</sup>Department of Pathology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

**Enteric Pathogens in HIV/AIDS from a Tertiary Care Hospital**

*Indian J Community Med 2009 Jul;34(3):237-42. doi: 10.4103/0970-0218.55291.*

Beena Uppal, Bineeta Kashyap, and Preena Bhalla

**Clostridium difficile infection in patients with HIV/AIDS**

*Curr HIV/AIDS Rep. 2013 Sep;10(3):273-82. doi: 10.1007/s11904-013-0162-z..*

Collini PJ, Kuijper E, Dockrell DH.

**Prevalence of opportunistic intestinal parasitic infections among HIV-infected patients with low CD4 cells counts in France in the combination antiretroviral therapy era.**

*Int J Infect Dis. 2012 Sep;16(9):e677-9. doi: 10.1016/j.ijid.2012.05.1022. Epub 2012 Jul 6.*

Pavie J, Menotti J, Porcher R, Donay JL, Gallien S, Sarfati C, Derouin F, Molina JM.

L'avanzata compromissione dell'immunità cellulo-mediata, definita da una conta dei CD4  $\leq 50$  cells/mm<sup>3</sup>, è un importante fattore di rischio per CDI, indipendente da quelli tradizionali.

Tra I fattori di rischio "classici" ricordiamo:

- esposizione ad antibiotici (fluorochinoloni, macrolidi, cefalosporine...)
- esposizione ad inibitori della pompa protonica
- ospedalizzazione....

# RIFLESSIONI.....(3)

*Nel nostro caso l'intensificazione della HAART con l'aggiunta di raltegravir a viremia stabilmente soppressa non ha comportato miglioramenti immunologici significativi*

# Raltegravir e immunoricostruzione...

**Early but limited effects of raltegravir intensification on CD4 T cell reconstitution in HIV-infected patients with an immunodiscordant response to antiretroviral therapy.**

*J Antimicrob Chemother.* 2013 Oct;68(10):2358-62.

Negredo E. et al.

**Raltegravir intensification shows differing effects on CD8 and CD4 T cells in HIV-infected HAART-suppressed individuals with poor CD4 T-cell recovery.**

*AIDS.* 2012 Nov 28;26(18):2285-93.

**Treatment intensification with raltegravir in subjects with sustained HIV-1 viraemia suppression: a randomized 48-week study.**

*Antivir Ther.* 2012;17(2):355-64.

Llibre JM<sup>et</sup> al.

**Effect of raltegravir intensification on HIV proviral DNA in the blood and gut mucosa of men on long-term therapy: a randomized controlled trial.**

*AIDS.* 2012 Jan 14;26(2):167-74.

Cheghe D et al.

**A pilot study to assess inflammatory biomarker changes when raltegravir is added to a virologically suppressive HAART regimen in HIV-1-infected patients with limited immunological responses.**

*Antivir Ther.* 2012;17(7):1301-9. doi: 10.3851/IMP2350.

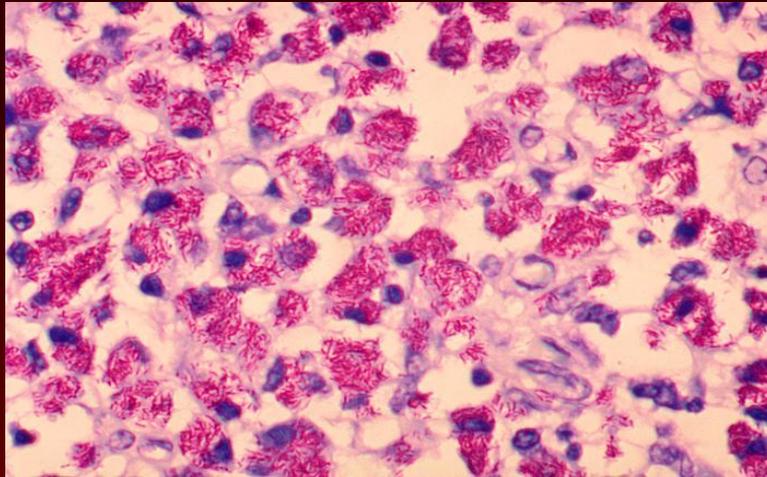
Lichtenstein KA et al.

Nei pazienti immunodiscordanti raltegravir incide poco sulle dinamiche virologiche, inducendo un rapido ma limitato incremento dei linfociti T CD4, indicando che la residua replicazione virale non è la principale causa dello scarso recupero immunologico in questi pazienti.

L'intensificazione con 48 settimane di raltegravir non è risultata efficace a contrastare il deficit di CD4 e le sue caratteristiche associate, cioè l'iperattivazione e la morte cellulare. Tuttavia, raltegravir ha portato alla riduzione dell'espressione di CD38 sui linfociti T CD8, suggerendo un potenziale ruolo positivo nell'iperattivazione dei CD8 legata alle co-morbidità HIV-associate.

# RIFLESSIONI.....(4)

*L'infezione da micobatteri si conferma frequente causa di IRIS: l'episodio avvenuto 15 mesi dopo l'esordio clinico, a CD4 in risalita, ha richiesto 6 mesi di trattamento steroideo prima di raggiungere la fase di "quiescent disease"*



# MAC e IRIS....

**The immunopathogenesis of the HIV tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome.**

*Eur J Immunol.* 2013 Aug;43(8):1995-2002. doi: 10.1002/eji.201343632.

Lai RP et al.

**Role of IL-6 in Mycobacterium avium--associated immune reconstitution inflammatory syndrome.**

*J Immunol.* 2014 Jan 15;192(2):676-82.

Barber DL et al.

**Mycobacterium avium complex immune reconstitution inflammatory syndrome: long term outcomes.**

*J Transl Med.* 2007 Oct 15;5:50.

Riddell J et al

**Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy.**

*Lancet Infect Dis.* 2004 Sep;4(9):557-65.

Karakousis PC et al.

**Mycobacterium avium-complex pericarditis: a case of unmasking immune reconstitution inflammatory syndrome.**

*Int J STD AIDS.* 2014 Feb;25(2):148-51.

Babu TM et al.

**Mycobacterium-avium-intracellulare complex immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV/AIDS presenting as osteomyelitis.**

*AIDS Read.* 2008 Oct;18(10):515-8.

Kahlon SS et al.

- I quattro principali fattori associati ad un aumento del rischio di IRIS sono
- 1) bassi livelli di CD4 basali
  - 2) soddisfacente risposta virologica
  - 3) Aumentato burden antigenico dell'OI
  - 4) Precoce avvio di ART dopo la diagnosi di OI.

La IRIS può comparire anche senza un apprezzabile aumento della conta dei CD4. Alcuni studi di coorte hanno mostrato come la IRIS può essere associata all'aumento della percentuale di CD4 o del rapporto CD4/CD8

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE.....**



E grazie al Dr Alessandro Ruggieri che  
ha gestito personalmente il caso e  
contribuito significativamente alla  
presentazione....

