

Epatite autoimmune in paziente con infezione da HIV: descrizione di un caso clinico.

Autoimmune hepatitis in a patient with HIV infection: a case report

Marcello Trizzino¹, Giovanni Mazzola¹, Pietro Colletti¹, Daniela Cabibi², Antonio Cascio¹

¹ Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" Palermo, Unità Operativa di Malattie Infettive

² Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" Palermo, Anatomia Patologica

Riassunto

L'ipertransaminasemia nei pazienti con infezione da HIV è più comunemente riconducibile a cause virali, infezioni opportunistiche, steatosi epatica o danno indotto dai farmaci. L'epatite autoimmune (AIH) è riportata in letteratura come evento alquanto raro in questa tipologia di pazienti. L'AIH è caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi circolanti, aumento delle gammaglobuline, risposta alla terapia steroidea e da un punto di vista istologico dalla presenza di epatite da interfaccia, infiltrato infiammatorio prevalentemente linfomonocitario e formazione di rosette. La terapia immunosoppressiva appare sicura nei pazienti HIV con AIH. Il nostro caso clinico riguarda un uomo africano di 41 anni, con infezione da HIV nota da diversi anni in terapia antiretrovirale, che clinicamente si presenta con un quadro di dolore addominale, astenia e ipertransaminasemia.

Abstract

Hypertransaminasemia in HIV-infected patients is most commonly due to viral causes, opportunistic infections, fatty liver disease or drug-induced damage.

Autoimmune hepatitis (AIH) is reported in the literature as a rare event in HIV patient. AIH is characterized by the presence of circulating autoantibodies, increase in gamma globulin, response to steroid therapy and, from a histological point of view, the presence of interface hepatitis, lymphoplasmacytic infiltrate and rosette formation.

Immunosuppressive therapy appears to be safe in HIV patients with AIH.

Here we present a case of a 41-years-old African man with HIV infection on antiretroviral therapy, who clinically presents with a picture of abdominal pain, asthenia and hypertransaminasemia.

Autore per la corrispondenza:

Marcello Trizzino
Via del vespro, 129
90127 palermo

marcellotrizzino@hotmail.it

Keywords:

HIV; autoimmune hepatitis; AIH; liver injury.

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2019; 4(4):88-90

DOI: 10.19198/JHA31486

Introduzione

I pazienti con infezione da HIV possono andare incontro ad incremento degli indici di citolisi epatica e di colestasi per diverse cause. La diagnosi differenziale comprende varie condizioni, tra cui le epatiti da virus maggiori e minori, le infezioni opportunistiche, la steatosi epatica alcolica e non alcolica, e cause meno frequenti come ad esempio la colangite primitiva e le colangiopatie AIDS correlate, o la tossicità indotta da farmaci (Drug-induced Liver Injury, DILI) (1).

Molto più raramente l'epatite autoimmune (AIH) rappresenta la causa di alterazione della funzionalità epatica nei pazienti con infezione da HIV (2).

In letteratura i casi riportati di epatite autoimmune in pazienti con infezione da HIV sono limitati; malgrado la bassa incidenza di questa malattia, il suo riscontro ha delle implicazioni terapeutiche e prognostiche importanti in questa *special population*.

Riassunto del caso clinico

Il Case Report è relativo ad un paziente di 41 anni di nazionalità ghanese con infezione da HIV nota dal 2013, seguito presso l'Ambulatorio di Malattie Infettive del Policlinico Universitario "Paolo Giaccone" di Palermo. Al momento della diagnosi di HIV presentava una conta CD4+ pari a 378 cell/μL, ed una carica virale HIV di 88.700 copie/mL.

Il test di resistenza genotipico al baseline mostrava un virus *wild type*. Contestualmente alla diagnosi veniva iniziata terapia antiretrovirale con atazanavir/ritonavir (ATV/r) + tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (TDF/FTC).

Nel corso del Maggio 2018 veniva modificata la terapia antiretrovirale sospendendo atazanavir ed iniziando darunavir/cobicistat (switch legato al sub-ittero sclerale indotto dall'atazanavir). Il paziente nel corso degli anni ha sempre praticato la terapia antiretrovirale con buona aderenza,

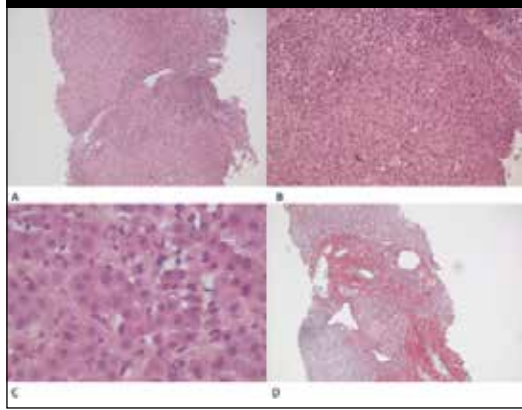


Figura 1.

A-B: Epatite a severa attività necrotico-infiammatoria peri-portale ed intra-lobulare, epatite da interfaccia con presenza di infiltrato linfoplasmacellulare (ematossilina-eosina; a: 100x, b: 200x);

C: rosette di epatociti (ematossilina-eosina 630x);

D: fibrosi portale e peri-portale (Sirius red 100x)

effettuando regolarmente i controlli ambulatoriali. Nel mese di febbraio 2019 mostrava una viremia non rilevabile per HIV ed una conta CD4+ pari a 642 cell/ μ L (CD4/CD8 ratio 1.1). Nel mese di marzo 2019 il paziente accedeva in Pronto Soccorso per ittero, dolori addominali, nausea, vomito e astenia intensa. Agli esami ematochimici effettuati si evidenziava un incremento delle transaminasi con AST 2748 U/L, ALT 2152 U/L, bilirubina totale 24.71 mg/dL (con bilirubina diretta 22.25 mg/dL), fosfatasi alcalina 202 U/L, γ -GT 114 U/L, INR 1.41. Le gamma-globuline erano incrementate con valore pari a 18 g/L. Nel sospetto di epatite acuta il paziente veniva ricoverato presso la nostra Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive. Durante il ricovero veniva eseguita una ecografia epatica che evidenziava un fegato a ecostruttura omogenea, lievemente aumentato di volume, con normale aspetto di colecisti e vie biliari; i marcatori sierologici per i virus epatotropi maggiori mostravano una positività per IgG HAV, le IgM per HAV erano negative, i marcatori per HBV mostravano HBsAg negativo, anti HBs IgG 21 mIU/mL, IgG anti HBc positive, IgM anti HBc negative, e la sierologia per HCV era negativa. Veniva eseguito un approfondimento sierologico per i virus epatotropi minori, con CMV IgM negative e IgG positive, EBV IgM VCA negative, IgG VCA positive. La carica virale per HIV-RNA risultava essere non

rilevabile, venivano eseguite anche le cariche virali per HBV, HCV ed HEV, risultate tutte negative. I marcatori per autoimmunità risultavano negativi (ANA, p-ANCA, c-ANCA, AMA, ASMA, LKM, anti F-ACTINA, AMA.M2, M2-3E, GP210, PML, SP100, LKM-1, LC-1, SLA/LP, Ro-52), così come il dosaggio dell'alfa 1 antitripsina (186 mg/dL) e malattie da accumulo. Dopo acquisizione del consenso informato da parte del paziente veniva eseguita biopsia epatica. L'esame istologico mostrava un frustolo di parenchima epatico sede di "epatite a severa attività necrotico-infiammatoria peri-portale ed intra-lobulare, epatite da interfaccia con presenza di infiltrato linfoplasmacellulare (**Figura 1A-B**), presenza di rosette di epatociti (**Figura 1C**), fibrosi portale e peri-portale (**Figura 1D**)".

Nel sospetto clinico e istologico di una patologia autoimmune con Score 14, in accordo con il sistema di score introdotto dallo IAHG (International Autoimmune Hepatitis Group) (3), veniva iniziata terapia con prednisone 50 mg/die con monitoraggio giornaliero degli esami di funzionalità epatica. Dopo l'inizio della terapia steroidea, il paziente mostrava un miglioramento del quadro clinico generale con netta e progressiva riduzione della bilirubina e delle transaminasi (**Figura 2**). Il paziente veniva pertanto dimesso in buone condizioni cliniche al proprio domicilio, con il programma di effettuare i controlli ambulatoriali. Alla dimissione gli esami di funzionalità epatica evidenziavano AST 109 U/L, ALT 237 U/L, bilirubina totale 5,19 mg/dL. A maggio veniva sospesa la terapia steroidea dopo adeguato tapering, per una rivalutazione del sospetto diagnostico.

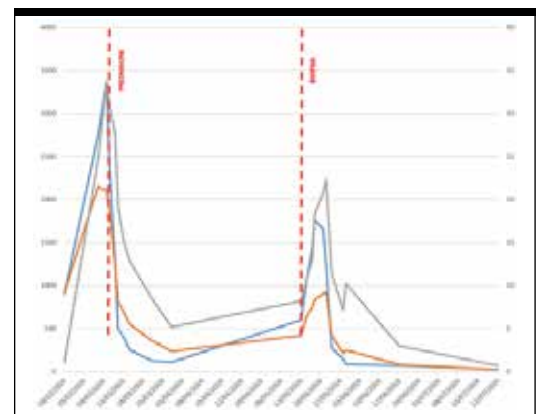


Figura 2. Andamento delle transaminasi epatiche del paziente.

Dopo attento monitoraggio laboratoristico, dopo 20 giorni dalla sospensione della terapia steroidea si assisteva ad un nuovo incremento delle transaminasi epatiche, con AST 1071 U/L. ALT 643 U/L, bilirubina totale 10,76 mg/dL. Venivano anche ripetuti gli esami di autoimmunità, con comparsa di un titolo ANA positivo 1:160 fine speckled + fuso mitotico. Pertanto, veniva reintrodotta terapia steroidea con prednisone 50 mg/die. Dopo 8 settimane dalla reintroduzione dello steroide è stata ottenuta una progressiva riduzione delle transaminasi e della bilirubina fino a normalizzazione (AST 23 U/L, ALT 25 U/L, Bilirubina totale 0.71 mg/dL) (figura 2), con regressione completa del quadro clinico.

La ripresa di malattia alla sospensione della terapia steroidea e la successiva normalizzazione dei parametri con la reintroduzione del cortisone, insieme all'istologia compatibile e alla comparsa degli auto-anticorpi ANA positivi, consentiva di porre diagnosi certa di epatite autoimmune, con uno score AIH > 17.

Discussione

Il case report risulta di interesse perché l'AIH rappresenta una causa estremamente rara di ipertransaminasemia nei pazienti con infezione da HIV.

L'epatite autoimmune si caratterizza per la presenza di linfociti CD4+ e CD8+ reattivi verso il self, in particolare dei sottotipi Th17 e con livelli elevati di IL-17. Il meccanismo per cui i pazienti con infezione da HIV sviluppano così raramente un'AIH non è del tutto compreso, e diverse teorie sono chiamate in causa. Le malattie autoimmunitarie come LES, sindrome anti-fosfolipidi, vasculiti, trombocitopenia autoimmune, polimiositi, colangite biliare primitiva possono riscontrarsi frequentemente in pazienti

HIV positivi, contrariamente all'AIH. Uno studio recente condotto da Viro et al. sulla prevalenza di malattie autoimmuni nei pazienti HIV+ ha evidenziato un solo caso di epatite autoimmune in più di 5000 pazienti (6). Il danno diretto del virus, il mimetismo molecolare, la deregulation delle cellule B e T, la formazione di complessi immuni e di auto-anticorpi possono essere il trigger del danno auto-indotto.

Esistono due forme cliniche di AIH, denominate tipo 1 e tipo 2. L'AIH di tipo 1 si riferisce alla forma classica che viene diagnosticata nell'età adulta ed è caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-actina e anti-ANA. L'AIH di tipo 2 è caratterizzato dalla presenza di anticorpi anti-LKM (microsoma renale-epatico) e si presenta soprattutto nei bambini. In letteratura sono riportati case reports di AIH relativi a 35 pazienti HIV+ con diagnosi di AIH (2). La diagnosi viene posta sia attraverso criteri clinici e laboratoristici, sia per esclusione di altre cause. La terapia dell'AIH nei pazienti con infezione da HIV non differisce da quella dei soggetti immunocompetenti, per cui la terapia è costituita da steroidi (prednisone 0.5-1 mg/kg/die), e azatioprina (1-2 mg/kg/die), mantenendo la terapia antiretrovirale efficace (7). La terapia immunosoppressiva si è dimostrata sicura ed efficace nei pazienti con infezione da HIV e AIH.

In conclusione, questo caso clinico dimostra la necessità di considerare nella diagnostica differenziale dell'ipertransaminasemia nei pazienti HIV positivi la possibilità di una AIH. L'importanza di tale diagnosi è correlata alla severità di questa malattia acuta di fegato causata da aggressione autoimmune che può sfociare in insufficienza epatica severa a volte letale. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Cai J, Osikowicz M, Sebastiani G. *Clinical significance of elevated liver transaminases in HIV-infected patients*. AIDS. 2019 Jul 1;33(8):1267-1282.
2. Roussel J, Pandit S, Jordan P, et al. *Autoimmune Hepatitis (AIH) in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS): A Case Report and Review of Literature*. Case Reports Hepatol. 2019; 2019: 5326428.
3. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. *International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis*. J Hepatol. 1999; 31: 929-38.
4. Crum-Cianflone N, Collins G, Medina S, et al. *Prevalence and factors associated with liver test abnormalities among human immunodeficiency virus-infected persons*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8: 183-91.
5. Iordache L, Launay O, Bouchaud O, et al. *Autoimmune diseases in HIV-infected patients: 52 cases and literature review*. Autoimmun Rev. 2014; 13: 850-7.
6. Viro E, Duclos A, Adelaide L, et al. *Autoimmune diseases and HIV infection: A cross-sectional study*. Medicine (Baltimore). 2017; 96: e5769.
7. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis*. J Hepatol. 2015; 63: 971-1004.