

Nuova diagnosi di HIV con malattia avanzata: un'occasione mancata di diagnosi, una sfida multidisciplinare.

New HIV diagnosis presenter with advanced disease: a missed opportunity of diagnosis, a multidisciplinary challenge.

Claudia Bartalucci, Laura Labate, Laura Ambra Nicolini, Giorgia Brucci, Lucia Taramasso, Antonio Di Biagio

Infectious Diseases Unit, Ospedale Policlinico San Martino-IRCCS, Genoa, Italy

Riassunto

Una donna di 41 anni proveniente dal Camerun, con nuova diagnosi di infezione da HIV è giunta alla nostra attenzione con un quadro di insufficienza respiratoria acuta con necessità di ospedalizzazione.

In seguito agli accertamenti diagnostici, è stata classificata nello stadio CDC C3 per la presenza, come eventi AIDS-definienti, di polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, candidosi esofagea, sarcoma di Kaposi cutaneo e viscerale, infezione disseminata da *Mycobacterium avium* complex, e infezione genitale da HSV2 della durata superiore a un mese. Alla diagnosi è stato riscontrato un HIV RNA di 9.6×10^4 copie/ml e $CD4+ 6/mm^3$ (0.5%), con rapporto $CD4/CD8$ pari a 0.0, quindi con uno stadio di infezione avanzata. Mentre l'incidenza delle nuove diagnosi di HIV in Italia è in continua riduzione dal 2012, si è assistito dal 2015 ad un aumento delle diagnosi di retrovirus in fase avanzata di malattia, come il caso qui presentato.

Il ritardo nella diagnosi rappresenta una successione di "opportunità mancate" che ha condotto a una complessa gestione del quadro clinico in termini di interazioni tra farmaci, politerapia e necessità di frequenti controlli medici.

Inoltre, la presentazione di uno stadio avanzato di malattia ha reso più complesso, da un punto di vista psicologico e sociale, il percorso di accettazione della diagnosi e di presa in carico, con necessità di un approccio multidisciplinare.

Abstract

*A 41-year-old woman from Cameroon with a new HIV infection came to our attention with a picture of acute respiratory failure requiring hospitalization. After diagnostic investigations, she was classified as CDC stage C3 because of the presence, as AIDS-defining events, of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, esophageal candidiasis, cutaneous and visceral Kaposi's sarcoma, disseminated mycobacterium avium complex infection, and genital HSV2 infection persisting for more than one month. She had at the diagnosis HIV RNA 9.6×10^4 copies/ml and $CD4+ 6/mm^3$ (0.5%), with $CD4/CD8$ ratio of 0.0, thus the patient presented with an advanced HIV infection.*

In Italy, there has been a continuous reduction in the incidence of new HIV diagnoses since 2012, although there has been an increase in the number of diagnoses of advanced-stage HIV infections since 2015, and this clinical case report is one of them.

The delayed diagnosis represents a succession of "missed opportunities" that has led to difficult management of the clinical picture in terms of drug interactions, polypharmacy and the need for frequent medical monitoring.

In addition, the advanced disease presentation made the pathway of acceptance of the diagnosis and the engagement with treatment more complex from a psychological and social point of view, with the need for a multidisciplinary approach in the treatment process.

Introduzione

Nel 2020, in Italia sono state registrate 1303 nuove diagnosi di infezione da HIV, con un'incidenza di 2,2 nuovi casi per 100.000 residenti (1).

Mentre l'incidenza delle nuove diagnosi di HIV è in continua riduzione dal 2012, si è assistito dal 2015 ad un aumento delle diagnosi di retrovirus in fase avanzata di malattia, ovvero con bassi valori di linfociti

CD4 o in AIDS. Nel 2020, il 41% delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV aveva un numero di CD4 inferiore a $200/mm^3$ e il 60% un numero di CD4 inferiore a $350/mm^3$ (1).

Nonostante le campagne di sensibilizzazione per promuovere l'esecuzione di test di screening, nel 2020, oltre un terzo delle persone con nuova diagnosi HIV ha eseguito il test per sospetta patologia

Autore

per la corrispondenza:

Antonio Di Biagio

Clinica Malattie Infettive, DiSSal, Università degli Studi di Genova, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS Largo R. Benzi 10, Genova, 16132, Italy

antonio.dibiagio@hsanmartino.it

Keywords:

HIV; AIDS; Late presenter; Missed Opportunities

Potenziali conflitti

di interesse: nessuno

JHA 2022; 7(2): 41-44

DOI: 10.19198/JHA31535

Figura 1. TC Torace con MdC con riscontro di addensamenti polmonari bilaterali a vetro smerigliato (Novembre 2021).



HIV o presenza di sintomi HIV correlati (37,1%) (1). Il ritardo nella diagnosi rappresenta il risultato di molte “missed opportunities”, ed è importante andare ad analizzare retrospettivamente con un approccio “look-back” le carenze dei programmi di prevenzione per poter migliorare il percorso diagnostico da proporre alla popolazione generale (2), trasformando ogni mancata opportunità di diagnosi in un'opportunità di confronto di tutti gli stakeholder coinvolti nel processo di screening.

Si definiscono *Late presenter* (LP) quelle persone che al momento della prima diagnosi di sieropositività hanno un numero di linfociti CD4 minore di 350/mm³ e/o hanno una patologia indicativa di AIDS indipendentemente dal numero di CD4.

Vengono definiti invece come *presenter with advanced HIV disease* (AHD) i pazienti che al momento della prima diagnosi di sieropositività hanno un numero di linfociti CD4 minore di 200/mm³ o hanno una patologia indicativa di AIDS (3).

Le persone con infezione da HIV avanzata rappresentano una popolazione ad alto rischio di progressione di malattia e la loro risposta immunovirologica all'inizio del trattamento può essere più lenta rispetto alle altre popolazioni di pazienti.

La gestione della nuova diagnosi in questo contesto rappresenta una sfida multidisciplinare per la presenza di possibili condizioni sottostanti, delle comorbilità e delle interazioni farmacologiche.

Particolare attenzione inoltre va impiegata nel considerare all'interno del processo di cura e di presa in carico la sfera psicologica e sociale della persona (4,5).

Caso Clinico

Il caso clinico si riferisce a una donna di 41 anni, originaria della Repubblica del Camerun, arrivata in Italia nel 2019 dopo una permanenza nel 2018 in Turchia e in Grecia presso un centro di accoglienza.

La paziente, mamma di due bambine, ha eseguito un test HIV di screening in data 11 Ottobre 2021, per l'appresa notizia di sieropositività del marito ancora residente in Africa; al momento della diagnosi si riscontrava un HIV RNA 9,6x10⁴ copie/ml e CD4+ 6/mm³ (0.5%), con rapporto CD4/CD8 di 0.0.

Veniva ricoverata il 26 Ottobre 2021 presso il Policlinico San Martino di Genova per un quadro di insufficienza respiratoria acuta con necessità di ossigenoterapia con maschera Venturi al 60% e veniva effettuata diagnosi clinico-laboratoristica compatibile con polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (**Figura 1**) per cui veniva intrapresa terapia con Trimetoprim+Sulfametoxazolo 20+100 mg/kg/die e terapia corticosteroidica con Prednisone 40 mg²/die per 5 giorni successivamente descalato a 40 mg/die per 5 giorni e a 20 mg/die per 11 giorni, con buona risposta clinica e progressivo svezzamento dall'ossigenoterapia. Durante il ricovero, la paziente presentava oltre all'importante quadro respiratorio, disfagia, diarrea e febbre. Venivano rilevate inoltre lesioni ulcerative genitali e perianali e delle macule cutanee di colore nero-viola presenti al tronco e agli arti superiori e inferiori bilateralmente.

Venivano eseguiti tra gli esami diagnostici di approfondimento del quadro clinico un'esofagogastroduodenoscopia con riscontro di candidosi esofagea e lesioni gastriche e duodenali morfologicamente compatibili con Sarcoma di Kaposi viscerale. La sierologia per Herpes virus umano 8 risultava positiva (*HHV8 latente e litico positivo*) e la diagnosi di sarcoma di Kaposi viscerale e cutaneo veniva confermata dall'esame istologico effettuato su biopsia duodenale. Veniva impostata terapia con Fluconazolo 400/die per 21 giorni per il quadro di candidosi esofagea e per il Sarcoma di Kaposi venivano effettuati cinque cicli di chemioterapia con Doxorubicina 20 mg/m² ogni 21 giorni.

Per il quadro di diarrea persistente venivano eseguiti accertamenti microbiologici con isolamento su esame colturale delle feci di *Mycobacterium avium complex*, per cui la paziente intraprendeva terapia antimicobatterica con Azitromicina 500 mg/die, Rifampicina 600 mg/die, Etambutolo 1200 mg/die.

Veniva inoltre documentata un'infezione da Citomegalovirus con viremia fino a 161,900 UI/mL senza localizzazione d'organo per cui la paziente è stata trattata con Valganciclovir 900 mg 2/die.

La ricerca dei virus erpetici su tampone delle vescicole genitali e perianali rilevava la presenza di Herpes simplex tipo 2 (HSV2) e Citomegalovirus (CMV) (3,911 UI/mL) con miglioramento delle lesioni cutanee dopo trattamento con Valacyclovir 1000 mg 2/die.

Agli esami radiologici di stadiazione venivano riscontrate in RM Encefalo con Mdc alcune alterazioni di segnale a carico della sostanza bianca periventricolare e sottocorticale, per cui veniva eseguito un esame liquorale negativo per la ricerca di CMV DNA, Epstein-Barr virus (EBV) DNA, John Cunningham virus (JCV) DNA, Toxoplasma e antigene criptococco, mentre veniva riscontrato HIV-RNA su liquor pari a $1,5 \times 10^3$ cp/ml.

Alla tomografia computerizzata (TC) toracoaddominale, inoltre, veniva documentata la presenza di un ispessimento diffuso delle pareti vescicali con successiva ricerca degli anticorpi anti-schistosoma risultati positivi, per cui la paziente è ancora in attesa di trattamento.

In relazione alla presenza come eventi AIDS-definienti della polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, la candidosi esofagea, il sarcoma di Kaposi cutaneo e viscerale, la micobatteriosi non tubercolare disseminata da *Mycobacterium avium* complex e l'infezione genitale da HSV2 persistente per più di un mese, veniva quindi classificata nello stadio CDC C3, presentandosi come un'infezione HIV avanzata. Veniva intrapresa in data 4 novembre 2021 terapia antiretrovirale con bictegravir, tenofovir alafenamide e emtricitabina (BIC/TAF/FTC), con buona risposta virologica con HIV RNA <50 copie/ml a circa un mese dall'inizio della terapia. La terapia veniva modificata al momento dell'instaurazione della terapia antimicobatterica per ridurre le interazioni farmacologiche passando a tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina (TDF/FTC) e dolutegravir (DTG) 50mg 2/die. All'ultima stadiazione immunovirologica di aprile 2022 veniva riscontrato un HIV RNA <30 cp/ml e CD4 $55/\text{mm}^3$ (6,3%), con rapporto CD4/CD8 di 0,1.

Discussione

Il caso clinico presentato racconta la storia di una diagnosi di HIV con presentazione in fase avanzata, che ci permette di riflettere su alcuni punti che risultano ancora oggi di difficile gestione nell'approccio multidisciplinare a questa malattia.

La diagnosi tardiva di infezione da HIV, deriva da plurime "opportunità mancate" di screening per questa donna; non solo in Camerun dove essa risiedeva e aveva partorito la prima figlia, tutt'ora residente nel paese di origine, ma anche all'arrivo in Europa, dove sono state proposte alla bambina nata nel nostro continente tutte le vaccinazioni, ma mai un test di screening HIV.

Nonostante i progressi effettuati, le fragilità dei percorsi di prevenzione e di diagnosi precoce soprattutto nel contesto della medicina delle migrazioni, rimangono uno dei principali ostacoli all'ottenimento dell'obiettivo 90-90-90 di UNAIDS (6).

La complessa gestione della nuova diagnosi di HIV con infezione avanzata porta con sé una serie di difficoltà da affrontare in acuto, sia per il paziente che per il clinico che lo prende in carico.

Nonostante sia noto il beneficio dell'immediato inizio della terapia antiretrovirale (TARV) in tutti i pazienti, indipendentemente dallo stato immunovirologico al momento della diagnosi (7,8), è spesso molto più difficile iniziare prontamente la terapia in caso di presentazione acuta del quadro clinico, rispetto alla gestione ambulatoriale della nuova diagnosi.

Il ritardo nell'inizio della TARV in questa paziente che si è verificato inizialmente per una difficoltosa presa in carico dopo il test di screening sul territorio e successivamente per la complessa gestione del quadro clinico acuto, con la necessità di escludere le poche controindicazioni all'inizio immediato della terapia. Tuttavia, questo rinvio rappresenta un danno per la salute del paziente e per la comunità, la cui importanza non va sottovalutata, e su cui bisogna continuare a lavorare nonostante la difficile gestione delle presentazioni avanzate.

La concomitanza di plurime infezioni opportunistiche in questa paziente ci ha messo davanti alla necessità di ponderare meticolosamente le possibili interazioni farmacologiche tra i vari trattamenti. In questa occasione, è stato più che mai importante concordare con la paziente un programma terapeutico condiviso, sottolineando l'importanza dell'aderenza alla terapia.

Al momento della dimissione, la paziente è stata presa in carico dalla nostra Clinica in regime di Day Hospital per poter completare i cicli di chemioterapia e proseguire il processo di cura in maniera continuativa.

Dal momento della diagnosi la donna, madre di una bambina a cui è stata a sua volta diagnosticata

l'infezione da HIV, si è trovata ad affrontare la difficoltà di frequenti controlli medici, plurime terapie da intraprendere e un lento recupero delle funzionalità organiche e sociali.

La presentazione in fase avanzata ha reso più difficoltoso il percorso di accettazione della diagnosi di infezione da HIV, poiché la paziente si è trovata a dover comprendere e gestire una rete di comorbidità correlate al suo stato di immunocompromissio-

ne, che le ha fatto percepire il ritorno alla normalità come una prospettiva lontana e difficile da raggiungere. Per intraprendere un percorso di riabilitazione fisica e psicologica è indispensabile in questi casi avvalersi di un approccio multidisciplinare, con coinvolgimento di figure specializzate come psicologi, nutrizionisti e fisioterapisti, che insieme all'infettivologo prendano in carico il paziente per accompagnarlo nel processo di cura. ■

BIBLIOGRAFIA

1. "<https://www.epicentro.iss.it/>"
2. Tang W, Ritchwood TD, Wu D, et al. *Crowdsourcing to improve HIV and sexual health outcomes: A scoping review*. *Curr HIV/AIDS*, 2019; 16: 270-278. doi: 10.1007/s11904-019-00448-3.
3. Antinori A, Coenen T, Costagiola D, et al. *Late presentation of HIV infection: A consensus definition*. *HIV Med* 2011; 12: 61-64. doi: 10.1111/j.1468-1293.2010.00857.x.
4. Antinori A, Ammassari A, Torti C, et al. *Italian consensus statement on management of HIV-infected individuals with advanced disease naïve to antiretroviral therapy*. *Infection* 2009; 37: 270-282. doi: 10.1007/s15010-008-8134-8.
5. World Health Organization. *Consolidated guidelines on HIV testing services: 5Cs: consent, confidentiality, counselling, correct results and connection 2015*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/179870>
6. <https://www.unaids.org>.
7. INSIGHT START Study Group. *Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection*. *N Engl J Med* 2015; 373: 795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816.
8. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. *A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa*. *N Engl J Med* 2015; 373: 808-822. doi: 10.1056/NEJMoa1507198.