

Infezione da HIV, terapia antiretrovirale e danno muscolo-scheletrico

In uno studio prospettico caso-controllo di interesse epidemiologico e clinico condotto nella nostra coorte di circa 1.000 pazienti con infezione da HIV nell'arco di tempo di 12 mesi, è stata osservata una frequenza grezza prossima al 16% di anomalie laboratoristiche concernenti il muscolo scheletrico. Non è però emersa alcuna correlazione tra pazienti con creatinfosfochinasi (CPK) alterate e pazienti-controllo per una serie di possibili fattori di rischio, tra cui età, tipo di esposizione all'HIV, durata dell'infezione da HIV, pregresse terapie antiretrovirali e loro tempo di somministrazione, scelta dei farmaci somministrati, impiego del singolo inibitore della trascrittasi inversa nucleosidico, stadiazione della malattia, conta media dei linfociti CD4+, viremia media di HIV, insorgenza della sindrome da redistribuzione del tessuto adiposo corporeo, anomalie dei livelli sierici di glucosio, trigliceridi e colesterolo, alterazioni a carico del tessuto osseo ed uso concomitante di farmaci potenzialmente miotossici. Le uniche correlazioni significative hanno riguardato la netta prevalenza del sesso maschile ed una durata più prolungata d'impiego della stavudina. Le alterazioni muscolari scheletriche, sebbene spesso asintomatiche, rappresentano un elemento di tossicità sottostimato ma emergente associato alla malattia da HIV e/o alla somministrazione di terapie antiretrovirali e meritano quindi ulteriore approfondimento. *Trends Med* 2002; 2(4):277-284.

© 2002 Pharma Project Group srl

Roberto Manfredi, Roberto Motta¹, Daniela Patrono¹, Leonardo Calza, Francesco Chiodo, Paola Boni¹

Dipartimento di Medicina Clinica Specialistica e Sperimentale, Sezione di Malattie Infettive, Università degli Studi di Bologna

¹Laboratorio Centralizzato, Azienda Ospedaliera di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Key words:

**skeletal muscle damage
laboratory markers
HIV infection
antiretroviral therapy
nucleoside analogues
stavudine**

Ricevuto il 02-06-2002

Accettato il 01-07-2002

 **Roberto Manfredi**

Dipartimento di Medicina Clinica Specialistica e Sperimentale
Sezione di Malattie Infettive - Università degli Studi di Bologna
Ospedale Policlinico S. Orsola-Malpighi

Via Massarenti, 11

40138 Bologna

Tel. 051-6363355 - Fax 051-34.35.00

E-mail: manfredi@med.unibo.it

Introduzione

Le alterazioni a carico del muscolo scheletrico rappresentano complicazioni emergenti della malattia da HIV e del suo trattamento farmacologico antiretrovirale, ma sia le cause sia le conseguenze di tali eventi sono al momento in gran parte ignote e sono tuttora oggetto di intenso dibattito¹⁻⁵.

Un'alterazione dei livelli sierici di creatinfosfochinasi (CPK) rappresenta un indizio sufficientemente attendibile di danno muscolare scheletrico, ogni qual volta che tutti gli eventuali fattori confondenti (es. infarto del miocardio, tromboembolia polmonare, recente episodio comiziale, interventi chirurgici o invasivi, traumatismi) possano essere esclusi⁶. Un attento esame obiettivo, il ricorso mirato ad accertamenti strumentali e di laboratorio e la concomitante valutazione di altri *markers* enzimatici sierici di danno muscolare, quali aldolasi, transaminasi, lattico-deidrogenasi (LDH), e lattacidemia, possono contribuire ad offrire una più adeguata valutazione della specificità, dell'entità e dei possibili fattori favorevoli anomalie muscolari scheletriche nel campo dell'infezione da HIV.

Sulla base di quanto al momento reperibile sui *database* cartacei ed elettronici relativi alla letteratura scientifica internazionale, non disponiamo finora di dati controllati ottenuti da studi prospettici indirizzati a valutare la frequenza e le caratteristiche cliniche e laboratoristiche delle alterazioni a carico del tessuto muscolare scheletrico in pazienti con malattia da HIV nell'era delle terapie antiretrovirali di combinazione (*highly active antiretroviral therapy*, HAART). L'unica parziale eccezione a quanto affermato è rappresentata da uno studio controllato con placebo che nel 1998 ha preso in esame le associazioni di due diversi analoghi nucleosidici come potenziali fattori di rischio per l'insorgenza di neuropatia periferica e/o di miopatia⁷. In questo lavoro gli autori non evidenziavano alcuna correlazione significativa tra livelli sierici medi di CPK, e lo sviluppo di segni e sintomi di miopatia, mialgie, o debolezza muscolare, ma la mediana dei valori di CPK dei soggetti trattati con zidovudina e zalcitabina si dimostrava più elevata rispetto a quella osservata con altre combinazioni di analoghi nucleosidici⁷.

Al fine di formulare una stima relativa all'incidenza, ai possibili fattori causali, e ai correlati clinici propri delle alterazioni laboratoristiche suggestive di danno muscolare scheletrico, abbiamo effettuato uno studio prospettico caso-controllo della durata di 12 mesi, presso il nostro centro di riferimento che segue pazienti con infezione da HIV afferenti all'area metropolitana bolognese.

Pazienti e metodi

Uno studio prospettico caso-controllo (secondo una proporzione 1:3) è stato effettuato in modo prospettico nell'ambito della coorte di circa 1.000 pazienti con infezione da HIV seguiti tra il 1° Giugno 2001 ed il 31 Maggio 2002, presso il nostro centro ambulatoriale dedicato allo *screening* ed all'assistenza clinico-terapeutica di pazienti con malattia da HIV. Tra gli 898 soggetti che hanno effettuato almeno tre *screening* laboratoristici nei 12 mesi allo studio ed hanno assicurato un'aderenza alle terapie antiretrovirali (quando prescritte) non inferiore al 90%, come valutato sulla base delle dichiarazioni spontanee dei pazienti stessi, e della distribuzione diretta e del conteggio dei farmaci consumati praticato mensilmente presso il nostro centro, i 142 pazienti che presentavano alterazioni del CPK (livelli sierici superiori a 195 U/L) in almeno una occasione, sono stati confrontati con 426 controlli selezionati in modo ran-

dom tra i restanti 756 soggetti, che avessero effettuato almeno tre controlli laboratoristici completi e avessero manifestato un'analogo livello di *compliance* alla terapia anti-HIV, nel medesimo periodo di tempo. Tutti i pazienti portatori di condizioni concomitanti (diverse da sofferenza muscolare) che potessero inficiare i livelli sierici di CPK, sono stati attentamente valutati ed esclusi dal presente studio.

I livelli sierici dei diversi enzimi sono stati misurati con l'ausilio di saggi automatizzati del commercio: in particolare, il *range* dei livelli di CPK varia tra 0 e 195 U/L, quello delle aldolasi tra 0,5 e 3,1 U/L, i valori di transaminasi tra 0 e 37 U/L per l'AST, e tra 0 e 40 U/L per l'ALT, quello dell'LDH tra 230 e 460 U/L, mentre i valori normali dell'acido lattico sono compresi tra 9 e 18 mg/dL, quelli della glicemia tra 60 e 110 mg/dL, quelli dei trigliceridi tra 74 e 172 mg/dL, mentre i valori raccomandati del colesterolo sierico risultano inferiori a 200 mg/dL.

Una diagnosi di osteopenia, di osteoporosi, o di osteonecrosi è stata confermata attraverso lo studio del metabolismo osseo e minerale, di esami radiologici standard ed eseguiti con tomografia computerizzata (TC), e di un saggio effettuato tramite *dual energy X-ray absorptiometry* (DEXA). La definizione di sindrome da ridistribuzione del tessuto adiposo corporeo (c.d. sindrome lipodistrofica) si è basata sull'impiego di questionari di autovalutazione compilati dai pazienti stessi, su un esame obiettivo mirato, su test bioimpedenziometrici e sulla valutazione complessiva della distribuzione del grasso corporeo ottenuta tramite l'indagine DEXA.

La valutazione statistica dei dati ottenuti è stata effettuata con l'ausilio del test del chi-quadrato di Mantel-Haenszel, del test di precisione di Fisher e del *t*-test di Student quando appropriato. I livelli di significatività sono stati fissati per ciascun test a valori pari a $p < 0,05$.

Risultati

Un'incidenza grezza di alterazioni dei livelli sierici di CPK pari al 15,81% è stata rilevata tra gli 898 pazienti sottoposti ad almeno tre valutazioni laboratoristiche complete nello spazio di tempo di 12 mesi (142 soggetti nel complesso) (tabella 1). Tale anomalia enzimatica si dimostrava transitoria (veniva cioè riscontrata in una sola occasione) in 104 di questi soggetti (73,2%), mentre veniva rilevata in due o tre occasioni consecutive nell'arco di 2-11 mesi nei rimanenti 38 pazienti (26,8%).

Il range di anomalia dei livelli di CPK sierico variava tra 196 e 3.463 U/L (251,0±59,7 U/L in media), in assenza di differenze significative tra pazienti con alterazioni enzimatiche riscontrate occasionalmente (256,4±53,2 U/L in media), e soggetti con alterazioni ripetute e protratte (261,2±44,6 U/L in media).

La concomitanza di un rialzo dei valori di aldolasi sieriche (range compreso tra 3,1 e 10,8 U/L) veni-

va rilevata in 32 casi, tutti appartenenti al gruppo di soggetti con ripetute alterazioni del CPK sierico ($p < 0,0001$ rispetto ai pazienti con anomalie del CPK transitorie o assenti). Dopo aver escluso dalla valutazione dei dati i pazienti con affezioni epatiche croniche (di origine virale, alcolica o metabolica), un rialzo dei livelli di transaminasi sieriche AST e/o ALT, di entità compresa tra 46 e 143 U/L, veniva notato in 21 pazienti su 38 (55,3%)

Tabella 1. Aspetti demografici, epidemiologici, clinici, laboratoristici e terapeutici relativi a 142 pazienti con infezione da HIV che hanno mostrato in almeno un'occasione un'alterazione dei livelli sierici di creatinfosfochinasi (CPK) in un arco di tempo di 12 mesi; confronto con i valori relativi a 426 pazienti-controllo selezionati in modo casuale dalla stessa coorte di soggetti da noi seguiti per infezione da HIV, ma che non hanno mostrato alcuna anomalia degli enzimi di laboratorio di provenienza muscolare nel medesimo periodo di tempo considerato.

Caratteristiche dei pazienti in studio	Soggetti con livelli sierici di CPK alterati (n=142)	Controlli con livelli normali di CPK (n=426)
Sesso (maschile/femminile)	134/8	264/162
Età media (anni ± DS)	37,9±6,5	38,2±6,2
Tossicodipendenti e.v./eterosessuali/omo-bisessuali	81/37/24	249/111/66
Durata dell'infezione da HIV (mesi ± DS)	42,3±17,1	41,6±18,1
Pazienti con pregressa diagnosi di AIDS	22	63
Pazienti in terapia antiretrovirale per 6 mesi o più	126	369
Durata media della terapia antiretrovirale (mesi ± DS)	29,2±11,6	28,6±13,2
- durata di regimi HAART (mesi ± DS)	19,2±8,6	18,7±9,1
- durata d'impiego della zidovudina (mesi ± DS)	9,1±4,3	9,9±4,7
- durata d'impiego della didanosina (mesi ± DS)	8,7±3,5	9,1±3,9
- durata d'impiego della zalcitabina (mesi ± DS)	4,4±1,7	4,0±2,4
- durata d'impiego della stavudina (mesi ± DS)	18,6±6,6	17,1±6,3
- durata d'impiego della lamivudina (mesi ± DS)	16,4±7,3	16,9±6,9
- durata d'impiego dell'abacavir (mesi ± DS)	3,3±1,4	3,5±1,0
Conta media dei T-linfociti CD4+ (cellule/μL ± DS)	382,1±101,3	371,9±121,9
Livelli plasmatici medi di HIV-RNA (copie/mL ± DS)	4699,2±2232,3	4921,0±2012,9
Pazienti con aldolasi sieriche elevate	32	0
Pazienti con lattacidemia elevata	7	8
Pazienti con transaminasi elevate	32	76
Pazienti con glicemia elevata	6	15
Pazienti con livelli di colesterolemia elevati	19	61
Pazienti con livelli di trigliceridemia elevati	25	78
Pazienti con sindrome lipodistrofica	41	119
Pazienti con osteopenia/osteoporosi/osteonecrosi	9/2/0	28/7/2
Pazienti trattati con ipolipemizzanti per 3 mesi o più	17	66
Pazienti affetti da epatite da HBV/epatite da HCV	5/35	14/75
Pazienti che lamentano faticabilità o ipostenia	49	151
Pazienti che hanno sviluppato miosite/rabdomiolisi	3/2	0

DS = deviazione standard

che avevano presentato ripetute anomalie del CPK, rispetto a 11 soli casi rilevati tra i 104 pazienti con alterazioni occasionali o transitorie del CPK (10,6%; $p < 0,0001$), e a 76 casi su 426 nel gruppo di controllo ($p < 0,0001$). Un incremento dei livelli sierici di acido lattico (*range* compreso tra 20 e 25 mg/dL) si ritrovava in 7 pazienti, tutti appartenenti al gruppo con CPK persistentemente alterato e concomitante rialzo delle aldolasi, in confronto con soli 8 casi identificati nell'ambito del gruppo di controllo ($p < 0,05$).

Nella parte dello studio di confronto caso-controllo, attuata con l'ausilio di un'analisi multivariata di regressione logistica multipla, tra i pazienti con CPK sierico elevato il sesso maschile mostrava una netta prevalenza nei confronti di quello femminile (134 casi complessivi su 142: 94,4%; e 33 su 38 con livelli enzimatici persistentemente anomali: 86,8%) ($p < 0,0001$), mentre non si dimostrava alcuna correlazione statisticamente significativa tra alterazioni del CPK sierico ed i molteplici parametri presi in esame, tra cui età media dei pazienti allo studio, tipologia di rischio per l'infezione da HIV, pregresso o attuale uso di stupefacenti e.v., durata del periodo di sieropositività nota e stadio della malattia da HIV (ivi compresa un'eventuale diagnosi di AIDS conclamata), terapia antiretrovirale attuata al momento (assunta da 131 pazienti, rispetto a 401 controlli), durata e tipologia delle terapie anti-HIV precedentemente effettuate (compresa la durata d'impiego di regimi HAART), conta media dei T-linfociti CD4+ e dei livelli plasmatici medi di HIV-RNA (viremia di HIV) nel corso dell'intero periodo allo studio, frequenza di un'eventuale sindrome lipodistrofica, incidenza di alterazioni dei livelli sierici di glucosio, colesterolo e trigliceridi, eventuali problemi di osteopenia, osteoporosi o osteonecrosi, eventuali co-infezioni ad opera dei virus epatitici HBV e HCV, e trattamenti farmacologici concomitanti dotati di potenziale miotossicità (con particolare attenzione per i farmaci ipolipemizzanti) (tabella 1).

Considerando ora la durata media complessiva di somministrazione di ciascuno dei sei analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa finora disponibili (zidovudina, didanosina, zalcitabina, stavudina, lamivudina ed abacavir), la somministrazione di stavudina appariva più prolungata tra i pazienti con anomalie del CPK sierico rispetto ai controlli ($p < 0,02$) (tabella 1), nonostante che la frequenza d'impiego di questo farmaco non risultasse differente tra i due gruppi allo studio (dati non riportati).

Sul versante clinico, una modesta o moderata faticabilità e/o ipostenia a carico di gruppi variabili di muscoli scheletrici veniva riportata da un numero apprezzabile di pazienti in ambedue i gruppi dello studio (35,2% nel complesso), ma la maggior parte dei segni e sintomi rilevabili non erano facilmente distinguibili da quelli attribuibili ad astenia HIV-correlata, o all'eventuale concomitanza di una polineuropatia periferica o di un'epatopatia cronica.

Segni e sintomi di maggiore severità, suggestivi per una miopatia o per una rabdomiolisi, che hanno richiesto ulteriori indagini (elettromiografia e/o scintigrafia e/o biopsia muscolare con studio istopatologico), hanno riguardato cinque soli pazienti, tutti con pregresse, ripetute alterazioni dei livelli sierici di CPK ($p < 0,001$ rispetto ai pazienti con rilievo incidentale di CPK alterato, e $p < 0,0001$ rispetto ai pazienti-controllo con CPK persistentemente normale) (tabella 1). Gli studi microscopici, laboratoristici e strumentali praticati in questi ultimi cinque casi confermavano una diagnosi di polimiosite autoimmune con interessamento congiunto del cinto scapolare e pelvico, associata ad un'ipostenia muscolare generalizzata lentamente ingravescente, in un paziente di sesso maschile: in quest'ultimo caso, un trattamento corticosteroidico ha parzialmente migliorato l'obiettività, ma la concomitante terapia antiretrovirale ha necessitato di ripetuti adattamenti. Due pazienti sono risultati affetti da miopatia associata a polineuropatia distale (prevalentemente sensitiva), mentre i due ultimi soggetti hanno sofferto di moderata rabdomiolisi complicata da insufficienza renale acuta, fortunatamente transitoria, e non complicata da alcun esito a distanza.

Discussione

Nell'ambito dell'ampio spettro di affezioni correlate alla malattia da HIV, un progressivo incremento di frequenza della tossicità farmacologica a medio e lungo termine appare bilanciare la significativa caduta d'incidenza delle infezioni opportunistiche legate al grave stato di immunodepressione che caratterizzava l'epoca precedente l'introduzione dell'HAART^{3,4}, mentre la tendenza allo sviluppo di patologie autoimmuni, tossiche, o metaboliche (talvolta con coinvolgimento muscolare), resta probabilmente immo modificata nel tempo, poiché in gran parte correlata ai deficit del *network* immunologico connessi all'infezione da HIV stessa^{2,4,5,7-9}. Alterazioni a carico del sistema muscolare scheletrico sono state riportate in

modo aneddotico fin dall'inizio della pandemia da HIV, e già dopo l'introduzione dei primi farmaci antiretrovirali resisi disponibili, quali la zidovudina^{1,4}. Di conseguenza, il dibattito relativo al ruolo eziopatogenetico dei farmaci antiretrovirali, singoli o in combinazione tra loro, in rapporto all'infezione da HIV di per sé e alle patologie HIV-associate nello slatentizzare affezioni muscolari, prosegue da oltre un decennio, epoca in cui i primi casi di miopatia occorsi in pazienti con infezione da HIV sono stati descritti in presenza di livelli sierici di CPK aumentati, di dimagrimento periferico (assimilabile alla sindrome attualmente descritta come lipoatrofia periferica), e ad anomalie mitocondriali^{1,5}. Queste prime segnalazioni comparivano nella letteratura scientifica ben prima della presa di coscienza dell'importanza della sindrome da redistribuzione del tessuto adiposo corporeo e delle anomalie metaboliche, affezioni intensamente studiate soltanto negli ultimi anni, e ben dopo l'introduzione dell'HAART nella pratica clinica, intervenuta nei Paesi industrializzati negli anni 1996-1997^{7,9,10}.

Nel primo importante *report* scientifico pubblicato sull'argomento in epoca pre-HAART (nel 1993), Simpson e collaboratori¹ non riscontravano differenze significative nei livelli mediani di CPK sierico tra pazienti in terapia con zidovudina e controlli HIV-positivi non trattati con antiretrovirali, e concludevano la loro disamina ipotizzando che la stessa infezione da HIV potesse svolgere un ruolo patogenetico predominante nell'indurre danno muscolare, rispetto all'introduzione in terapia della zidovudina¹. Un'esperienza *in vitro* condotta anch'essa in epoca pre-HAART ha dimostrato un effetto tossico indotto da analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa su cellule muscolari umane in coltura, sebbene gli autori non potessero escludere una patogenesi multifattoriale per il corrispondente danno indotto *in vivo*, poiché la citotossicità mitocondriale indotta direttamente sembrava di natura significativamente diversa da quella riscontrata nell'uomo, per ciascuno dei differenti analoghi nucleosidici allora disponibili¹¹.

In ogni caso, una miosite franca o una rhabdomiolisi acuta restano eventi del tutto infrequenti, descritti in letteratura come casi clinici singoli o in piccole casistiche^{7,8,12}. In particolare, una miosite ad eziopatogenesi autoimmune è stata recentemente associata al consistente recupero immunologico conseguente all'impiego di un'HAART efficace¹², o alla concomitanza di un'epatite da HCV⁸. Il *case report* di polimiosite di natura au-

toimmune descritto nell'ambito della nostra casistica si è verificato nell'anno 1995 in un paziente affetto da AIDS e da grave stato di immunodepressione, che assumeva da circa sei anni terapia antiretrovirale contenente due soli analoghi nucleosidici; all'esordio di tale sindrome, non concomitavano affezioni infettive HIV-correlate.

Dopo l'introduzione capillare dell'HAART nella pratica clinica intervenuta circa cinque anni fa, si sono rese progressivamente sempre più evidenti alterazioni a lungo termine che coinvolgono muscoli scheletrici, nervi periferici, ossa, muscoli, articolazioni, e numerosi altri organi e tessuti. La maggior parte del danno a carico del muscolo scheletrico è stato correlato all'emergere di alterazioni del metabolismo mitocondriale, associate in misura prevalente a somministrazione prolungata di analoghi nucleosidici, e potenzialmente responsabili anche di acidosi lattica, accumulo intracellulare di grasso, steatosi epatica e deplezione di fosfocreatina; questi fenomeni sono probabilmente in parte mediati dall'alterazione dei meccanismi di fosforilazione ossidativa. Questo insieme di anomalie in gran parte indotte da combinazioni di farmaci antiretrovirali sembrano responsabili della comparsa di perdita del tessuto muscolare in periferia, della lipoatrofia periferica, del calo ponderale conseguente, delle mialgie, dell'ipostenia, della faticabilità, del rialzo degli enzimi muscolari sierici, come pure dell'incremento di incidenza di neuropatie periferiche, di pancreatite, e di un ampio spettro di anomalie metaboliche che spesso si presentano in concomitanza con il danno muscolare^{4,5,9-11,13-15}.

Nell'ambito della nostra esperienza prospettica caso-controllo, sebbene essa sia limitata dalla provenienza dei pazienti da un unico centro di riferimento, è stata rilevata un'incidenza complessiva di alterazioni della CPK sierica prossima al 16%, ma questa anomalia si è dimostrata transitoria nella maggior parte dei casi, poiché soltanto il 26,8% degli 898 pazienti valutabili (26,8% dei soggetti con valori elevati di CPK), avevano presentato due o più alterazioni di questo parametro enzimatico nell'arco di tempo di 12 mesi. La valutazione delle aldolasi e dell'acido lattico sierico confermano la loro migliore specificità, poiché un'alterazione di questi due parametri è stata circoscritta a pazienti con anomalie del CPK plasmatico osservate ripetutamente, mentre un rialzo delle transaminasi, sebbene più frequente tra i pazienti con valori di CPK persistentemente elevati, può subire l'interferenza di numerose variabili (es. concomitanza di trattamenti potenzialmente epatotossici).

sici, ivi inclusi gli stessi antiretrovirali, e soprattutto epatopatie croniche). Con la sorprendente eccezione dell'aumentata frequenza di alterazioni enzimatiche muscolari riscontrata nel sesso maschile (che replica soltanto quanto osservato da Casado *et al.* nella loro casistica comprendente per lo più patologie osteo-articolari rilevate in corso di malattia da HIV, a prevalente eziologia infettiva e correlate ad uno stato di profonda immunodeficienza)³, nel nostro studio non è emersa alcuna differenza clinicamente significativa tra pazienti e controlli, quanto a numerose variabili epidemiologiche, cliniche, laboratoristiche e terapeutiche, tra cui l'età, il tipo di esposizione all'infezione da HIV, l'uso recente o attuale di droghe per via e.v., la durata del periodo di sieropositività nota, le precedenti terapie antiretrovirali e la loro durata, il ricorso a regimi HAART, le associazioni farmacologiche anti-HIV somministrate, lo stadio della malattia da HIV, la conta media dei linfociti CD4+, la viremia media di HIV, la presenza di segni indicativi di sindrome lipodistrofica, l'incremento dei livelli sierici di glucosio, trigliceridi e colesterolo, il rilievo di segni di danno osseo e/o di alterazioni del metabolismo minerale osseo, e l'uso concomitante di altri trattamenti farmacologici (compresi eventuali farmaci ipolipidemizzanti, che sono connessi ad un rischio aumentato di tossicità muscolare scheletrica)⁶. In particolare, statine e fibrati sono somministrati con sempre maggiore frequenza a pazienti con malattia da HIV ai fini di contenere o di correggere la sempre più frequente insorgenza di dislipidemia⁶, al punto che si dovrebbe prestare la massima attenzione a questi pazienti ad elevato rischio di danno muscolare^{16,17}, soprattutto perché un decorso particolarmente severo (complicato da rhabdomiolisi) è stato riportato proprio in pazienti HIV-positivi in trattamento con statine e fibrati¹⁸.

Nella casistica da noi presentata, l'insorgenza di danno muscolare scheletrico risultava associata a lattacidemia soltanto nei casi in cui sia CPK sia aldolasi sieriche risultavano ripetutamente alterate. Tuttavia, è stata da noi riscontrata una possibile correlazione con la durata di somministrazione della stavudina, come precedentemente suggerito da altri autori con altri analoghi nucleosidici e con la stessa stavudina^{4,13,14,19}. Un rialzo dei livelli di acido lattico sierico associato ad un quadro sintomatologico compatibile e a potenziale decorso severo, è stato correlato ad un danno grave del metabolismo mitocondriale, a miopatia, e ad uno spettro variabile di altre alterazioni cliniche e/o metaboliche ad esso correlabili, anche in questo

caso riscontrate con un'incidenza leggermente superiore nei soggetti la cui terapia antiretrovirale comprendesse la stavudina¹³. Un recente *report* di letteratura ha descritto l'insorgenza di lattacidemia grave e sintomatica, ma reversibile in corrispondenza di una modificazione dell'HAART che comprendesse l'eliminazione della stavudina¹⁴, mentre Boffito *et al.* hanno riscontrato un incremento asintomatico dei livelli di lattato sierico in corso di terapia con analoghi nucleosidici¹⁹, confermando in tal modo il nostro rilievo, relativo alla maggior frequenza delle alterazioni laboratoristiche asintomatiche, rispetto a quelle sintomatiche.

D'altro canto, dai dati a nostra disposizione non è emersa alcuna correlazione significativa sia con la frequenza e la severità della sindrome da ridistribuzione del grasso corporeo, sia con le alterazioni dismetaboliche, che rappresentano in ambedue i casi tossicità emergenti proprie dei pazienti in trattamento con HAART^{9,16}. Inoltre, la frequenza di co-infezione ad opera dei virus epatitici HBV e HCV risultava confrontabile nei due gruppi allo studio. A questo proposito, è stato recentissimamente segnalato che la tossicità mitocondriale possa subire modificazioni sia di incidenza sia sul piano dell'evoluzione clinica in caso di compresenza di un'infezione cronica da HCV²⁰, e che un'epatopatia cronica da HCV possa contribuire a slatentizzare una polmiosite in pazienti con malattia da HIV⁸.

Una patologia muscolo-scheletrica clinicamente significativa (miosite o rhabdomiolisi) ha dimostrato una frequenza molto ridotta nella nostra coorte (5 pazienti su 142 con almeno un riscontro di CPK alterato: 3,5%), ma si è presentata soltanto in pazienti con enzimi muscolari persistentemente alterati.

In conclusione, le alterazioni a carico del tessuto muscolare scheletrico, sebbene restino fenomeni spesso asintomatici e risultino per lo più episodi transitori limitati ad un riscontro laboratoristico, rappresentano problematiche cliniche finora sottostimate ma senz'altro emergenti, in associazione con la stessa infezione da HIV e/o con le terapie antiretrovirali di combinazione attualmente in uso. Sebbene il fenomeno sia ancora raro, l'eventualità di una miosite franca dovrebbe essere tenuta in attenta considerazione in tutte le occasioni in cui l'Infettivologo è chiamato a valutare un paziente HIV-positivo con ripetute e molteplici alterazioni degli enzimi muscolari scheletrici, a prescindere dalla composizione e dalla durata della terapia antiretrovirale. Il ruolo eziopa-

togenetico della stessa infezione da HIV, dei singoli composti antiretrovirali e della loro rispettiva durata di somministrazione, le anomalie metaboliche eventualmente correlate (per lo più segno di tossicità mitocondriale), e tutte le vie patogenetiche finora postulate al fine di spiegare l'insorgenza di danno muscolare scheletrico, richiedono ulteriori studi epidemiologici, laboratoristici e clinici, al fine di fornire una stima affidabile della frequenza e dell'entità del fenomeno,

dello spettro dei fattori favorenti, e di pianificare, se possibile, interventi preventivi e terapeutici mirati per questa ulteriore complicazione emergente del trattamento dell'infezione da HIV. Il sesso maschile e la durata della somministrazione della stavudina nel tempo richiedono ulteriore approfondimento, al fine di confermare il loro eventuale ruolo di fattori casuali nell'ingenerare danno muscolare scheletrico, indipendentemente da altre variabili. **tiM**

HIV infection, antiretroviral therapy and skeletal muscle damage

Summary

In an epidemiological and clinical case-control prospective study, roughly about 16% of our approximately 1,000 HIV-infected patients were found to have skeletal muscle abnormalities in laboratory tests over a twelve-month period. No significant differences emerged between patients with altered serum creatine phosphokinase (CPK) levels and control subjects for a range of potential risk factors, including age, type of HIV exposure, duration of HIV infection, previous antiretroviral treatments and their duration, choice of administered drugs, use of single nucleoside reverse transcriptase inhibitor, HIV disease stage, mean CD4+ lymphocyte count, mean HIV viraemia, occurrence of fat redistribution syndrome, abnormal serum glucose, triglyceride and cholesterol levels, bony tissue abnormalities, and concomitant use of potentially myotoxic drugs. The only significant correlations found were a net predominance of men and a more prolonged use of stavudine. Although skeletal muscle damage is often asymptomatic, it is an underestimated emerging toxic phenomenon associated with HIV and/or antiretroviral treatment which deserves further investigation.

Manfredi B, Motta R, Patrono D, et al. HIV infection, antiretroviral therapy, and skeletal muscle damage. *Trends Med* 2002; 2(4):277-284.

Bibliografia

1. Simpson DM, Citak KA, Godfrey E, et al. Myopathies associated with human immunodeficiency virus and zidovudine: can their effects be distinguished? *Neurology* 1993; 43:971-976.
2. Reveille JD. The changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30:147-166.
3. Casado E, Olive A, Holgado S, et al. Musculoskeletal manifestations in patients positive for human immunodeficiency virus: correlation with CD4 count. *J Rheumatol* 2001; 28:802-804.
4. Dalakas MC. Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. *J Peripher Nerv Syst* 2001; 6:14-20.
5. Walker UA. Clinical manifestations of mitochondrial toxicity. *J HIV Ther* 2001; 6:17-21.
6. Hodel C. Myopathy and rhabdomyolysis with lipid-lowering drugs. *Toxicol Lett* 2002; 128:159-168.
7. Simpson DM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. Neuromuscular function in HIV infection: analysis of a placebo-controlled combination antiretroviral trial. AIDS Clinical Group 175/801 Study Team. *AIDS* 1998; 12:2425-2432.
8. Richardson SJ, Lopez F, Rojas S, et al. Multinodular polymyositis in a patient with human immunodeficiency and hepatitis C virus coinfection. *Muscle Nerve* 2001; 24:433-437.
9. Jain RG, Furfine ES, Pedneault L, et al. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. *Antiviral Res* 2001; 51:151-177.
10. White AJ. Mitochondrial toxicity and HIV therapy. *Sex Transm Infect* 2001; 77:158-173.
11. Benbrik E, Chariot P, Bonavaud S, et al. Cellular and mitochondrial toxicity of zidovudine (AZT), didanosine (ddI) and zalcitabine (ddC) on cultured human muscle cells. *J Neurol Sci* 1997; 149:19-25.
12. Sellier P, Monsuez JJ, Evans J, et al. Human immunodeficiency virus-associated polymyositis during immune restoration with combination antiretroviral therapy.

Am J Med 2000; 109:510-512.

13. **Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al.** Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14:2723-2730.
14. **Delgado J, Harris M, Tesiorowski A, et al.** Symptomatic elevations of lactic acid and their response to treatment manipulation in human immunodeficiency virus-infected persons: a case series. *Clin Infect Dis* 2001; 33:2072-2074.
15. **Foli A, Benvenuto F, Piccinini G, et al.** Direct analysis of mitochondrial toxicity of antiretroviral drugs. *AIDS* 2001; 15:1687-1694.
16. **Manfredi R, Chiodo F.** Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidaemic therapy with bezafibrate. *J Infect* 2001; 42:181-188.
17. **Calza L, Manfredi R, Chiodo F.** Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Infection* 2002; 30:26-31.
18. **Mastroianni CM, D'Ettoire G, Forcina G, et al.** Rhabdomyolysis after cerivastatin-gemfibrozil therapy in an HIV-infected patient with protease inhibitor-related hyperlipidemia. *AIDS* 2001; 13:820-821.
19. **Boffito M, Marietti G, Audagnotto S, et al.** Lactacidemia in asymptomatic HIV-infected subjects receiving nucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis* 2002; 34:558-559.
20. **Bruno R, Sacchi P, Filice G.** Mitochondrial toxicity in HIV-HCV coinfection: it depends on the choice of antiretroviral drugs? *Hepatology* 2002; 35:500-501.