

La diagnosi di infezione da HIV nel paziente di età avanzata: case report e breve revisione della letteratura.

HIV infection diagnosis in elderly age: case report and brief review of the literature.

Manuela Ceccarelli¹, Andrea Marino^{2,3}, Roberto Bruno¹, Licia La Rocca², Guido Perracchio⁴, Raffaella Romano⁴, Marcello Romano⁴, Bruno Cacopardo^{1,2}, Benedetto Maurizio Celesia²

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania, Catania, Italia

² UOC di Malattie Infettive, ARNAS Garibaldi, PO Nesima, Catania, Italia

³ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina, Messina, Italia

⁴ UO Geriatria ARNAS Garibaldi, Catania, Italia

Riassunto

La diagnosi di infezione da HIV negli anziani è un argomento poco discusso. Tuttavia, sarebbe importante stabilire l'esatta prevalenza dell'infezione nei pazienti di età superiore ai 70 anni.

Presentiamo qui il caso di una donna di 86 anni senza alcun fattore di rischio noto per infezione da HIV in cui, accidentalmente, la diagnosi è stata effettuata di recente. Condividiamo, inoltre, le nostre riflessioni riguardanti le difficoltà legate alla gestione, il follow-up ed il trattamento dei pazienti più anziani.

Abstract

Diagnosis of HIV infection in elders is a scarcely discussed matter.

However, it would be important to assess the prevalence of infection in patients aged 70-years and older.

We present the case of an 86-year-old woman with no known risk factor for HIV infection who was recently diagnosed by accident.

We also share our considerations about the challenges related to management, follow-up, and treatment of older patients.

Introduzione

Negli ultimi cinque anni, nel nostro Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e la cura dell'Infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV), su un totale di 246 nuove diagnosi di infezione da HIV, cinque (2%) sono state effettuate in pazienti di età superiore ai 70 anni; due di questi pazienti hanno avuto esito infausto poco tempo dopo la diagnosi. Le problematiche di gestione di questi pazienti non sono tanto correlate al controllo epidemiologico della diffusione del virus, quanto, piuttosto, alla gestione delle comorbidità, al rischio di interazioni farmacologiche ed alla riconciliazione terapeutica, alle difficoltà di assunzione regolare delle compresse, alla ridotta autonomia ed autosufficienza. In Italia, nel periodo 2014-2018, sono state effettuate 16879 nuove diagnosi. Tra queste, 256 infezioni (1.6%) sono state evidenziate in soggetti di età > 70 anni (1-5).

Nel periodo post-lockdown, nel nostro centro sono state effettuate 15 nuove prime diagnosi. Di queste, una è stata effettuata in una paziente di 86 anni. Verrà qui presentato il suo caso ed analizzate alcune

delle problematiche emerse sin dall'inizio della sua gestione, muovendo infine alcune considerazioni sulla necessità di implementare le strategie di diagnosi nei pazienti più anziani, specialmente in quelli che convivono con care-givers.

Caso clinico

RR, donna, vedova, 86 anni, giunta alla nostra osservazione durante un ricovero effettuato presso l'Unità Operativa (UO) di Geriatria del nostro nosocomio. La paziente era stata ricoverata tramite pronto soccorso per iperpiressia insorta da tempo non definito, senza riferita sintomatologia d'organo; un tampone per SARS-CoV-2 aveva dato esito negativo. Sottoposta agli esami ematochimici di routine (nella norma per l'età) e all'esame emocromocitometrico, veniva evidenziata una pancitopenia (globuli bianchi 2000/mm³, valore normale 4100-11200/mm³; globuli rossi 3,390*10⁶/mm³, VN 4,000-5,100*10⁶/mm³; piastrine 115*10³/mm³, VN 159-388*10³/mm³).

L'anamnesi remota della paziente evidenziava alcune comorbidità tipiche dell'età avanzata: una forte

Autore per la corrispondenza:

Benedetto Maurizio Celesia

UOC di Malattie Infettive, ARNAS Garibaldi, PO Nesima, Via Palermo, 636 95122 Catania

bmcelesia@gmail.com

Keywords:

HIV, Older patients, diagnosis, HIV management

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno.

JHA 2020; 5(3): 52-55

DOI: 10.19198/JHA31499

ipoacusia, che rendeva problematica la vita di relazione, ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico con beta-bloccanti e calcio-antagonisti, turbe della memoria. Il marito era deceduto circa dieci anni prima per cause che la paziente non sapeva riferire. La paziente veniva pertanto sottoposta a valutazione specialistica ematologica, veniva confermata la pancitopenia e, nel sospetto di aplasia midollare, programmata l'esecuzione di un aspirato midollare. Sulla base del criterio clinico della pancitopenia veniva proposto ed eseguito un test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV che dava esito positivo. La paziente veniva pertanto sottoposta a valutazione infettivologica e trasferita presso il nostro reparto per la prosecuzione dell'iter diagnostico-terapeutico. La conta delle sottopopolazioni T-linfocitarie CD4 e CD8⁺ mostrava un quadro di marcato deficit (linfociti 600/mm³, VN 1200-3600/mm³; CD4 140/mm³, 24%, VN 28-58%; rapporto CD4/CD8 0,46).

All'arrivo in reparto la paziente si presentava in discrete condizioni cliniche, vigile e collaborante, con esame obiettivo cardio-toraco-addominale nella norma. La paziente non mostrava segni di patologie AIDS-definienti. Veniva avviata terapia con bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide fumarato (BIC/FTC/TAF) dopo valutazione delle interazioni farmacologiche e counseling.

La paziente veniva sottoposta alle indagini di screening sierologico con riscontro di negatività per virus epatitici (A, B e C), pregressa infezione da toxoplasma e CMV, negatività di VDRL e TPHA. Il test di conferma dell'infezione HIV condotto con metodica

Esito dell'esame Western Blot per la ricerca di Anticorpi anti-HIV	
gp160	+++
gp120	+++
p66	+ - -
p55	+++
p51	+++
gp41	+++
p39	+++
p31	+++
p24	+++
p17	+ - -
Peptide HIV-2	- - -

Tabella 1. Esito dell'esame Western Blot per la ricerca di Anticorpi anti-HIV.

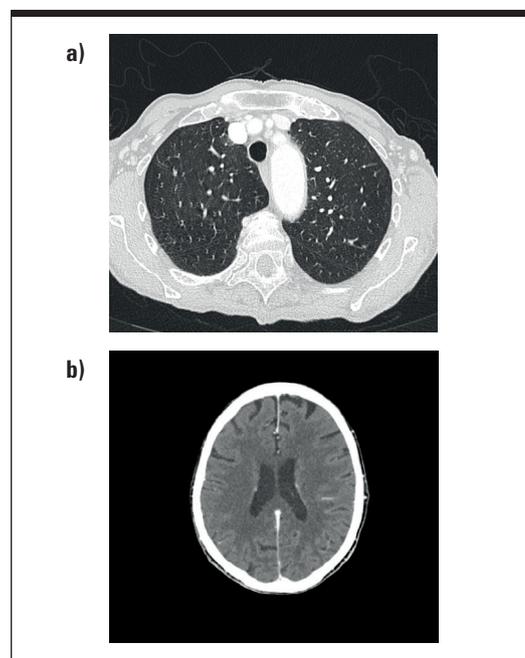


Figura 1. Esame TC:

a) torace: evidenza di linfonodi reattivi in sede periaortica e interaortocavale;

b) encefalo: ampliamento, di significato atrofico, degli spazi subaracnoidei della base e della convessità.

Western-Blot mostrava un profilo anticorpale evocativo di diagnosi non recente (**Tabella 1**), mentre il dosaggio dell'HIV-RNA plasmatico con metodica Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (Roche COBAS), evidenziava una carica virale di 318.000 copie/mL.

Veniva inoltre sottoposta a tomografia assiale computerizzata (TAC) total-body con mezzo di contrasto, con riscontro di falda di versamento pericardico, linfonodi reattivi in sede periaortica e interaortocavale.

All'encefalo, riscontro di accentuazione della ipodensità della sostanza bianca peri e sopraventricolare con infarti lacunari nel contesto a diverso stadio evolutivo da riferire a vasculopatia cronica. Ampliamento, di significato atrofico, degli spazi subaracnoidei della base e della convessità (**Figura 1**).

Per la scomparsa dell'iperpiressia e il mantenimento di buone condizioni cliniche, la paziente veniva dimessa con l'indicazione a proseguire il follow-up presso il nostro ambulatorio HIV. Veniva effettuato un counseling al nipote, care-giver della paziente, sulla necessità di somministrare quotidianamente la terapia.

Ad un mese di distanza dalla dimissione, la paziente ritorna a controllo ambulatoriale accompagnata dal care-giver: le condizioni generali appaiono stazionarie, l'ipoacusia drammaticamente peggiorata; il malfunzionamento dell'apparecchio acustico rende estremamente complicata la conversazione.

La paziente riferisce di non aver assunto la terapia sin dal momento della dimissione: a suo dire *“non ha bisogno di alcuna terapia e non riesce a comprendere il motivo di dover assumere delle compresse quando le sue condizioni cliniche sono buone e le compresse sgradevoli al palato”*. Viene effettuato un nuovo counseling alla paziente ed al care-giver, modificata la terapia e somministrata, dopo frantumazione in acqua, la prima compressa in presenza dei sanitari.

Discussione

La maggior parte degli studi condotti su pazienti anziani con infezione da HIV presenti in letteratura sono limitati a soggetti con diagnosi già nota ed in trattamento, e prendono prevalentemente in esame le problematiche legate alle comorbidità ed alle interazioni farmacologiche o quelle derivanti dall'invecchiamento in soggetti HIV-positivi (6-11). Per quanto riguarda la diagnosi in soggetti ultrasettantenni, la letteratura è limitata a casi isolati di pazienti giunti all'osservazione per i motivi più disparati ed in cui l'infezione da HIV è stata sospettata solo in ultima ratio.

Anche nel nostro caso, la diagnosi di infezione da HIV è stata effettuata in modo quasi accidentale in una paziente che non presentava all'anamnesi alcun fattore di rischio per essa. La paziente ignorava le cause di morte del marito, non sapeva collocare nel tempo l'evento ed al primo esame stentava anche a ricordarne il nome. L'anamnesi appariva muta per interventi chirurgici e trasfusioni di sangue ed ogni domanda che avesse voluto indagare su aspetti di tipo epidemiologico e comportamentale era fortemente ostacolata dal basso livello culturale, la marcata ipoacusia, le turbe della memoria. L'unico reperto significativo che aveva alimentato il sospetto era la linfopenia marcata, condizione clinica tra l'altro che in una paziente di questa età poteva essere associata ad altre cause.

Un caso simile al nostro è stato pubblicato da Yoshimatsu et al (12). In una donna di 70 anni, senza alcun fattore di rischio, con disturbi neurologici intermittenti ma progressivamente ingravescenti e una leucopenia persistente nel corso di un follow-up durato più di 12 mesi, è stata riscontrata un'infezione da HIV in uno stadio di very-late presenter (VLP). Gli autori, con un'attenta riflessione, identificano i motivi che hanno portato

a questa diagnosi così tardiva nell'assenza di fattori di rischio riferiti, nell'assenza di segni clinici e di infezioni opportunistiche evidenti e, soprattutto, nel fatto che la paziente non rientri nei criteri di screening universali raccomandati dal Center for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta (12).

La normativa italiana (Rep. N. 134/CSR del 27 luglio 2011) (11A11001) (G.U. Serie Generale n. 191 del 18 agosto 2011) prevede l'offerta attiva di test HIV *“in tutte le condizioni cliniche che possano essere riferite all'infezione da HIV, indipendentemente da una valutazione di rischio comportamentale incluse le patologie comprese nella definizione di caso di AIDS e patologie associate”*, non limitando quindi l'offerta a una specifica fascia di età (13). Tuttavia, specialmente nei soggetti di età superiore ai 70 anni, difficilmente il test viene offerto ed eseguito per i più svariati motivi, determinando con buona probabilità una sottostima dei casi di infezione in questa fascia di età.

Gli infettivologi hanno imparato in questi anni ad includere nella normale pratica clinica la proposta attiva del test in tutte quelle condizioni nelle quali esiste una più o meno elevata probabilità di associazione con una particolare patologia (tubercolosi, malattie sessualmente trasmissibili, linfomi, leucopenia, piastrinopenia, herpes zoster etc.) (14). Ciò malgrado, si stima che un certo numero di diagnosi possano essere state misconosciute a causa della mancata proposta del test (15) e, soprattutto, tale tipo di formazione culturale non è ancora diventata patrimonio condiviso con i geriatri e la medicina generalista. Appare evidente il ruolo centrale del medico nell'esercitare l'arte del sospetto clinico nei confronti di soggetti che, difficilmente, si offriranno spontaneamente per tale valutazione, anche quando buon senso ed inopportuno timore reverenziale sembrano suggerire di soprassedere.

Le problematiche legate alla diagnosi di infezione da HIV in un paziente di età avanzata sono simili a quelle che possiamo riscontrare nel paziente già diagnosticato che va incontro a invecchiamento: comorbidità, interazioni tra farmaci, scarsa aderenza. Tutte queste problematiche sono ulteriormente aggravate dal decadimento cognitivo causato in maniera combinata dall'infezione da HIV e dall'invecchiamento, dal sinergismo tra infezione da HIV e invecchiamento nel provocare disturbi

psichiatrici (specialmente quello depressivo) ingravescenti e dalla scarsa riserva funzionale e la conseguente capacità di adeguata immunocostituzione in risposta alla terapia antiretrovirale di combinazione (cART) (6,8,16).

Nel nostro caso, le difficoltà riscontrate nel primo mese successivo alla diagnosi sono state legate alla forte ipoacusia della paziente, fattore che non ha facilitato la comunicazione e quindi il counselling riguardante la terapia, alle sue difficoltà nell'ingerire le compresse, ad una inadeguata e forse impreparata rete sociale di supporto. La terapia in single-tablet regimen è stata scelta sulla base delle potenziali interazioni con i farmaci assunti dalla paziente e per la facilità di gestione in un soggetto di età così avanzata. Malgrado si sia provveduto ad illustrare proattivamente al care-giver l'importanza della regolare assunzione dei farmaci e le modalità di somministrazione e a fornire disponibilità per ogni

ulteriore chiarimento, la risolutezza della paziente nel decidere di non assumere i farmaci ha finito, almeno per ora, con il prevalere.

Conclusioni

La descrizione di questo caso clinico ci dimostra, ancora una volta, che l'HIV, diversamente da quanto avviene nella realtà giornaliera, è un virus privo di preconcetti, che colpisce in maniera indiscriminata indipendentemente da razza, sesso, religione ed età. Appare pertanto di fondamentale importanza diffondere la cultura di un più estensivo uso del test ed implementare quei comportamenti che possano liberare i medici, che più frequentemente si trovano a contatto con pazienti anziani, da quei preconcetti che continuano ad associare l'infezione da HIV esclusivamente a certi ceti sociali, a certi comportamenti, ma soprattutto a certe fasce d'età. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Superiore di Sanità (ISS). *Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2014. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2015; 28 (9, Suppl. 1): 1-48.
2. Istituto Superiore di Sanità (ISS). *Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2015. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2016; 29 (9, Suppl. 1): 1-52.
3. Istituto Superiore di Sanità (ISS). *Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2016. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2017; 30 (9, Suppl. 1): 1-52.
4. Istituto Superiore di Sanità (ISS). *Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2017. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2018; 31 (9, Suppl. 1): 1-51.
5. Istituto Superiore di Sanità (ISS). *Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 Dicembre 2018. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2019; 32 (10): 1-54.
6. Mothe B, Perez I, Domingo P, et al. *HIV-1 infection in subjects older than 70: a multicenter cross-sectional assessment in Catalonia, Spain*. *Curr HIV Res*. 2009; 7: 597-600. doi:10.2174/157016209789973691.
7. Deeks SG, Phillips AN. *HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity*. *Br Med J*. 2009; 338: a3172. doi:10.1136/bmj.a3172.
8. Calcagno A, Nozza S, Mussi C, et al. *Ageing with HIV: a multidisciplinary review*. *Infection*. 2015; 43: 509-22. doi:10.1007/s15010-015-0795-5.
9. Sun-Suslow N, Paolillo EW, Morgan EE, Letendre S, Iudicello J, Moore DJ. *Brief Report: Frailty and HIV Disease Severity Synergistically Increase Risk of HIV-Associated Neurocognitive Disorders*. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020; 84: 522-6. doi:10.1097/QAI.0000000000002391.
10. Álvarez S, Brañas F, Sánchez-Conde M, Moreno S, Lopez Bernaldo de Quirós JC, Muñoz-Fernández MÁ. *Frailty, markers of immune activation and oxidative stress in HIV infected elderly*. *PLoS One*. 2020; 15: e0230339-19. doi:10.1371/journal.pone.0230339.
11. Kompella S, Al-Khateeb T, Riaz OA, et al. *HIV-Associated Neurocognitive Disorder (HAND): Relative Risk Factors*. In: Vol 3. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020: 367-26. doi:10.1007/7854_2020_131.
12. Yoshimatsu K, Bostwick JM. *A horse in zebra stripes: a peculiar case of undetected end-stage AIDS*. *General Hospital Psychiatry* 2015; 37: 620.e3-.e4. doi:10.1016/j.genhosppsych. 2015.06.013.
13. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. *Linee guida Italiane sull'utilizzo della terapia antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1*. 2018: 1-176.
14. Raben D, Sullivan AK, Mocroft A, et al; HIDES Study Group. *Improving the evidence for indicator condition guided HIV testing in Europe: Results from the HIDES II Study - 2012 - 2015*. *PLoS One* 2019; 14: e0220108. doi: 10.1371/journal.pone.0220108.
15. Raben D, Mocroft A, Rayment M, et al; HIDES Audit Study Group. *Auditing HIV Testing Rates across Europe: Results from the HIDES 2 Study*. *PLoS One*. 2015; 10: e0140845. doi: 10.1371/journal.pone.0140845.
16. Facciola A, D'Aleo F, Ceccarelli M, Pellicano G. *The third age of combination antiretroviral therapy*. *JHA*. 2018; 3: 40-42. doi:10.19198/JHA31449.