

Alterazioni endocrine nei pazienti HIV/AIDS

Carlo Foresta¹ · Umberto Valente¹

Publicato online: 23 novembre 2015
© Springer International Publishing AG 2015

Sommario La malattia da HIV è una malattia sistemica in cui hanno rilevanza l'effetto diretto del virus, lo stato infiammatorio cronico, le infezioni intercorrenti, le neoplasie, i farmaci, i danni d'organo, la malnutrizione, il calo ponderale/cachessia, le cattive abitudini di vita, lo stress psicologico. In questi ultimi anni la malattia, grazie alla *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), è diventata cronica, con età media dei pazienti più avanzata. Le disfunzioni endocrine e metaboliche sono state documentate dall'esperienza clinica e dai dati di numerosi lavori.

Parole chiave HIV · HAART · Endocrinopatie

L'HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) è un retrovirus che infetta le cellule che esprimono il recettore CD4, proteina di membrana presente sui linfociti T-helper. Una volta penetrato nel citoplasma cellulare, sintetizza DNA dal RNA virale grazie alla trascrittasi inversa, una DNA-polimerasi RNA-dipendente, e lo integra nel DNA della cellula. L'infezione virale distrugge i linfociti T-helper direttamente e indirettamente, provocando una sindrome da deficienza del sistema immunitario, la *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS).

Proposto da Marco Ferdeghini.

Materiale elettronico supplementare La versione elettronica di questo articolo (DOI:10.1007/s40619-015-0151-0) contiene materiale supplementare, disponibile per gli utenti autorizzati.

✉ C. Foresta
carlo.foresta@unipd.it

¹ Dipartimento di Medicina, Sezione di Endocrinologia e Centro di Patologia della Riproduzione Umana, Università di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova, Italia

La malattia da HIV è una malattia cronica sistemica multiorgano, caratterizzata da infezioni opportunistiche e patologie neoplastiche. La trasmissione del virus avviene per via sessuale, parenterale e verticale (da madre a figlio durante la gravidanza e il parto).

La pandemia di HIV (la stima di persone che sono affette da HIV nel 2012 è di circa 35,3 milioni, di cui 120.000 in Italia) [1] e l'elevata sopravvivenza (la mortalità è passata dal 100% del 1984 all'attuale 8%) dopo l'avvento delle nuove terapie antiretrovirali (HAART), ha contribuito ad aumentare l'incidenza di endocrinopatie nei pazienti affetti da AIDS nelle ultime due decadi.

Lo spettro delle endocrinopatie HIV-correlate è molto ampio e può presentarsi come manifestazione primaria dovuta all'azione diretta del virus o può dar luogo a un'endocrinopatia secondaria a effetti indiretti di citochine, infezioni opportunistiche e più raramente da neoplasie (Tabella 1). Allo stesso tempo, la terapia antiretrovirale e altri farmaci utilizzati nella cura dell'AIDS (Tabella 2) sono criticamente responsabili dei cambiamenti nella composizione corporea e dei parametri metabolici che risultano essere causa della sindrome da deperimento e della lipodistrofia HIV correlata.

La sindrome da deperimento AIDS-correlata è definita dalla perdita di peso corporeo inferiore al 90% del peso ideale o da una perdita di peso superiore al 10% in 3 mesi.

È caratterizzata da una perdita sproporzionata di massa magra con relativo risparmio di grasso corporeo con la progressione della malattia, atrofia muscolare, debolezza, aumento della spesa energetica a riposo e ipertrigliceridemia [2].

La lipodistrofia HIV-correlata è caratterizzata da cambiamenti fenotipici dovuti alla ridistribuzione del grasso corporeo che causa un'alterazione dei lineamenti producendo praticamente delle "stimmati"; caratteristiche sono la perdita di tessuto adiposo delle gambe, dei glutei, delle braccia e

del volto e un accumulo a livello retrocervicale, addominale, inguinale e dorsale. Soprattutto a livello del volto queste alterazioni hanno portato un grande disagio sociale. Alcuni aspetti simili alla sindrome di Cushing hanno portato a definirla “sindrome pseudo-Cushing”, anche se non vi sono altre correlazioni specifiche (debolezza muscolare prossimale, lividi e pletora facciale) né parametri biochimici associati a questa sindrome, con ritmo del cortisolo conservato e adeguata soppressione al test con desametasone. Tuttavia, è molto spesso associata a insulino-resistenza, iperglicemia, ipertrigliceridemia con conseguente rischio aumentato di sviluppare malattie cardiovascolari.

Tabella 1 Alterazioni endocrine comuni nell'uomo

Endocrinopatie causate da effetto diretto dell'HIV	
Adrenalite da HIV e compromissione surrenale	
Ipercortisolismo	
Necrosi adenoipofisaria idiopatica	
Iperprolattinemia	
Ipogonadismo primario	
Disturbi della crescita	
Sindrome da deterioramento AIDS/HIV	
Endocrinopatie da distruzione strutturale delle ghiandole	
Adrenalite Cytomegalovirus (CMV)-indotta	
Infezioni da micobatteri, criptococchi e toxoplasmosi	
Emorragie e ascessi causati da insufficienza ghiandolare (ipopituitarismo, ipotiroidismo, iposurrenalismo) ipogonadismo secondario	
Endocrinopatie correlate a farmaci	
Insulino-resistenza e diabete mellito	
Dislipidemie	
Alterazioni elettrolitiche e della matrice ossea	
Sindrome da ricostituzione immunitaria—Malattia di Graves	
Lipodistrofia HIV correlata	
Pancreatite	

Più di 20 antiretrovirali di gruppi differenti, inibitori della proteasi (PI), inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), nucleotidi inibitori della trascrittasi, inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) sono stati approvati per il trattamento dell'AIDS. Principalmente, sono metabolizzati nel fegato e in minima parte anche nel rene e nel plasma.

Anormalità metaboliche, a livello surrenalico, delle gonadi, della tiroide e delle ossa sono molto comuni sia nelle fasi di esordio che nelle fasi tardive della malattia, con conseguente riduzione della qualità di vita e significativa morbidità e mortalità.

Il meccanismo con cui l'HIV potrebbe influenzare la funzione ghiandolare e la secrezione ormonale riguarda principalmente gli effetti immunomodulatori di citochine che interessano ad ogni livello gli assi endocrini.

La ghiandola surrenalica ha sempre ricevuto grande attenzione come organo bersaglio, e l'adrenalite HIV-correlata è un'entità ben nota.

Si ipotizza che nell'infezione da HIV attiva siano i macrofagi a secernere le interleuchine (IL-1) e il fattore di necrosi tumorale (TNF), potenti stimolatori a livello surrenalico [3].

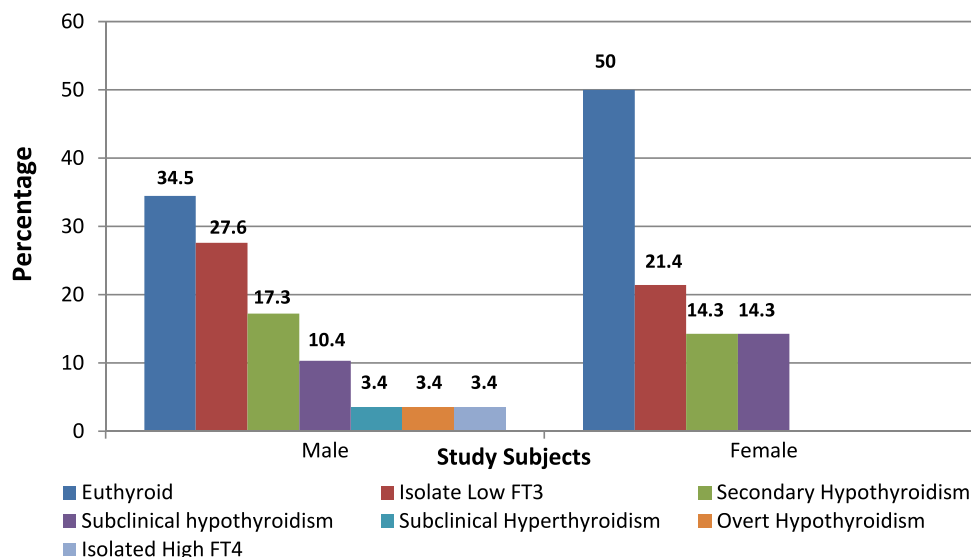
La IL-1, prodotta a livello dell'eminanza mediana, può anche interessare ipotalamo e ipofisi; infatti, in colture di cellule ipofisarie, stimolava la secrezione di ACTH.

Le cellule mononucleari HIV-infette stimolano la produzione di interferone (IFN), la cui concentrazione sierica aumenta nelle fasi avanzate di malattia; in questi pazienti la funzione del recettore dei glucocorticoidi è stata trovata anormale in associazione con l'aumento dei livelli di IFN α . Per quanto concerne i processi distruttivi ghiandolari secondari, l'adrenalite da citomegalovirus (CMV) è la più comune, seguita da coinfezioni da *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* e criptococco.

Tabella 2 Effetti endocrini dei farmaci addizionali

Farmaco	Meccanismo	Effetto endocrino
Rifampicina	Aumento catabolismo cortisolo	Insufficienza surrenalica, iperglicemia
Ketoconazolo	↓ della steroidogenesi surrenalica e testicolare ↓ formazione di Vitamina D	Insufficienza surrenalica, ipogonadismo, ginecomastia Deficit di vitamina D
Fentoina	↑ metabolismo del cortisolo	Iperglycemia, iperprolattinemia, ginecomastia deficit di vitamina D
Oppiacei	↓ metabolismo del cortisolo, ↓ secrezione GnRH	Ipogonadismo ipogonadotropo
Sulfamethoxazole trimetoprim (TMP-SMZ)	Infiammazione del pancreas, insufficienza dei canali ionici nei nefroni distali	Iperkalemia, iponatremia, ipouricemia
Pentamidina	Infiammazione e distruzione delle beta cellule, pancreatiche, nefrotossicità	Pancreatite, ipocalcemia, ipokalemia, ipermagnesemia, alterazioni glicemiche
Foscarnet	↓ calcio ionizzato sierico	Ipokalcemia, iperfosfatemia, ipokalemia, diabete insipido nefrogenico
Megestrol acetato	Avendo proprietà glucocorticoidi diminuisce i livelli di ACTH e gonadotropine	Aspetto Cushingoide, aumento di peso, iperglicemia insufficienza surrenalica, ipogonadismo

Fig. 1 Disfunzioni della ghiandola tiroidea in pazienti con infezione da HIV (da [12])



La sottile compromissione della funzione surrenale si manifesta come affaticamento, iponatriemia o, raramente, con sintomi clinici di insufficienza surrenalica.

La riserva surrenalica alterata è un riscontro comune, evidente dalla ridotta concentrazione sierica di aldosterone e deidroepiandrosterone (DHEA) con normali livelli di cortisolo in risposta allo stimolo con ACTH. All'esame autoptico, la ghiandola surrenalica mostra segni di infiammazione e di necrosi.

Raramente si assiste a una resistenza a livello dei recettori dei glucocorticoidi, tali pazienti hanno dimostrato un aumento del cortisolo e dei livelli di ACTH con sintomi addisoniani.

In condizioni sospette e con la presenza di fattori di rischio (infezioni opportunistiche, farmaci), dovrebbe sempre essere valutata l'eventuale insufficienza surrenalica. La funzionalità dell'asse è prima valutata dal test di stimolazione con cosintropina nell'insufficienza surrenalica primaria. Se sospettata la disfunzione surrenalica secondaria, è utile dosare il livello di cortisolo al mattino o eseguire il test di tolleranza insulinica. Il passo successivo è il test all'ACTH e un appropriato imaging per la localizzazione della malattia.

Alterazioni della funzione tiroidea sono state riscontrate nei pazienti affetti da HIV, anche se la prevalenza non risulta essere maggiore rispetto alla popolazione generale (Fig. 1).

I livelli di *thyroid binding globulin* (TBG) correlano inversamente con la conta dei CD4, risultando, quindi, elevati nelle fasi avanzate della malattia con conseguente riduzione dei livelli di FT3 dovuta anche a una compromessa deiodinazione da T4 a T3 e aumento di rT3 (reverse triiodothyronine) [4].

Recenti lavori hanno dimostrato un aumento della prevalenza di ipotiroidismo primario; tuttavia, la causa di fondo rimane poco chiara.

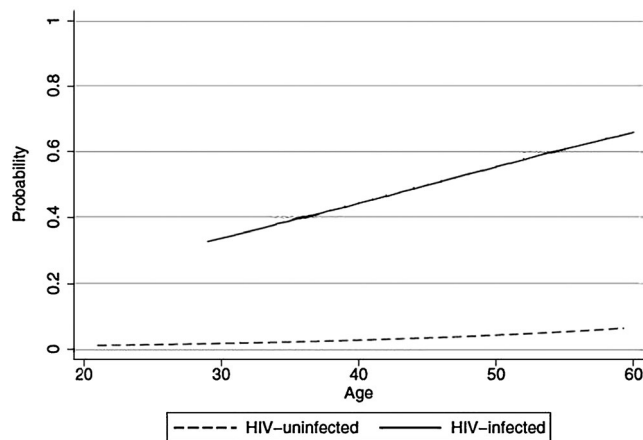


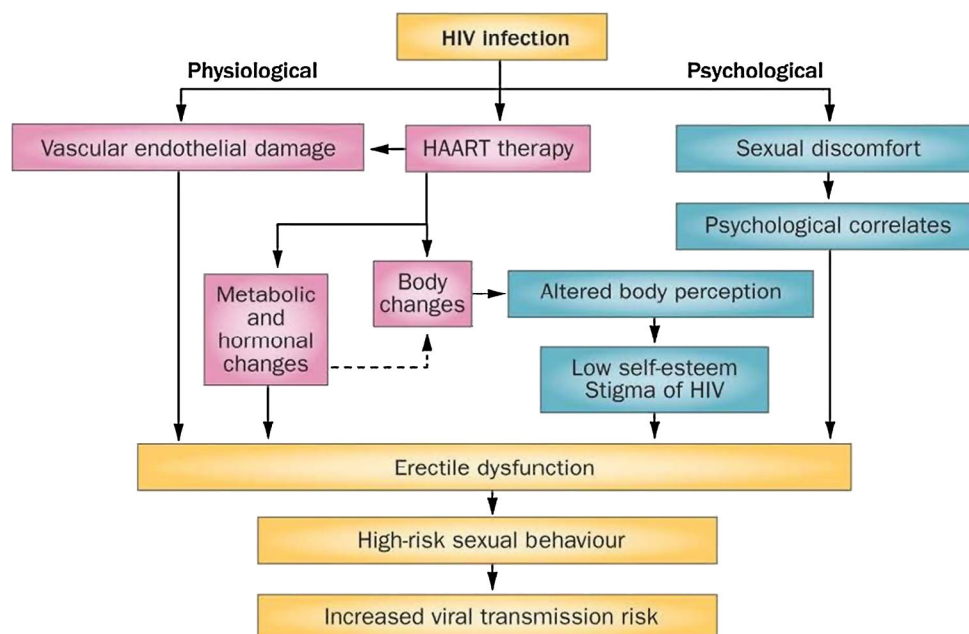
Fig. 2 Rischio comparativo di disfunzione erettile, in funzione dell'età cronologica negli anni, tra soggetti con infezione da HIV e soggetti non infetti da HIV (da [13])

La disfunzione tiroidea è stata descritta come componente della sindrome da ricostituzione immunitaria che si verifica in concomitanza dell'inizio della terapia antiretrovirale. La malattia di Graves' è la più comune tra le sindromi di ricostituzione immunitaria, mostrando maggiore prevalenza nelle donne (3% per le donne e 0,2% per gli uomini).

Nell'ipotiroidismo subclinico con lieve rialzo del TSH, la funzionalità tiroidea dovrebbe essere rivalutata dopo 1–3 mesi. Il trattamento con l-tiroxina dovrebbe essere considerato in pazienti con livelli di TSH persistentemente >10 mU/L. Tuttavia, vi sono insufficienti prove per raccomandare lo screening di routine della funzione tiroidea in pazienti affetti da AIDS asintomatici.

La disfunzione gonadica nel maschio è il disordine più comune nei pazienti affetti da AIDS. Clinicamente, circa il 67% dei pazienti di sesso maschile lamenta perdita di libido e il 33% disfunzione erettile (Figg. 2, 3).

Fig. 3 Fattori patologici e psicologici che influenzano la patogenesi della disfunzione erettile negli uomini con infezione da HIV (da [14])



L'ipogonadismo è anche associato a sarcopenia, perdita di peso e riduzione della forza [5].

Dal punto di vista fisiopatologico, la disfunzione gonadica è spesso secondaria a ridotta secrezione di gonadotropine per effetto della malnutrizione, infezione-infiammazione e della terapia farmacologica, fenomeno che porta a una precoce “andropausa”.

Un aumento dei livelli di prolattina e la presenza di ginecomastia sono stati segnalati tra i pazienti con infezione da HIV, probabilmente dovuti a una riduzione del tono dopaminergico e conseguente aumento della bioattività della prolattina.

I livelli di *sex hormone binding globulin* (SHBG) aumentano del 30–55%, motivo per cui il dosaggio di testosterone libero è sempre consigliato per diagnosticare l'ipogonadismo. La terapia sostitutiva con testosterone a concentrazioni fisiologiche portano a un aumento della massa magra dell'8% in un anno circa, migliorando la qualità di vita e riducendo i sintomi depressivi.

Informazioni sulla funzione gonadica in donne con HIV è limitata, la disfunzione ovarica è meno comune. Circa il 25% delle donne presenta amenorrea durante le fasi acute della malattia, cicli anovulatori sono comuni nella metà delle pazienti con un bassa conta CD4 e circa l'8% raggiunge la menopausa precocemente. La carenza di androgeni è stata riportata soprattutto in donne con un calo ponderale significativo che sembrerebbe essere dovuto a shunt intra-surrenale verso la produzione di cortisolo; infatti test con gonadotropina corionica umana hanno mostrato intatta la produzione di androgeni ovarici.

Nelle infezioni da HIV il pancreas è un frequente organo bersaglio di infezioni opportunistiche e neoplasie (linfoma, sarcoma di Kaposi). Anche se clinicamente rilevanti, le alterazioni pancreatiche sono molto rare; la pancreatite e l'ipoglicemia sono le manifestazioni più comuni. La pancreatite è solitamente causata dall'uso dei farmaci come pentamidina, trimetoprim, didanosina e zalcitabina.

L'ipoglicemia può derivare dall'infiammazione delle cellule insulari da pentamidina con conseguente rilascio di insulina [6].

Disturbi dell'omeostasi del glucosio sono relativamente comuni nei pazienti con dislipidemia e sindrome lipodistrofica. Il diabete mellito è risultato essere tre volte più frequenti tra i pazienti trattati con HAART.

I meccanismi di insulino-resistenza includono la distribuzione del grasso a livello addominale, la perdita di grasso sottocutaneo periferico, l'alterazione di citochine, come livelli elevati di TNF e bassa adiponectina o altri fattori come l'aumento della lipolisi, il maggiore accumulo di grassi nel fegato e nei muscoli, la tossicità mitocondriale e l'uso di antiretrovirali specifici come gli inibitori della proteasi [6].

La mancata crescita e, in particolare, il difetto di crescita, rappresentano un importante problema nel trattamento di bambini affetti da HIV. Il deficit di GH, nonché l'insensibilità al GH sono una potenziale causa del deficit di crescita in tali pazienti che portano a ridotti livelli di insulin-like growth factor 1 (IGF1) e di IGF binding protein 3 (IGFBP3) a causa della loro maggiore proteolisi.

Tale condizione potrebbe migliorare con l'aumento ponderale e il ripristino parziale delle funzioni immunitarie do-

po terapia con HAART. Lo sviluppo timico normale non può avvenire in stato di carenza di GH [7]. Tra i bambini affetti da HIV con lipoatrofia, la diminuita secrezione di GH è associata a un eccesso di grasso viscerale.

I malati di AIDS adulti presentano due modelli distinti di alterazioni dell'asse GH-IGF1. Nei pazienti con sindrome da deperimento AIDS correlata, i livelli di GH aumentano a causa della resistenza al GH stesso con conseguente diminuzione dei valori di IGF1, modello tipico degli stati di malnutrizione. Al contrario nei pazienti obesi con aumento del grasso viscerale e lipodistrofia si manifesta uno stato di carenza di GH con una diminuzione dell'ampiezza dei livelli medi di GH durante la notte e dei picchi durante la giornata. Questo stato di soppressione del rilascio di GH nella sindrome da lipodistrofia può essere dovuto a un aumento del tono della somatostatina, diminuzione della grelina e aumento degli acidi grassi liberi circolatori a causa di una maggiore lipolisi [8].

L'iponatriemia e iperkaliemia sono i più frequenti disturbi fluido-elettrolitici in pazienti affetti da AIDS. L'iponatriemia ($\text{Na} < 130 \text{ mmol/L}$) è più spesso legata alla secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH) [9].

Questi pazienti sono euvolemici con basso contenuto di sodio sierico, un'aumentata escrezione urinaria di sodio e inappropriata elevata osmolarità urinaria. Diverse infezioni e tumori sono la più comune causa di fondo. Il trattamento sintomatico con restrizione dei liquidi e nei casi più gravi infusione di soluzione salina ipertonica dovrebbe essere previsto. Tra i pazienti iponatriemici e ipovolemici con infezione da HIV, la maggioranza (30%) soffre di insufficienza surrenalica. L'iponatriemia ipovolemica può anche essere causa di diarrea, vomito e compromessa clearance dell'acqua (nephropatia HIV). L'ipoadosteronismo iporeninemico raramente può essere causato da farmaci come miconazolo e pentamidina. L'ipernatriemia si può associare a diabete insipido nefrogeno foscarnet-indotto.

L'uso di trimetoprim è stato segnalato come la causa più comune di iperkaliemia, la struttura di questo farmaco è simile a quella dell'amiloride e inibisce l'escrezione tubolare di potassio.

Osteoporosi e osteopenia sono comuni tra i pazienti affetti da AIDS [10]. La riduzione della densità minerale ossea (Tabella 3) si stima essere intorno al 73% rispetto al 30% nei soggetti HIV negativi di pari età ed è stata riportata anche in bambini HIV positivi che ricevevano terapia con HAART e in percentuali maggiori in quelli con lipodistrofia (Fig. 4).

In questo gruppo di pazienti vi era un aumento degli indici di riassorbimento osseo e osteocalcina ridotta.

Il potenziale effetto delle basse concentrazioni di GH e IGF1 sulla densità ossea può essere responsabile della riduzione della densità ossea totale. L'ipogonadismo e l'eccesso di adiposità viscerale sono altri fattori che contribuiscono in maniera significativa nella riduzione della densità ossea vertebrale. Anche il trattamento con gli inibitori delle proteasi portano a una carenza di vitamina D che può agire come fattore additivo.

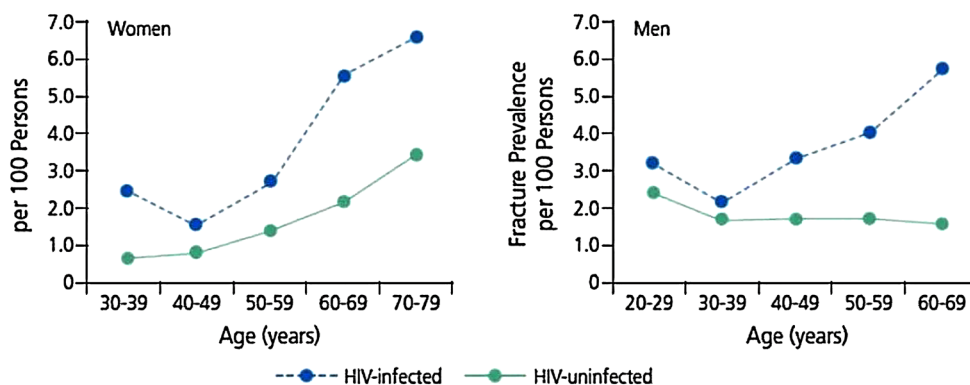
Studi recenti hanno dimostrato che l'alendronato è efficace per aumentare la densità ossea (5,2% aumento della densità ossea della colonna vertebrale in 48 settimane) tra i pazienti con osteoporosi idiopatica [11]. Pazienti di sesso maschile con sindrome da deperimento solitamente beneficiano di un trattamento con testosterone ad alte dosi (200 mg/settimana).

I malati HIV positivi spesso vanno incontro a ipocalcemia, con una prevalenza del 6,5% quasi. Circa la metà dei

Tabella 3 Fattori di rischio di riduzione del BMD in soggetti HIV positivi

- Peso ridotto
- Durata dell'infezione
- Età avanzata
- Fumo
- Razza
- Stavudina
- Sesso femminile
- HIV RNA
- Tenofovir
- Inibitori delle proteasi
- Durata della terapia con NRTI

Fig. 4 Prevalenza di frattura in uomini e donne con o senza infezione da HIV nel Massachusetts General Hospital dal 1996 al 2008 (da [15])



pazienti hanno deficit di vitamina D senza aumento compensatorio del paratormone (PTH), probabilmente dovuto all'immunodeficienza e alla presenza di ipomagnesemia.

La carenza di vitamina D è multifattoriale, le cause includono malassorbimento (enteropatia AIDS correlata), diminuzione dell'idrossilazione PI indotta e Sindrome di Fanconi con ipofosfatemia (tenofovir, cedofovir).

La formazione di granulomi (tubercolosi, linfoma) che induce un'eccessiva produzione di vitamina D3 attiva, un maggiore riassorbimento osteoclastico dell'osso a livello locale (da disseminazione di CMV) o l'attivazione di PTH-related protein (HTLV1), possono spiegare alcune delle rare condizioni associate a ipercalcemia.

In conclusione, le disfunzioni endocrine non possono più essere considerate eventi rari nei pazienti affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita. Il binomio HIV-endocrinologia sta evolvendo come un nuovo angolo di ricerca nel campo della medicina moderna. La disfunzione gonadica è la manifestazione più comune, seguita da disordini della ghiandola tiroidea e di quella surrenalica.

Il ruolo della terapia ormonale sostitutiva è ancora argomento di dibattito scientifico e saranno necessari diversi studi longitudinali per poter capire al meglio le basi fisiopatologiche sottostanti le alterazioni endocrine per poter ridurre la morbilità e migliorare la qualità di vita dei soggetti HIV positivi.

Conflitto di interesse Gli autori Carlo Foresta e Umberto Valente dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

1. Bhasin S, Singh AB, Javanbakht M (2007) Neuroendocrine abnormalities associated with HIV infection. *Endocrinol Metab Clin N Am* 30:749–764
2. Macallan DE, Noble C, Baldwin C et al (1995) Energy expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 333:83–88
3. Merrill JE, Koyanagi Y, Chen ISY (1989) Interleukin-1 and tumor necrosis factor α can be induced from mononuclear phagocytes by human immunodeficiency virus type 1 binding to the CD4 receptor. *J Virol* 63:4404–4408
4. Hoffman CJ, Brown TT (2007) Thyroid function abnormalities in HIV infected patients. *Clin Infect Dis* 45:488–494
5. Mylonakis E, Koutkia P, Grinspoon S (2001) Diagnosis and treatment of androgen deficiency in human immunodeficiency virus-infected men and women. *Clin Infect Dis* 33:857–864
6. Hadigan C, Rabe J, Meiningner G et al (2003) Inhibition of lipolysis improves insulin sensitivity in protease inhibitor-treated HIV-infected men with fat redistribution. *Am J Clin Nutr* 77:490–494
7. Vigano A, Saresella M, Trabattoni et al (2004) Growth hormone in T-lymphocyte thymic and post thymic development: a study in HIV-infected children. *J Pediatr* 145:542–548
8. Koutkia P, Meiningner G, Canavan B et al (2005) Metabolic regulation of growth hormone by free fatty acids, somatostatin, and ghrelin in HIV-lipodystrophy. *Am J Physiol: Endocrinol Metab* 90:32–38
9. Tang WW, Kaptein E, Feinstein EI, Massry SG (1993) Hyponatremia in hospitalized patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the AIDS-related complex. *Am J Med* 94:169–174
10. Amiel C, Ostertag A, Slama L et al (2004) BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res* 19:402–409
11. Mondy K, Powerly WG, Claxton SA et al (2005) Alendronate, vitamin D, and calcium for the treatment of osteopenia/osteoporosis associated with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 38:426–431
12. Tripathy SK, Agrawala RK, Baliarsingha AK (2015) Endocrine alterations in HIV-infected patients. *Indian J Endocrinol Metab* 19(1):143–147
13. Zona S, Guaraldi G, Luzi K et al (2012) Erectile dysfunction is more common in young to middle-aged HIV-infected men than in HIV-uninfected men. *J Sex Med* 9(7):1923–1930
14. Santi D, Brigante G, Zona S et al (2014) Male sexual dysfunction and HIV—a clinical perspective. *Nat Rev Urol* 11(2):99–109
15. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK (2008) Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 93(9):3499–3504