

Casi clinici

Infarto miocardico acuto in paziente HIV-positivo in trattamento con inibitori delle proteasi

Angela Maria Gurgo, Fabio Massimo Ferri, Renzo Iulianella, Clorinda Luciani, Antonio Lucifero, Pasquale Staropoli, Massimo Rocchi

Reperto di Cardiologia-UTIC, Casa di Cura Nuova Itor, Roma

Key words:
HIV; Ischemic
cardiomyopathy;
Protease inhibitors.

We report the case of a 40-year-old HIV-positive man, undergoing three-drug antiretroviral therapy for 2 years that included a protease inhibitor (ritonavir). The patient was admitted to our Coronary Care Unit with an acute anterior myocardial infarction.

He smoked 20 cigarettes/day and had a family history of hypertension. At the time of hospitalization, triglyceride levels were found to be high (290 mg/dl).

Metabolic alterations associated with the prolonged use of protease inhibitors, such as insulin resistance, dyslipidemia and lipodystrophy, have recently been described. This side effect may lead to premature coronary artery disease.

Therefore it is mandatory to be aware that treatment with protease inhibitors in HIV-positive patients, despite survival prolongation and lowering of AIDS complications, may accelerate atherosclerosis and precipitate acute coronary events, especially in patients with pre-existing cardiovascular risk factors.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (11): 1236-1239)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 23 marzo 2001; nuova stesura il 9 luglio 2001; accettato il 28 agosto 2001.

Per la corrispondenza:
Dr. Massimo Rocchi

Reperto di
Cardiologia-UTIC
Casa di Cura Nuova Itor
Via di Pietralata, 162
00158 Roma

Caso clinico

Un uomo di 40 anni, ex-tossicodipendente, HIV-positivo, veniva ricoverato nella nostra unità di terapia intensiva coronarica (UTIC) proveniente dal Pronto Soccorso di un altro ospedale, con la diagnosi di infarto miocardico anteriore acuto.

All'ingresso il paziente era asintomatico per angore e dispnea, la pressione arteriosa era 130/80 mmHg, il polso era ritmico con una frequenza di 80 b/min. All'auscultazione cardiaca i toni erano netti e le pause libere. All'auscultazione toracica si apprezzava un murmure vescicolare normale su tutto l'ambito polmonare.

L'ECG mostrava un sopraslivellamento del tratto ST > 1 mm nelle derivazioni precordiali da V₂ a V₅ con inversione dell'onda T da V₃ a V₅ (Fig. 1).

Gli esami ematochimici evidenziavano un incremento degli enzimi cardiospecifici ed ipertrigliceridemia (Tab. I).

Un ecocardiogramma eseguito all'ingresso documentava la presenza di un ventricolo sinistro lievemente dilatato (63 mm) con acinesia apicale ed ipocinesia del setto anteriore e della porzione medio-basale del

setto posteriore e funzione sistolica globale lievemente ridotta (frazione di eiezione 48%).

Il paziente riferiva familiarità per ipertensione arteriosa. Fino a 15 anni prima aveva fatto uso di eroina per via iniettiva. Al momento del ricovero fumava circa 20 sigarette al dì, non faceva abuso di alcolici né assumeva cocaina ma faceva uso regolare di marijuana e hashish. Da circa 10 anni sapeva di essere HIV-positivo, dallo stesso periodo sapeva anche di essere positivo per epatite B e D. Da 2 anni assumeva una tripla terapia antivirale a base di stavudina (40 mg × 2/die), didanosina (200 mg × 2/die) ed un inibitore delle proteasi (ritonavir 600 mg × 2/die).

Prima di allora il paziente non aveva seguito alcun trattamento antivirale. Un controllo effettuato circa 20 giorni prima del ricovero aveva riscontrato livelli di linfociti CD4+ di 280/μl e valori di HIV-RNA pari a 700 copie/ml.

Da circa 1 anno esami ematochimici avevano evidenziato la presenza di una marcata ipertrigliceridemia (700 mg/dl). Per tale motivo il paziente aveva iniziato terapia con gemfibrozil (900 mg/die).

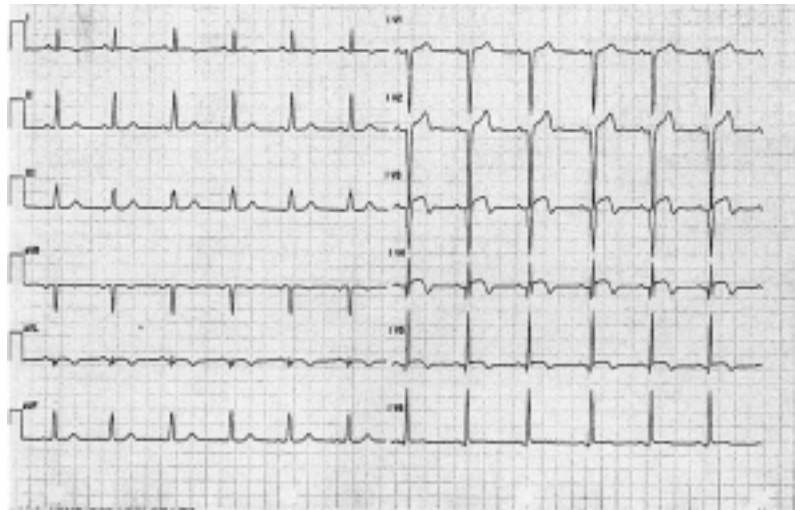


Figura 1. ECG all'ingresso.

Tabella I. Esami ematochimici all'ingresso.

Azotemia (mg/dl)	19 (v.n. 12-50)
Creatininemia (mg/dl)	0.7 (v.n. 0-1)
Sodiemia (mmol/l)	142 (v.n. 139-145)
Potassiemia (mmol/l)	4.2 (v.n. 3.8-4.9)
Glicemia (mg/dl)	77 (v.n. 65-110)
Colesterolemia (mg/dl)	205 (v.n. 120-220)
Trigliceridemia (mg/dl)	290 (v.n. 80-160)
GOT (U/l)	259 (v.n. 0-40)
GPT (U/l)	64 (v.n. 0-40)
CK (U/l)	1054 (v.n. 9-236)
CK-MB (U/l)	218 (v.n. 0-5)
Troponina I (ng/ml)	384.7 (v.n. 0-0.5)
LDH (U/l)	471 (v.n. 100-190)

CK = creatinichinasi; GOT = transaminasi glutamico-ossalacetica; GPT = transaminasi glutamico-piruvica; LDH = latticodeidrogenasi.

Il paziente faceva risalire a 5 giorni prima del ricovero la comparsa di una sintomatologia caratterizzata da dolore costrittivo retrosternale irradiato ad entrambe le braccia che insorgeva per sforzi lievi e regrediva con il riposo dopo pochi minuti. La notte precedente il ricovero riferiva la comparsa, a riposo, di un intenso dolore costrittivo retrosternale associato a nausea e profusa sudorazione algida, della durata di circa 2 ore. Il giorno seguente, dopo circa 14 ore dall'insorgenza della sintomatologia, il paziente si ricoverava presso il Pronto Soccorso di un altro ospedale dove, per il prolungato tempo precoronarico, non veniva eseguita la terapia trombolitica. Il paziente veniva quindi trasferito presso la nostra UTIC.

Qui veniva praticata terapia con nitroglicerina, atenololo, eparina sodica e antiaggreganti piastrinici. Questi ultimi venivano sospesi in seconda giornata per la comparsa di melena. In sesta giornata il paziente presentava un episodio di angina instabile postinfartuale non associato a significative modificazioni elettrocar-

diografiche (Fig. 2). In dodicesima giornata il paziente veniva dimesso in condizioni cliniche stabili, con l'indicazione ad eseguire un esame coronarovenicolografico.

La coronarografia eseguita 1 mese dopo la dimissione evidenziava occlusione della coronaria discendente anteriore dopo l'origine del primo ramo diagonale che presentava a sua volta stenosi critica all'origine con restante circolo coronarico indenne. Veniva quindi posta l'indicazione ad angioplastica coronarica percutanea.

Discussione

Già da tempo è stata notata un'associazione fra infezione da HIV e patologia coronarica conseguenza di una disfunzione endoteliale e di uno stato di ipercoagulabilità indotti dal virus stesso¹. È stato dimostrato infatti che il virus HIV è in grado, attraverso un danno sia diretto che indiretto, di alterare le cellule endoteliali modificandone le proprietà adesive e favorendo così la comparsa di vasculopatia². Tuttavia, studi di coorte piuttosto ampi non hanno messo in evidenza un aumento di eventi cardiovascolari in pazienti HIV-positivi quando confrontati con coorti di soggetti HIV-negativi con gli stessi fattori di rischio³.

Recentemente si hanno evidenze crescenti riguardo alla comparsa di alterazioni dell'assetto metabolico (iperdislipidemia, diabete, insulino-resistenza, lipodistrofia) e conseguente accelerata aterosclerosi coronarica in pazienti HIV-positivi in trattamento antiretrovirale; in particolare sono stati descritti numerosi casi di infarto miocardico acuto in giovani pazienti HIV-positivi in trattamento con inibitori delle proteasi⁴⁻¹⁴.

Gallet et al.⁴ hanno riportato i casi di malattia coronarica acuta di 3 giovani pazienti HIV-positivi in trattamento con inibitori delle proteasi virali concludendo

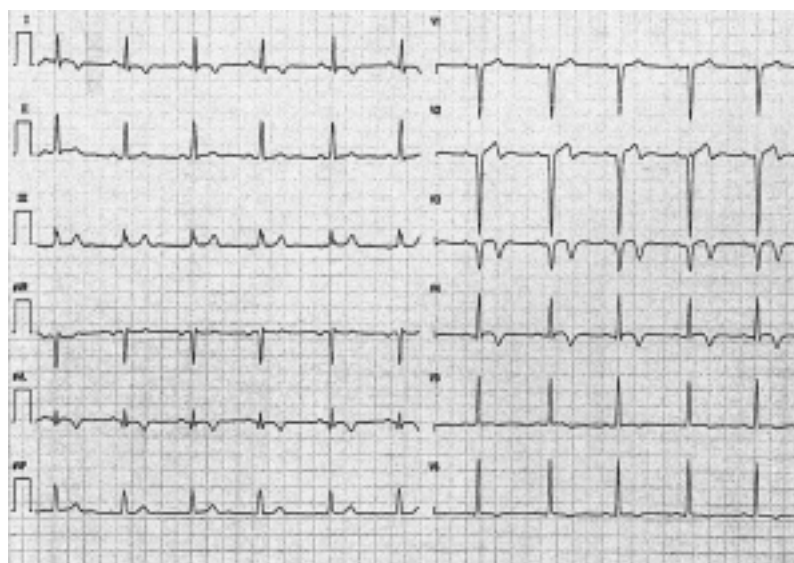


Figura 2. ECG in sesta giornata durante angor.

che la severa iperlipidemia riscontrata in questi pazienti dopo l'uso protratto dei suddetti farmaci, potesse rappresentare un elemento importante, in associazione ad altri fattori di rischio preesistenti (fumo), nel determinare un'accelerata aterosclerosi coronarica. Ancora Vittecoq et al.⁵ hanno riscontrato la comparsa di coronaropatia severa in 4 pazienti di un gruppo di 787 soggetti HIV-positivi in trattamento con inibitori delle proteasi ed hanno dedotto che gli inibitori delle proteasi, determinando un'alterazione dell'assetto metabolico, possano favorire un'accelerazione dei processi aterosclerotici specialmente in quei pazienti che presentano preesistenti fattori di rischio cardiovascolare (fumo, ipertensione, familiarità).

Carr et al.¹⁵ hanno ipotizzato che gli inibitori delle proteasi vadano a legarsi, attraverso una regione omologa, ad alcune proteine che regolano il metabolismo lipidico determinando così una riduzione dell'uptake epatico dei chilomicroni e di conseguenza un'alterazione dell'assetto metabolico.

La dislipidemia, l'insulino-resistenza, il diabete secondari all'uso di questi farmaci sono tutti fattori che possono condurre ad un'accelerata aterosclerosi coronarica e quindi al precoce sviluppo di eventi coronarici acuti, specie in quei soggetti che presentano già fattori di rischio cardiovascolare (fumo, ipertensione, familiarità per patologie cardiovascolari).

Questa evenienza è rappresentata in maniera emblematica dal caso clinico qui riportato. Nel nostro paziente infatti l'uso di inibitori delle proteasi, determinando un'alterazione dell'assetto metabolico lipidico seppur riguardante solo i trigliceridi, aveva verosimilmente concorso, insieme ad altri fattori di rischio preesistenti, a favorire un'accelerazione del processo di aterosclerosi coronarica.

Il nostro paziente era un uomo giovane (40 anni), che aveva fattori di rischio cardiovascolare (fumo, familiarità per ipertensione arteriosa) e che seguiva da molto tempo (circa 2 anni) una triplice terapia antivirale contenente anche il ritonavir, uno specifico e potente inibitore dell'HIV1-aspartil-proteasi.

L'uso prolungato di questo farmaco aveva provocato, come unica alterazione metabolica, una marcata ipertrigliceridemia. Alterazione che, sommata agli altri fattori di rischio preesistenti, aveva probabilmente contribuito a determinare la comparsa prematura di aterosclerosi coronarica responsabile di infarto miocardico acuto.

Possiamo quindi concludere che se da una parte gli inibitori delle proteasi hanno rappresentato un notevole passo avanti nel trattamento dei pazienti con malattia da HIV1 determinando un notevole miglioramento della prognosi di vita ed una significativa riduzione delle complicanze AIDS-correlate¹⁶, dall'altra possono indurre, attraverso alterazioni metaboliche, un aumento del rischio cardiovascolare che, se sommato a preesistenti fattori di rischio, potrebbe favorire la prematura insorgenza di eventi coronarici acuti.

Ci sembra pertanto indispensabile che tutti i medici siano a conoscenza di questo effetto collaterale degli inibitori delle proteasi virali al fine di considerare anche un corretto trattamento di eventuali coesistenti fattori di rischio cardiovascolare.

Riassunto

Riportiamo il caso di un paziente di 40 anni, HIV-positivo, in trattamento da 2 anni con una triplice terapia antivirale comprendente un inibitore delle proteasi (ritonavir), il quale veniva ricoverato presso la nostra unità di terapia intensiva coronarica per infarto miocardico anteriore acuto.

Il paziente era un fumatore (20 sigarette al dì) e aveva una familiarità per ipertensione arteriosa. Al momento del ricovero lo studio dell'assetto metabolico evidenziava la presenza di ipertrigliceridemia (290 mg/dl).

È stata recentemente descritta in letteratura un'alte-razione dell'equilibrio metabolico con insulino-resistenza, dislipidemia e lipodistrofia secondaria all'uso prolungato degli inibitori delle proteasi virali. Tale ef-fetto collaterale verrebbe a favorire lo sviluppo di pato-logia coronarica.

È quindi necessario tener presente come il tratta-mento con inibitori delle proteasi nei pazienti HIV-po-sitivi, a fronte di un notevole miglioramento della so-pravvivenza e di una marcata riduzione delle compli-canze HIV-correlate, possa indurre un'accelerata atero-sclerosi coronarica e precipitare quindi eventi coronari-ci acuti specie nei pazienti che presentino preesistenti fattori di rischio cardiovascolare.

Parole chiave: Cardiopatia ischemica; HIV; Inibitori delle proteasi.

Bibliografia

1. Passalaris JD, Sepkowitz KA, Glesby MJ. Coronary artery disease and human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 787-97.
2. Bussolino F, Mitola S, Barillari G, Ensoli B. Interactions between endothelial cells and HIV-1. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 371-90.
3. Falusi OM, Aberg JA. HIV and cardiovascular risk factors. *AIDS* 2001; 11: 263-8.
4. Gallet B, Pulik M, Genet P, Chedin P, Hiltgen M. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. (letter) *Lancet* 1998; 351: 1958-9.
5. Vittecoq D, Escaut L, Monsuez JJ. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. (letter) *Lancet* 1998; 351: 1959.
6. Jutte A, Schweenk A, Franzen C, et al. Increasing morbidity from myocardial infarction during HIV protease inhibitor treatment? *AIDS* 1999; 13: 1796-7.
7. Eriksson U, Opravil M, Amann FW, Schaffner A. Is treatment with ritonavir a risk factor for myocardial infarction in HIV infected patients? *AIDS* 1998; 12: 2079-80.
8. Flynn TE, Bricker LA. Myocardial infarction in HIV-infected men receiving protease inhibitors. *Ann Intern Med* 1999; 131: 548-52.
9. Lomar AV, Gregorio ZK, Minkoves R, Ghiotto L, Bub R. Acute myocardial infarction in one 34-year-old HIV-positive female patient while undergoing active antiretroviral therapy containing a protease inhibitor. *Braz J Infect Dis* 1999; 3: 197-200.
10. Hassoun S, Pisante L, Cattani S, et al. Myocardial infarct and severe angina after antiproteases: 4 cases. *Therapie* 2000; 55: 399-402.
11. Khellaf M, Thiebant MM, Cannes E, Bricaire F. Myocardial infarct induced by antiproteases. Report of a case. *Press Med* 1998; 27: 1955-6.
12. Sullivan AK, Nelson MR. Marked hyperlipidaemia on ritonavir therapy. *AIDS* 1997; 11: 938-9.
13. Visnegarwala F, Krause KL, Musher DM. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. (letter) *Ann Intern Med* 1997; 127: 948.
14. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-F58.
15. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351: 1881-3.
16. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998; 351: 543-9.