



**B. Battilocchi, A. Salvio, V. Vermeil,
S. Stefanini, L. D'Amore, R. Dandolo,
P. Negro**

Dipartimento di Chirurgia Generale, Specialità Chirurgiche e
Trapianti d'Organo "Paride Stefanini"
Direttore: Prof. Manlio Carboni
S.S. Chirurgia d'Urgenza 4 - Dipartimento Emergenza e
Accettazione
Azienda Policlinico Umberto I - Roma

Introduzione

La pancreatite acuta (P.A.) nei soggetti con AIDS è relativamente poco comune e spesso misconosciuta. Il 30% dei riscontri autoptici eseguiti su pazienti immunodepressi, deceduti per altre cause, mostra segni di sofferenza pancreatica [1, 4].

È ormai ampiamente riconosciuto, infatti, che i pazienti HIV positivi possono sviluppare diverse patologie epato-bilio-pancreatiche, correlate o meno all'infezione da HIV. Tra i diversi fattori etiologici un ruolo importante è rivestito dai farmaci anti-retrovirali [2, 3].

Caso clinico

D.G.M., 38 anni, sesso maschile, eterosessuale, con anamnesi negativa per uso di alcool, sostanze stupefacenti e litiasi biliare, da due anni sieropositivo per HIV ed in trattamento con inibitori della trascrittasi inversa (Stavudina: 40 mg due volte/die; Lamivudina: 150 mg due volte/die) e negli ultimi dieci mesi anche con inibitori proteasici (Indinavir: 800 mg tre volte/die), giunge alla nostra osservazione per l'insorgenza improvvisa e rapidamente ingravescente, nei due giorni precedenti il ricovero, di dolori addominali diffusi, irradiati ad entrambi gli ipocondri (a barra) ed al dorso; nausea, vomito alimentare, chiusura progressiva dell'alvo a feci e gas.

Abstract

SEVERE ACUTE PANCREATITIS DUE TO ANTI-HIV DRUGS

Acute pancreatitis in patients with HIV infection is unfrequent and often not recognized. Autopsies performed on patients died for different pathologies show pancreatic lesions approximately in 50% of cases. The etiological factors associated with acute pancreatitis are related to HIV infection and particularly to drugs used to treat the syndrome or to prevent opportunistic infections.

We report a case in a 38 years old male patient with AIDS without risk factors for acute pancreatitis in which the disease developed while taking Stavudine, Lamivudine and Indinavir. His conditions improved with intensive medical therapy. The subsequent medical course became complicated. The patient died after 75 days for severe abdominal haemorrhage. A review of the literature reports several cases of A.P. in HIV patients mainly related to opportunistic infections. Many authors regard the medical treatment of HIV syndrome as etiological factor but a casual relationship was never demonstrated.

The aim of the present paper is to underline that besides Lamivudine also Stavudine and Indinavir might be related to acute pancreatitis. Clinical and laboratory investigations in HIV patients are therefore indicated for an earlier diagnosis and treatment.

Key words: Drug induced pancreatitis, AIDS therapy and complications.

All'esame obiettivo è presente una marcata distensione addominale, con dolenzia diffusa ed una modesta contrattura di difesa localizzata in particolare all'addome superiore. La peristalsi è ridotta. All'esplorazione rettale l'ampolla è vuota. I parametri vitali risultano nella norma. Gli esami ematochimici evidenziano un netto incremento dell'amilasemia (982 UI/L) e della lipasemia (6520 UI/L) con indici epatici e di stasi nella norma. L'equilibrio acido-base non mostra segni di particolare compromissione (pO_2 94 mmHg, pCO_2 33.5 mmHg, SO_2 97%, pH 7.3, eccesso basi - 9.1 mEq), ad eccezione di una lieve acidosi metabolica.

Con sospetto di pancreatite acuta, il paziente viene sottoposto ad esame tomografico computerizzato dell'addome con mezzo di contrasto che mette in evidenza un globale aumento di volume del pancreas, il cui corpo appare nettamente ipodenso e disomogeneo, a contorni sfumati. Tale quadro è associato ad edema del grasso peri-pancreatico ed a versamento addominale, prevalentemente peri-epatico, peri-splenico, della retrocavità degli epiploon e dello scavo pelvico; ispessimento della fascia di Gerota. La colecisti e le vie biliari non mostrano aspetti patologici.

Sulla base degli esami di laboratorio e del quadro radiologico, la valutazione prognostica è risultata stadio 4 di Ranson e 8 di Balthazar (associati ad un tasso di mortalità di circa il 20%). Il paziente viene quindi sottoposto a monitoraggio sub-intensivo (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno), aspirazione nasogastrica, nutrizione parenterale totale, con particolare riguardo all'assetto idroelettrolitico (infusione di albumina e plasma), terapia farmacologica con antibiotici (Ceftriaxone 2 g/die), Gabesato mesilato (900/mg/die), protezione gastrica (Omeprazolo 40 mg/die) ed a terapia cardiologica per l'insorgenza di tachicardia sinusale e di lieve ipertensione arteriosa. L'evoluzione clinica è stata caratterizzata da diversi eventi che hanno determinato un graduale decadimento delle condizioni generali del paziente. All'iniziale quadro clinico descritto, si è aggiunta la comparsa, in 4^a giornata, di polmonite basale destra con versamento pleurico consensuale ed iperpiressia, in 10^a giornata di candidosi delle vie urinarie. In 21^a giornata un'esame emoculturale ha messo in evidenza un'infezione sistemica da *Pseudomonas aeruginosa* ed *Enterococcus faecalis*. Ulteriori esami di laboratorio hanno mostrato positività per IgG anti CMV, peraltro già evidenziata dagli screening di laboratorio a cui si sottoponeva regolarmente il paziente per la sua patologia di base.

Per il continuo evolvere del quadro stesso e per la comparsa di raccolte idro-aeree endoaddominali, si è resa necessaria una costante modificazione della terapia farmacologica, sino a giungere in 30^a giornata all'esigenza di integrare la terapia medica con trattamento para-chirurgico (drenaggio percutaneo TC guidato di raccolte addominali), cui seguivano lavaggi quotidiani per la detersione della cavità addominale. La stabilità delle condizioni cliniche del paziente si è mantenuta tale sino alla 74^a giornata, quando è insorta enterorragia da rottura di un ramo dell'arteria colica sinistra che, dopo un fallito tentativo di embolizzazione, ha portato ad un rapido decremento del tasso emoglobinico (Hb=5.8 g/dl) e quindi a morte del paziente in 75^a giornata.

Discussione

I pazienti con Sindrome da Immunodeficienza Acquisita possono sviluppare pancreatite acuta per cause HIV-correlate o per fattori totalmente indipendenti da essa. Di-

Tab. I – CAUSE MAGGIORI DI P.A. (MODIFICATA DA CAPPELL E HASSAN)

<i>Cause non HIV-correlate</i>	<i>Cause HIV-correlate</i>
Etilismo	Infezioni opportunistiche (CMV, MAC, Toxoplasma, Candida albicans)
Colelitiasi	Tumori (Sarcoma di Kaposi, LNH)
Disordini metabolici*	Farmaci specifici***
Traumi/Manovre Endoscopiche-Chirurgiche	
Farmaci non specifici**	

*Dislipidemie, ipercalcemia.

**Es: Diuretici, ACE-inibitori, dicumarolici, ac. valproico.

*** Inibitori trascrittasi inversa, anti-retrovirali, pentamidina, trimetoprim-sulfametossazolo.

versi studi hanno dimostrato infatti come la P.A. nei pazienti HIV positivi sia da 35 a 800 volte più comune che nella popolazione generale [5, 6].

Se certa è la possibilità che questa classe di pazienti possa sviluppare disordini pancreatici, ancora poco chiari e tuttora in fase di studio sono i fattori etiologici che ne sono alla base, se si escludono le cause maggiori di P.A. normalmente riscontrate nella popolazione generale.

I fattori etiologici HIV-specifici della P.A. sono stati suddivisi in tre categorie: le infezioni opportunistiche, le neoplasie e i farmaci somministrati per trattare la patologia di base e le complicanze ad essa associate (Tab. I) [2].

Il primo gruppo di cause, quello delle infezioni opportunistiche, prende in esame microrganismi frequentemente presenti nei malati di AIDS, quali il Cytomegalovirus (CMV), il *Mycobacterium Avium Complex* (MAC), il *Toxoplasma gondii* e la *Candida albicans*. Tra questi, il principale patogeno responsabile di processi flogistici a carico del pancreas e delle vie biliari sembra essere il CMV [14]. Sebbene la viremia da CMV insorga nel 40% dei pazienti con AIDS avanzato, l'incidenza totale di P.A. clinica e biochimica associata ad infezione da CMV è comunque bassa. La flogosi pancreatica è invece raramente associata ad infezioni sostenute dagli altri patogeni considerati ed è spesso asintomatica. L'unico aspetto certo nella patogenesi della P.A. microrganismo-indotta è la diffusione dell'infezione: infatti, solo quando questa è sistemica, aumenta il rischio di insorgenza di P.A. [5].

Il ruolo dello stesso HIV è invece ancora incerto.

La seconda categoria di fattori etiologici riguarda invece i tumori HIV-correlati, come il sarcoma di Kaposi e il linfoma non-Hodgkin (LNH). In questi casi, la P.A. sembra essere esclusivamente il risultato della diffusione alla ghiandola pancreatica del processo tumorale.

Dati molto più interessanti si evincono, invece, dall'analisi della terza categoria di fattori etiologici: i farmaci specifici.

Tab. II – AGENTI FARMACOLOGICI FREQUENTEMENTE PRESCRITTI IN PZ HIV POSITIVI, ASSOCIATI A P.A. (MODIFICATA DA BRIVET ET AL)

<i>Associazione definita</i>	<i>Associazione probabile</i>	<i>Associazione proposta</i>	<i>Associazione non conosciuta</i>
Didanosina (DDI)	Zalcitabina (DDC)	Isoniazide	Zidovudina
Pentamidina		Rifampicina	Stavudina
Sulfonamidi		Eritromicina	Indinavir
Corticosteroidi		Lamivudina	Acyclovir
		Paromomicina	Gancyclovir
		Emuls. Lipidica e.v.	Foscarnet

Negli ultimi venti anni sono stati condotti numerosi studi sperimentali e diversi sono stati i casi clinici, riportati in letteratura, di P.A. correlata ai farmaci HIV-specifici; un numero sempre maggiore di farmaci infatti è stato implicato come responsabili dell'insorgenza di P.A. nella gran parte dei pazienti HIV-positivi.

Brivet et Al. hanno, a tal proposito, classificato e suddiviso questi farmaci in base alla loro associazione, certa o meno, con la P.A. (Tab. II) [1].

I farmaci, la cui correlazione alla P.A. è ormai ben definita, sono rappresentati dalla Didanosina (DDI; inibitore trascrittasi inversa), la Pentamidina (diamidina aromatica, utilizzata per il trattamento della polmonite da *Pneumocystis carinii*) e il Trimetoprim-sulfametossazolo. Questi dati sono stati confermati nel tempo da diversi Autori.

Kahn et Al. hanno riportato un'incidenza annuale del 13% di P.A. DDI-dipendente, soprattutto se utilizzata ad alti dosaggi (750 mg/die vs 500 mg/die) [7]. Maxon et Al. hanno confermato un insolito aumento di incidenza di P.A. (24%) con mortalità del 17% in pazienti sottoposti a trattamento con DDI [8].

Allo stesso modo, diversi sono i dati a sfavore delle Sulfonamidi e della Pentamidina [5, 6, 9, 10].

Quest'ultima sembra avere un effetto tossico diretto sulle cellule beta del pancreas, provocando la distruzione della ghiandola pancreatica ed il rilascio citolitico dell'insulina con conseguente diabete mellito permanente [9]. L'eccessiva sensibilità delle cellule beta del pancreas alla pentamidina è stata ulteriormente confermata da Boillot et Al. attraverso studi di microscopia elettronica condotti su pancreas di ratto [9].

Scarsi e controversi sono invece i dati riguardanti la Lamivudina e la Stavudina (inibitori della trascrittasi inversa). Nessun caso clinico è stato riportato in letteratura sulla pancreatotossicità dell'Indinavir (inibitore proteasico) [6, 9, 10]. I pochi dati esistenti associano l'Indinavir alla cristalluria da calcolosi urinaria ma fino ad ora tale farmaco non è stato mai associato a patologie epato-bilio-pancreatiche. Va infine ricordato l'effetto dose-dipendente di questi far-

maci [6] e la possibilità di regressione della patologia pancreatica con la sospensione della terapia. Inoltre, l'insorgenza della P.A. è da relazionare anche alla fase clinica della malattia da HIV, essendo assai improbabile nei soggetti con conta linfocitaria >500 cell/mm³ [5].

Nel caso clinico da noi riportato, il paziente non presentava particolari fattori di rischio generici, essendo negativa l'anamnesi per coelitiasi (quest'ultima confermata dagli esami strumentali eseguiti al momento del ricovero), patologie gastro-duodenali, abuso di alcool, sostanze stupefacenti.

La diagnostica per immagini ha inoltre escluso la presenza di lesioni tumorali pancreatiche primitive o secondarie.

Nell'ambito delle infezioni HIV-correlate, la ricerca dei principali agenti opportunisti ricorrenti nei pazienti HIV positivi ha inoltre mostrato la presenza di IgG anti CMV, peraltro già segnalata in precedenza, ed ha escluso infezioni da parte degli altri agenti patogeni ritenuti probabili responsabili di P.A.

Se è vero che il CMV è considerato un importante fattore etiologico di disordini pancreatici in questa categoria di pazienti, nel nostro caso riteniamo di poterlo escludere come possibile causa, ricordando infatti che, al fine di provocare una patologia pancreatica, l'infezione sostenuta dal virus deve essere sistemica; tale evento non è stato mai dimostrato dalle diverse emocolture eseguite nel corso del ricovero.

È probabile invece che nel nostro paziente la causa dell'insorgenza della P.A. possa essere attribuita ai farmaci HIV-specifici, assunti per il trattamento della malattia di base. Gli esami di laboratorio immunospecifici hanno inoltre evidenziato una conta linfocitaria molto bassa (CD3+ 70 cell/mm³, CD3+ CD4+ 17 cell/mm³), responsabile probabilmente, in accordo con la letteratura, della manifestazione clinica della P.A.

Il paziente infatti da due anni era in trattamento con inibitori della trascrittasi inversa (Lamivudina, Stavudina) e negli ultimi 10 mesi anche con Indinavir (inibitore proteasico).

Come si evince dalla Tab. II nessuno di questi farmaci è considerato, in modo definito, correlato a P.A.

In particolare l'Indinavir e la Stavudina non sono stati mai associati a tale patologia; pur essendo essi riconosciuti capaci di determinare dislipidemia ed ipertrigliceridemia, quest'ultimi possibili fattori etiologici, il meccanismo fisiopatologico è ancora sconosciuto.

Data la mancanza di risultati definitivi e la continua evoluzione in campo farmacologico HIV-specifico, con la presentazione di questo caso clinico vogliamo segnalare l'importanza di non sottovalutare i possibili effetti tossici di tale categoria farmacologica; abbiamo infatti dimostrato come farmaci, quali la Stavudina e l'Indinavir, fino ad oggi ritenuti innocui da un punto di vista della pancreatotossicità, possano invece essere annoverati nella lista di farmaci ad associazione probabile con la pancreatite acuta.

Conclusioni

Molti Autori hanno rivolto l'attenzione al trattamento farmacologico anti-HIV come fattore etiologico di P.A. ma, pur essendo tante le evidenze in proposito, non è stato ancora dimostrato un rapporto diretto di causa-effetto.

Riferendo il caso clinico in esame, si pone l'attenzione sulla necessità di sottoporre questa popolazione di pazienti ad un attento screening al fine di prevenire, o trattare precocemente, una patologia quale la pancreatite acuta, responsabile a tutt'oggi di una significativa morbidità.

Riassunto

Viene riportato un caso clinico di pancreatite acuta HIV-correlata.

Gli Autori intendono segnalare l'incidenza, non trascurabile, di tale patologia in particolare se in rapporto con l'assunzione di farmaci anti-retrovirali.

Gli studi sempre più numerosi avvalorano la tossicità di tali farmaci quali agenti responsabili della P.A. in pazienti immunodepressi.

Bibliografia

1) Brivet F.G., Naveau S.H., Lemaigre G.F., Dormont J.: *Pancreatic lesions in HIV - infected patients (review)*. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 8:859-77, 1994.

2) Cappell M.S., Hassan T.: *Pancreatic disease in AIDS - a review*. *J Clin Gastroenterol*, 17:254-63, 1993.

3) Gruttadauria G., Di Gregorio P., Gruttadauria S., Calzona A., Bollo M.: *Pancreatite acuta e AIDS*. *Minerva Chir*, 52:835-8, 1997.

4) Bricaire F., Marche C., Zoubi D., et Al.: *HIV and the pancreas*. *Lancet*, 1:65-66, Letter, 1988.

5) Dutta S.K., Ting C.D., Lai L.L.: *Study of prevalence, severity and etiological factors associated with acute pancreatitis in patients infected with human immunodeficiency virus infection*. *Am J Gastroenterol*, 92:2044-48, 1997.

6) Dassopoulos T., Ehrenpreis E.D.: *Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus - infected patients: a review*. *Am J Med*, 107:78-84, 1999.

7) Kahn J.O., Lagakos S.W., Richmand D.D. et Al.: *A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus-infection*. *NEJM*, 327:581-87, 1992.

8) Maxon C.J., Greenfield S.M., Turner J.L.: *Acute pancreatitis as a common complication of 2'-3' dideoxynucleoside therapy in the acquired immunodeficiency*. *Am J Gastroenterol*, 87:708-13, 1992.

9) Zuger A., Wolf B.Z., El-Sadr W. et Al.: *Pentamidine-associated fatal acute pancreatitis*. *JAMA*, 256:2383-85, 1986.

10) Kumar S., Schnadig V.J., Mac Gregor M.G.: *Fatal acute pancreatitis associated with pentamidine therapy*. *Am J Gastroenterol*, 84:451-3, 1989.

11) Aboulafia D.M.: *Acute pancreatitis - a fatal complication of AIDS therapy*. *J Clin Gastroenterol*, 25:640-645, 1997.

12) Antony S.J.: *Rapid development of indinavir-induced asymptomatic crystalluria in a human immunodeficiency virus-negative patient*. *Clin Infect Dis*, 27:911-2, 1998.

Commento

Commentary

Prof. Sergio PEDRAZZOLI

Ordinario di Chirurgia Generale
Università di Padova

Gli Autori descrivono un caso di pancreatite acuta severa in un paziente giovane affetto da immunodeficienza acquisita HIV correlata. Purtroppo, malgrado il trattamento cui è stato sottoposto, il paziente è giunto a morte due mesi e mezzo dopo il ricovero in Ospedale. Che si trattasse di un paziente ad elevato rischio di morte lo si desume dal fatto che sia i criteri di Ranson che quelli di Balthazar predicevano una forma severa. La necrosi infetta è stata drenata per via percutanea. Lo studio è interessante perché ricorda l'incidenza elevata di lesioni pancreatiche in pazienti con infezione HIV. Tuttavia dobbiamo tenere in considerazione i punti seguenti.

La pancreatite acuta severa è stata ascritta al trattamento farmacologico dell'HIV. Per essere sicuri che questo assunto sia vero, si dovrebbe testare il farmaco dopo la risoluzione della malattia. Questo è stato impossibile per ovvi motivi nel paziente in esame. Per aggirare questo ostacolo, si dovrebbero escludere con certezza tutte le altre possibili cause di pancreatite acuta, e, tra esse, principalmente la colelitiasi. Gli autori riferiscono che le indagini strumentali eseguite al momento del ricovero hanno escluso la colelitiasi. Tuttavia è noto che la microlitiasi può sfuggire molto spesso alle indagini morfologiche, e sarebbe pertanto potuta sfuggire anche nel paziente riportato. Purtroppo non viene riportata l'esecuzione di un esame autptico che, qualora negativo per colelitiasi, avrebbe rinforzato l'ipotesi di una eziologia farmacologica.

L'emorragia responsabile del decesso del paziente non è chiarita dal punto di vista eziologico. È evidente dall'arteriografia

che l'emorragia originava da una arteria colica, ma il motivo per cui l'arteria ha sanguinato non è riportato. Nel paziente è stata dimostrata una candidiasi urinaria; gli antibiotici ad ampio spettro utilizzati per trattare l'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* ed *enterococcus faecalis* potrebbero aver favorito una candidiasi sistemica: La rottura di un pseudoaneurisma micotico avrebbe potuto spiegare il sanguinamento intestinale. Ancora un esame autoptico avrebbe potuto chiarire meglio l'eziologia del sanguinamento.

Anche se l'ipotesi farmacologica non si può considerare dimostrata, questo lavoro è utile per ricordare che esiste anche questa possibile spiegazione di pancreatiti acute altrimenti inquadrabili come idiopatiche.

The authors report a case of severe acute pancreatitis in a young man with AIDS and without apparent risk factors for acute pancreatitis. Unfortunately the patient died 2.5 months after hospital admission. The high high mortality risk was predicted both by Ransons' and Balthazar's scores. The infected pancreatic necrosis was drained percutaneously. The case report is interesting because it remarks the frequency of pancreatic lesions found at autopsy in AIDS patients. However the following points should be considered.

The etiology of the severe acute pancreatitis has been claimed to be related to the pharmacological treatment of HIV. In this case we can only presume that the cause of the severe acute pancreatitis were the drugs, since we missed the evidence that restarting the therapy we could get again the same effect. This is obviously impossible for the reported patient. To get round this difficulty, one should exclude all other possible causes of acute pancreatitis and, among them, cholelithiasis. The Authors report that the morphologic examinations excluded cholelithiasis; however microlithiasis escapes very frequently even to ultrasonography, CT-scan and MRI, and this could be the case in this patient. Furthermore no post-mortem examination is reported. A post-mortem absence of bile stones could have been a good point to suggest a pharmacological etiology. The hemorrhage responsible for the death of the patient is not fully explained. It is evident from the arteriography that the hemorrhage came from a colic artery, but why a colic artery, but why a colic artery bled into the colon is not explained. A urinary candidiasis was demonstrated in the patient; the wide spectrum antibiotics used to treat the *Pseudomonas aeruginosa* and *enterococcus faecalis* infections may had prompted systemic candidiasis. Then, the rupture of a mycotic pseudoaneurism of a colic artery may explain the intestinal bleeding. Again, the autopsy would have provided the actual cause of the haemorrhage.

Although the pharmacological hypothesis is not fully demonstrated, this paper is useful to remind this possible explanation for some otherwise idiopathic acute pancreatitis.

Autore corrispondente:

Dott. Barbara BATTILOCCHI
Via Casilina, 362
00176 ROMA

