

SCOR PROGNOSTIC AL HIPERLACTATEMIEI SUB ARV

Corina Itu¹, C. Jianu¹, Doina Tăţulescu², Mirela Flonta¹, Ligia Ursu¹, Virginia Zanc², D. Cârştina¹

¹ Spitalul Clinic de Boli Infecţioase, Cluj-Napoca

² UMF „Iuliu Haţieganu”, Cluj-Napoca

Cuvinte cheie

ARV, INRT, toxicitate mitocondrială, hiperlactatemie, scor prognostic

Introducere: reacţia adversă la inhibitorii nucleozidici de reverstranscriptază (INRT) este toxicitatea mitocondrială. Markerul biochimic este creşterea lactatului seric. **Obiective:** depistarea factorilor de risc pentru hiperlactatemie şi stabilirea unui scor prognostic. **Material şi metodă:** au fost studiaţi prospectiv 49 adulţi sub ARV. S-au dozat lactatul şi alţi parametri. S-a utilizat analiza univariabilă şi multivariabilă. **Rezultate:** factorii de risc pentru hiperlactatemie sunt: vârsta peste 40 de ani şi hemoglobina sub 11g%. Prin calcul a rezultat un scor de 0,5. **Concluzii:** prognosticul este bun când scorul este mai mic de 0,5. Scorul ar putea fi un instrument de înlocuire a dozării lactatului.

Keywords

ART, NRTI, mythocondrial toxicity, hiperlactatemia, prognostic score

Prognostic score of hyperlactatemia under ART

Background: mitochondrial toxicity is an adverse event of nucleoside reverstranscriptase inhibitors. The biochemical marker is the increased level of serum lactate. **Objectives:** to identify the risk factors for hyperlactatemia and to establish a prognostic score. **Methods:** we prospectively studied 49 adults under ART. Lactate level and other parameters were studied. Univariate and multivariate statistics were used. **Results:** risk factors for hyperlactatemia are: age over 40 and hemoglobin under 11g%. The result of prognostic score was 0.5. **Conclusions:** a good prognosis means a score under 0.5. The score might be a replacement method for the lactate concentration.

Introducere

De la recunoaşterea primelor cazuri de imunodeficienţă în 1981 s-au înregistrat progrese remarcabile în domeniul virusologiei, patogenezei şi mai ales tratamentului. Un moment important este anul 1996 când se introduce tratamentul antiretroviral foarte puternic care conţine un inhibitor de protează - HAART (highly active antiretroviral therapy); se constată scăderea cu 50% a mortalităţii

prin SIDA şi scăderea infecţiilor asociate acestora şi a cancerelor ^(17,26). S-au înregistrat antiretrovirale noi, cu ţinte terapeutice intracelulare, enzimatic: inhibitori de reverstranscriptază (IRT), inhibitori de protează (IP) şi o nouă clasă, inhibitorii de fuziune care acţionează extracelular ⁽²³⁾. Şi infecţia cu HIV a devenit o infecţie cronică, controlabilă prin terapie antiretrovirală combinată -c ARV ⁽¹⁾. Accesul la cARV din ultimii ani a determinat o reorientare a interesului medical în cadrul infecţiei cu HIV spre tratamentul complicaţiilor asociate cu terapia cARV pe termen lung, în principal toxicitate mitocondrială, tulburări metabolice şi riscul cardiovascular ^(5,12,15,16,24,28). Toxicitatea mitocondrială are ca marker biochimic hiperlactatemia. S-a presupus că toxicitatea mitocondrială a diferitelor ţesuturi ar cauza multe dintre efectele secundare

Corina Itu, medic primar boli infecţioase, coordonator compartiment HIV/SIDA
Spital Clinic de Boli Infecţioase,
strada Iuliu Moldovan nr 23, 400348, Cluj-Napoca
Tel/fax 0264-593105;
corinaitu@yahoo.com

Nume generic (prescurtare)	Denumire comercială	Aprobare FDA	Efecte adverse
Zidovudina (ZDV,AZT)	Retrovir	1987	Miopatie
Didanozina (ddl)	Videx	1991	Hepatită Neuropatie Pancreatită
Zalcitabina (ddC)	Hivid	1992	Neuropatie
Stavudina (d4T)	Zerit	1994	Hepatită Neuropatie Pancreatită Lipoatrofie
Lamivudina (3TC)	Epivir	1995	-
Abacavir (ABC)	Ziagen	1999	-

Tabel 1

și toxicitățile asociate inhibitorilor nucleozidici de reverstranscriptază (INRT), cum ar fi: acidoza lactică (formă rară, dar severă a toxicității mitocondriale), steatoza hepatică, miopatia, pancreatita, neuropatia periferică, lipoatrofia ⁽⁵⁾; frecvent se întâlnesc hiperlactatemiile asimptomatice.

INRT sunt redați în tabelul nr. I.

Obiective

Identificarea factorilor de risc ai hiperlactatemiei și stabilirea unui scor prognostic din cauza faptului că metoda determinării lactatului nu este aplicabilă în toată țara.

Material și metodă

Studiu prospectiv al adulților din Centrul Regional de Monitorizare și Evaluare a infecției HIV/SIDA Cluj timp de 55 luni, între 1.05.2001-1.12.2005. Din 59 adulți cu ARV la 49 am evaluat valoarea lactatului (metoda Randox UK; normal sub 20mg%). Recoltarea s-a efectuat în condiții bazale, sângele a fost transportat imediat la laborator și lucrat. Recoltările au fost la 3-4 luni. Pentru stabilirea factorilor predictivi ai hiperlactatemiei am înregistrat valorile inițiale (punctul zero) pentru: vârstă, hemoglobină, colesterol, CD4+, IMC; s-a urmărit durata tratamentului (minim 15 zile), schemele de tratament ARV. Punctul final a fost prima valoare crescută a lactatului din studiul longitudinal al unui pacient. S-a considerat interval liber de toxicitate perioada cu valoare normală a lactatului. Totodată

s-a urmărit evoluția clinică. Încadrarea clinico-imunologică a utilizat clasificarea pentru adolescent și adult, CDC 1993 ⁽²⁵⁾.

S-a utilizat aparatura DCELL 60 pentru determinarea Hb și KONE LAB pentru colesterol și trigliceride (normal sub 200/165mg%). Numărul CD4 s-a determinat cu flowcitometrul FACSCOUNT.

Am creat o bază de date în Acces, exportată în Microsoft Excel. Statistica descriptivă a utilizat programul Microsoft Excel. S-a folosit analiza univariabilă (metoda Kaplan Meier), iar pentru stabilirea scorului prognostic s-a utilizat analiza multivariabilă (regresia Cox). S-au considerat valorile ca fiind semnificative statistic când $p < 0,05$. S-a stabilit intervalul mediu de urmărire de 24 luni.

Rezultate

Studiul a fost efectuat timp de 55 de luni. Din 59 pacienți sub ARV am evaluat valoarea lactatului la 49 pacienți.

Creșterile valorilor lactatului corespund la 27 bolnavi (55%) din 49. Vârsta este cuprinsă între 19 și 64 ani, cu o medie de vârstă de 41,14 ani (DS 9,41). Distribuția pe sexe nu arată diferențe. Proveniența este majoritară din mediul urban, 41 cazuri (83,6%). Transmiterea infecției cu HIV s-a efectuat pe cale sexuală în 46 cazuri (93,8%). Repartiția pe județele arondate Centrului de Monitorizare și Evaluare a infecției HIV/SIDA Cluj: Cluj-31 cazuri, Maramureș-8 cazuri, Sălaj – 4 cazuri, Satu-Mare și Bihor câte 3 cazuri. Pacienții au fost confirmați

	N	Minimum	Maximum	Media	DS
VÂRSTA	49	19,00	64,00	41,1429	9,4163
CD4 +INIT	49	3,00	637,00	188,1429	162,4245
LACTAT	49	6,70	68,50	21,2673	11,1723
COLESTER	49	117,00	400,00	202,5510	49,2164
CD4+FINAL	49	15,00	900,00	353,1020	204,5254
HB	49	9,50	15,90	12,6980	1,4078
IMC	49	15,00	29,30	22,5776	3,1378

Tabel 2

între 1990-2005. Distribuția clinico-imunologică arată 35 de cazuri în stadiu de SIDA (71,4%).

Din punct de vedere clinic 22 au prezentat hiperlactatemie asimptomatică iar 5 pacienți au prezentat hiperlactatemie simptomatică: 3 cazuri sub forma neuropatiei periferice și 2 cazuri ca simptomatologie digestivă. Nu am avut acidoză lactică.

Statistica descriptivă este redată în tabelul II.

Pentru a putea stabili intervalul liber de toxicitate am folosit ecuația Kaplan Meier, pentru un interval de 24 luni. Am făcut analiza univariabilă, luând pe rând parametri studiați. Se constată că 52% din pacienți nu dezvoltă toxicitate în 21 luni (fig. 1).

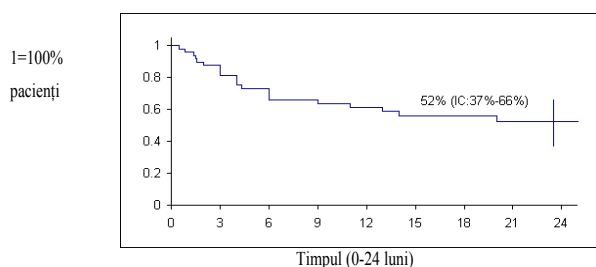


Figura 1

Nivelul lactatului plasmatic nu este influențat de sex ($p=0.72$), IMC ($p=0.79$), colesterol total ($p=0,8$). În schimb, vârsta este foarte importantă. Se constată diferență statistic semnificativă la vârsta peste 40 ani. Numai 36% dintre cei peste 40 de ani nu prezintă toxicitate la 21 luni, față de 67% cu vârsta sub 40 ani (fig. 2).

Se pare că hiperlactatemia este legată de anemie; cei cu Hb sub 11 g% dezvoltă toxicitate mitocondrială în proporție mare: la 15 luni numai

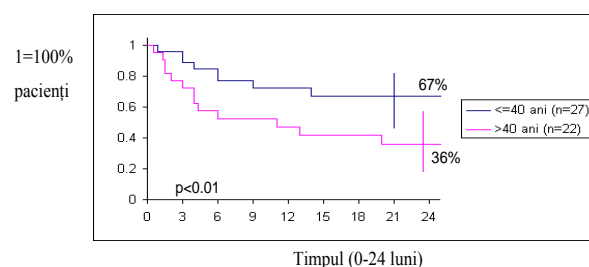


Figura 2

24% au valori normale ale lactatului (fig. 3).

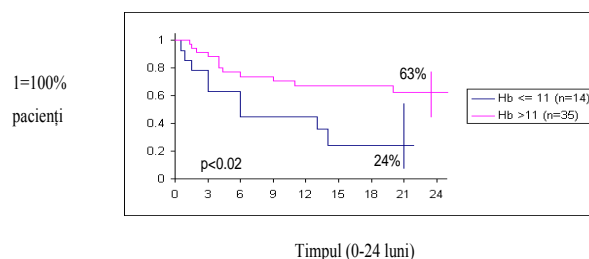
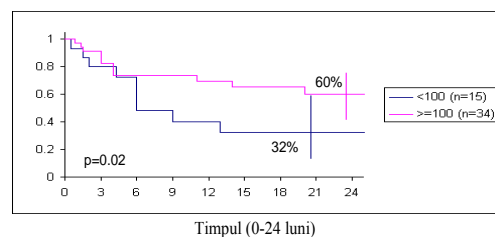


Figura 3

Dintre cei cu CD4 inițial sub 100celule/mmc, numai 32% rămân cu nivelul lactatului normal la 12 luni (fig. 4).



Nu s-au constatat diferențe statistice semnificative legate de un anumit fel de medicație, $p=0,09$ (fig. 5).

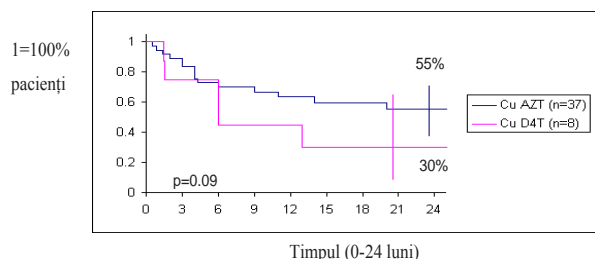


Figura 5

Regimurile terapeutice au fost stratificate după inhibitorul nucleozidic al reverstranscriptazei; în regimuri cu d4T (Zerit®) sau cu AZT (Retrovir®)

Totuși regimurile cu d4T sunt mai toxice, la 12 luni numai 30% rămân fără toxicitate, față de 55% în regimurile cu AZT.

Analiza multivariabilă (fig. 6) a luat în considerare variabilele independente și anume: sexul, vârsta peste 40 ani, hemoglobina sub 11g%, colesterolul peste 200mg%, CD4 inițial sub 100celule/mmc, IMC. Aceștia au fost excluși pe rând, rămânând semnificative variabilele dependente: vârsta și hemoglobina (Hb).

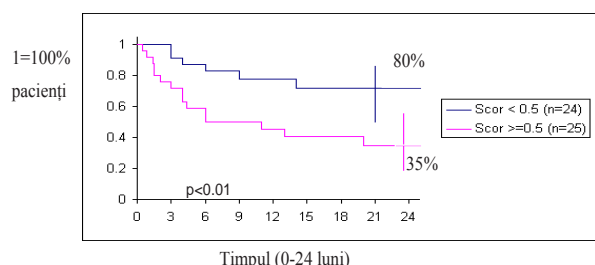


Figura 6

Prin calcul a rezultat un scor prognostic de 0,5. Acesta se calculează după formula:

$Hb \times (-0,180) + (\text{vârsta} \times 0,073)$ în care Hb este în g% și vârsta în ani.

Discuții

Toxicitatea majoră a terapiei cu INRT, cu deosebire pe termen mediu și lung, pare că se datorează inhibiției polimerazei și ADN mitocondrial, enzimă responsabilă de sinteza ADN-ului mitocondrial.

Rezultatul este depleția ADN-ului mitocondrial, afectarea ciclului respirator Krebs, orientarea metabolismului celular către calea anaerobă și deci creșterea producției de lactat. Rezultatul final va fi scăderea producției de ATP și diminuarea activității funcției celulare. Trebuie subliniat însă că profilul toxic și cel terapeutic al unui INRT nu se corelează; așa încât o eficacitate crescută nu se însoțește de o toxicitate crescută⁽²⁴⁾. În plus, există un prag pentru exprimarea disfuncției mitocondriale, atât la nivel mitocondrial cât și la nivel celular⁽²⁸⁾. Studiile internaționale efectuate arată că bolnavii cu tratament ARV prezintă creșterea cronică a lactatului plasmatic, de obicei la valori mici, în 20-60%^(2,3,14).

În România nu s-a efectuat până acum dozarea sistematică a lactatului, nefiind cuprinsă în protocolul de monitorizare a bolnavilor cu ARV. De fapt nici pe plan internațional nu este obligatorie determinarea lactatului cu ocazia monitorizărilor, prezența hiperlactatemiei nefiind predictivă pentru acidoza lactică. Unii recomandă dozarea lactatului la 6 luni de tratament ARV dacă prezintă gama-GT și TGP crescute și înlocuirea d4T cu ZDV⁽⁷⁾.

Evaluarea lactatului presupune recoltarea plasmei și transportul imediat la laborator pentru prelucrare. În studiul nostru valorile lactatului sunt crescute ușor în majoritatea cazurilor (84%). Timp de 2 ani creșterea valorilor lactatului s-a observat la 27 bolnavi, din 49 (55%). Ceea ce este mai important este faptul că toxicitatea mitocondrială severă, acidoza lactică, este o condiție clinică extrem de severă, ea necesită măsuri de terapie intensivă și adesea poate duce la deces.

Utilizarea ecuației Kaplan-Meier a fost extrem de utilă pentru determinarea intervalului liber de toxicitate și pentru stabilirea factorilor predictivi pentru hiperlactatemie.

În lotul nostru 52% din pacienți nu dezvoltă toxicitate mitocondrială timp de 21 de luni. Se pare că riscul de apariție a hiperlactatemiei crește cu fiecare INRT nou introdus iar stavudina și didanozina sunt asociate cu importante leziuni mitocondriale^(6,8,9,19).

Nivelul lactatului plasmatic nu este influențat de sex, colesterol sau indice de masă corporală. Studiul de cohortă spaniol efectuat timp de un an pe 112 pacienți cu ARV stabil nu găsește nici el aceste corelații⁽²¹⁾. Alte studii, transversale arată că sexul sau stadiul HIV nu sunt predictive pentru hiperlactatemie.

În schimb, vârsta este foarte importantă. Per-

soanele peste 40 de ani dezvoltă toxicitate în 64% dintre cazuri la 21 de luni, $p < 0.01$. Aceeași corelație cu vârsta este găsită și în studiul spaniol ⁽²¹⁾, pe când în altele ea este infirmată ⁽⁴⁾.

Analiza univariabilă ne arată că există o diferență statistic semnificativă, cu $p < 0.02$ între hiperlactatemie și hemoglobina serică (Hb). Cei cu Hb sub 11mg% au deja la 15 luni hiperlactatemie în proporție de 76% din cazuri. Această asocieră nu a fost constatată în studiile pe care le-am parcurs.

Referitor la medicație nu am constatat diferențe statistic semnificative legat de un anume analog nucleozidic. Totuși, se observă că regimurile incluzând stavudina sunt mai toxice; de altfel, se citează ordinea descrescătoare a toxicității analogilor nucleozidici: zalcitabina, didanosina, stavudina, zidovudina, lamivudina, abacavirul ⁽⁸⁾. Riscul apariției hiperlactatemiei este și mai mare atunci când se asociază didanosina cu stavudina ⁽¹¹⁾. Multe studii incriminează stavudina în dezvoltarea hiperlactatemiei cronice ^(10,18). Studiile de cohortă arată creșterea de 2-3 ori a riscului de hiperlactatemie prin folosirea regimului stavudină+lamivudină în comparație cu zidovudină+lamivudină ^(13, 22). Studii mai recente nu găsesc o corelație cu un anumit tip de medicament, în schimb descriu ca factor de risc expunerea prelungită la ARV ⁽²⁰⁾.

Rezultatul analizei multivariabile este scorul prognostic obținut de 0,5.

Cei care au un scor mai mic decât 0,5 au un prognostic bun, nu dezvoltă toxicitate în 75% din cazuri timp de 24 luni; cei cu scor mai mare de 0,5 au prognostic nefavorabil, 60% dezvoltă toxicitate în primele 18 luni de tratament.

În acest fel cunoscând Hb și vârsta și aplicând formula, putem identifica bolnavii cu risc de dezvoltare a toxicității chiar în condițiile absenței metodelor de determinare a lactatului plasmatic.

Concluzii

Trebuie luată în considerare toxicitatea pe termen lung, secundară utilizării INRT. Este necesară adoptarea unei atitudini preventive în ceea ce privește hiperlactatemia și implicit acidoza lactică.

Analiza multivariabilă selectează ca factori de risc: vârsta peste 40 de ani și hemoglobina sub 11mg%. Formula de calcul pentru scorul prognostic: $Hb \times (-0,180) + (vârsta \times 0,073)$. Scor favorabil este sub 0,5.

Este o constatare importantă care cuantifică

riscul dezvoltării toxicității mitocondriale, desigur cu implicații pentru medicul practician; astfel acesta poate opta pentru regimuri de inițiere cu INRT mai puțin toxici, cum ar fi lamivudina și abacavirul sau ar face o comutare la pacienții experimentați.

Abrevieri

- ARV- antiretroviral
- AZT –azidotimidina, zidovudina, Retrovir
- cARV- terapie ARV combinată
- CD4- limfocite CD4
- CDC-Centers for Disease Control and Prevention
- D4T-stavudina, Zerit
- Hb-hemoglobină
- IMC-indicele masei corporale
- INRT-inhibitor nucleozidic de reverstranscriptază
- IP-inhibitor de protează
- IRT- inhibitor de reverstranscriptază

Bibliografie

1. **Benea EO, Streinu-Cercel A** - Ghid terapeutic în Infecția HIV/SIDA adolescenți și adulți, București 2006, 88-96
2. **Blanco F, Laguna E, Garcia-Benayas T, Soriano V, Moreno V, Valencia E, Senchordi MJ and Glez-Lahoz J** - Lactate levels in hiv-positive patients under antiretroviral treatment. *Antiviral Ther*, 2000, 5 (suppl 5):32
3. **Boubaker K et al**, 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2000, Abstr. 57
4. **Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, Boggian K, Chave JP, Bernasconi E, Egger M, Opravil M, Rickenbach M, Francioli P, Telenti A** - Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1931 – 1937
5. **Boyle BA** - Safety and tolerability of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors, iMedOptions, 12 July 2004
6. **Brinkman K** - Editorial response: Hyperlactatemia and hepatic steatosis as features of mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis* 2000, 31: 167 – 169
7. **Carr A, Cooper DA** - Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000, 356: 1423 – 1430
8. **Chariot P, Drogou I, de Lacroix-Szmania I, Eliezer-Vanerot MC, Chazaud B, Lombes A, Schaeffer A, Zafrani ES** - Zidovudine-induced mitochondrial disorder with massive liver steatosis, myopathy, lactic acidosis, and mitochondrial DNA depletion. *J Hepatol* 1999, 30: 156 – 160
9. **Coghlan ME, Sommadossi JP, Jhala NC, Many WJ, Saag MS, Johnson VA** - Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral treated patients with human immunodeficiency virus infection: a report of 12 cases. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1914 – 1921
10. **Cote HCF, Yip B, Chan JW, Brumme ZL, Hogg RS, Har-**

- rigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG** - Preserved mitochondrial/nuclear (mt/n) DNA ratios in peripheral blood cells from HIV-infected individuals on stavudine-sparing regimens. XIV International AIDS Conference - July 7-12, 2002, Barcelona, Spain, abstr [WeOrB1304]
- 11. Dragovic G, Jevtovic D** - The relationship between NRTIs usage and incidence of hyperlactatemia in patients with HIV infection. XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, 13-18 August 2006, Abstr. CDBO672
- 12. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R et al** - Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination of antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction, *N Engl J Med*, 2003, 349: 1993 - 2003
- 13. Gerard Y, Yazdanpanah Y, Tribonier de la X, et al** - Early diagnosis of lactic acidosis in HIV-infected adults receiving antiretrovirals: anion gap measurement. *Antivir Ther* 2000; 5: 35
- 14. Harris M, Tesiorowski A, Chan K, Montaner JS** - Lactic acidosis complicating antiretroviral therapy: frequency and correlates. *Antiviral Therapy* 2000, 5(Suppl 2):31
- 15. Itu C, Tăţulescu D, Cârstina D et al** - Hiperlactatemia in HIV adults receiving ART, XVI International AIDS Conference, 13-18 aug Toronto Canada, 2006, abstr. CDB0659
- 16. Itu C, Tăţulescu D, Moga D et al** - Evaluarea riscului cardiovascular la adulţii cu infecţie HIV prin scorul Framingham, Al IV-lea Congres National privind infecţia HIV/SIDA, 12-14 oct. 2006, Therapeutics, X, Supl. 3, 87
- 17. Itu C., Jianu C., Coroiu G et al** - Evolution of HIV-infected adults during 1989-2004 in anti-AIDS regional center Cluj, 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, 24-27 July 2005
- 18. John M, Moore CB, James IR, Nolan D, Upton RP, McKinnon EJ, Mallal SA** - Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15: 717 - 723
- 19. Lonergan J T, et al** - Incidence of symptomatic hyperlactatemia in HIV-infected adults on NRTIs. In: Program and abstracts of the 9th Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, 2002, Oral presentation 35
- 20. Manfredi R, Calza L, Chiodo F** - HAART and hyperlactatemia. Frequency and possible clinical relationship and significance. 10th European AIDS Conference/EACS, nov 17-20, 2005, Dublin, Ireland, abstr nr PE 9.7/2
- 21. Martinez E** - Perspectives on nucleoside analog related mitochondrial toxicity, *BMS*, 12
- 22. Moore RD, Keruly J, Chaisson R - Differences in anion gap with different nucleoside RTI combinations.** 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, USA, 2000, abstr 55
- 23. Murphy RL** - Utilizing a New Class of Antiretrovirals: Role of Fusion Inhibitors in HIV Disease Management, *The AIDS Reader*, 2003, 13:S12-S18
- 24. Nolan D, Mallal S** - Complications associated with NRTI therapy: update on clinical features and possible pathogenic mechanisms, *Antivir Ther*, 2004, 9: 849 - 863
- 25. Revised Classification System for Infection and Expanded Surveillance. Case definition for AIDS, Among Adolescents and Adults.** *Morb Mort Week Rep*, 1993, 42 (No RR 17)
- 26. Vella S, Palmisano L** - Antiretroviral therapy: state of the HAART, *Antiviral Research* 2000, 45: 1-7
- 27. Walker UA** - Clinical manifestations of mitochondrial toxicity. *J HIV Ther* 2001, 6: 17 - 21
- 28. White A** - Mitochondrial toxicity and HIV therapy, *Sex Transm Infect*, 2001, 77: 158 - 173