



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

**APPLICAZIONE DI UN TEST
INFORMATICO RAPIDO NEL
MONITORAGGIO DEI
DISORDINI COGNITIVI
NELL' INFEZIONE DA HIV**

Relatore: Chiar.mo
CIRIONI OSCAR

Tesi di Laurea di:
PAOLOROSSO DANIELE

A.A. 2019/2020

INDICE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUZIONE | 1 |
| STORIA | 2 |
| EPIDEMIOLOGIA | 4 |
| <i>HIV nel mondo</i> | 4 |
| <i>HIV in Italia</i> | 5 |
| REPLICAZIONE VIRALE E STRUTTURA | 8 |
| <i>Struttura</i> | 8 |
| <i>Patogenesi</i> | 9 |
| <i>Evoluzione dell'infezione</i> | 10 |
| TERAPIA | 12 |
| <i>Indicazioni per l'inizio della terapia</i> | 13 |
| <i>Risposta al trattamento</i> | 14 |
| <i>Effetti collaterali</i> | 14 |
| MODALITA' TRASMISSIONE HIV | 15 |
| ASSISTENZA INFERMIERISTICA A PAZIENTE HIV+ | 17 |
| DISORDINI NEUROCOGNITIVI CORRELATI AD HIV | 18 |
| <i>Come riconoscere i disturbi neurocognitivi?</i> | 18 |
| <i>Introduzione e terminologia</i> | 19 |
| <i>Epidemiologia</i> | 20 |
| <i>Storia e risultati clinici</i> | 22 |
| <i>Procedure diagnostiche accessorie</i> | 22 |
| Test neurocognitivi | 22 |
| Test elettrofisiologici | 23 |
| <i>Diagnosi differenziale</i> | 24 |
| <i>Patogenesi e risultati clinici</i> | 24 |
| <i>Trattamento e prevenzione disturbi neurocognitivi</i> | 25 |
| <i>Assistenza infermieristica a pz con HAND</i> | 26 |
| <i>Previsioni</i> | 27 |

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| <i>Conclusione pratica</i> | 27 |
| OBIETTIVI DEL LAVORO | 28 |
| METODO | 29 |
| RISULTATI | 33 |
| DISCUSSIONE | 34 |
| CONCLUSIONI | 35 |
| BIBLIOGRAFIA | 36 |

INTRODUZIONE

Al giorno d'oggi il numero sempre più elevato di nuove infezioni da HIV e delle diagnosi di AIDS, rende necessaria una più assidua prevenzione, una precoce diagnosi e l'attuazione di una corretta terapia combinata per far sì che la trasmissione sia ridotta e l'aspettativa di vita aumentata. Negli ultimi anni le terapie sono diventate sempre più efficaci e specifiche. Col passare del tempo sono state dimostrate correlazioni con l'insorgenza di disturbi neurocognitivi associati ad HIV (HAND), e nei casi più gravi demenza HIV-correlata. L'obiettivo è stato quello di valutare il deterioramento cognitivo in pazienti HIV positivi attraverso l'utilizzo di un test informatico di facile comprensione e compilazione, il Mini-Addendbrooke Cognitive Examination test (M-Ace). Dall'analisi effettuata sui dati ottenuti dal test, è emerso come tra le tante variabili prese in considerazione quelle che hanno dato come risultato una correlazione con l'insorgenza di disturbi neurocognitivi sono state viremia e conta dei CD4⁺. Questa valutazione andrebbe poi allargata fino ad arrivare al monitoraggio continuo nel tempo di tutte le persone sieropositive in modo da garantire un corretto approccio terapeutico e psicologico.

STORIA

L'AIDS viene riconosciuta come nuova malattia nel 1981 dal CDC di Atlanta a seguito del riscontro di infezioni opportunistiche inusuali in un gruppo di giovani omosessuali (Centers for Disease Control (CDC), 1981) (Greene, 2007).

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) fu successivamente identificato come agente causale di quella che rappresentava una delle più grandi sfide per la medicina in quel periodo (Barré-Sinoussi *et al.*, 1983), (Gallo *et al.*, 1984), (Popovic *et al.*, 1984). Prima della sua identificazione, avvenuta solo 30 anni dopo, il virus HIV aveva già infettato 60 milioni di persone e causato più di 25 milioni di morti (Merson *et al.*, 2008). I paesi in via di sviluppo avevano già sviluppato la mortalità e morbilità HIV/AIDS con una gran prevalenza nei giovani adulti dell'Africa sub-Sahariana.

Da quando il virus fu scoperto per la prima volta questo è stato sempre oggetto di studio a causa dell'emergenza derivata dalla diffusione epidemica. Nel 1986 venne scoperto un virus morfologicamente simile ma con antigeni diversi in grado di causare AIDS nei pz Africa occidentale (Clavel *et al.*, 1986).

Curiosamente questo nuovo virus chiamato HIV-2 erano lontanamente relazionati con HIV-1 ma molto simile a un altro virus causa dell'immunodeficienza nei macachi (Chakrabarti *et al.*, 1987; Guyader *et al.*, 1987).

In seguito altri virus denominati collettivamente virus dell'immunodeficienza delle scimmie (SIV) con un suffisso per denotare la specie di origine, furono trovati in differenti primati dell'Africa subsahariana. Virus simili ad HIV-1 e 2 sono stati trovati rispettivamente negli scimpanzé (Huet *et al.*, 1990) e nei cercocebi mori (Hirsch *et al.*, 1989).

Questa relazione fornì la prima prova che l'AIDS era presente nell'uomo e nei macachi come conseguenza di infezioni interspecie con *lentivirus* di differenti primati (Sharp *et al.*, 1994).

Seguenti studi hanno confermato che SIVmac non era un patogeno naturale dei macachi ma era stato generato inavvertitamente nei primati dell'America Centrale con l'inoculazione di sangue infetto (Apetrei *et al.*, 2005, 2006). Nei primati però questo virus non crea immunodeficienza a differenza degli umani.

Non ci sono studi su come gli umani abbiano potuto acquisire i precursori dell'HIV-1 ma, considerando la biologia di questi virus, la trasmissione dovrebbe essere avvenuta attraverso l'esposizione di cute o mucose a sangue o fluidi infetti di primati sieropositivi.

Si ritiene che il virus possa essere stato trasmesso agli umani per la prima volta negli anni venti. La malattia infatti si diffuse lentamente fino a raggiungere Kinshasa nell'attuale Repubblica del Congo, dove la prima epidemia si verificò nel 1930. La patologia non venne riconosciuta a causa della varietà di sintomi per i quali le persone morivano.

La connessione dimostrata tra questa malattia, la sfera sessuale e l'uso di sostanze stupefacenti (eroina) legò indissolubilmente nell'opinione generale, il contagio a comportamenti ritenuti "trasgressivi": la sieropositività è ancora oggi vissuta come una condizione potenzialmente discriminatoria tanto da richiedere talvolta degli specifici interventi legislativi.

Il virus HIV presenta 4 linee distinte, chiamate gruppo M, N, O e P risultanti da eventi indipendenti di trasmissione cross specie. Il primo ad essere scoperto, il più diffuso è il gruppo M che rappresenta la forma pandemica dell'HIV. Questi gruppi restano comunque legati dalla capacità di causare deplezione delle cellule T CD4⁺ e AIDS.

EPIDEMIOLOGIA

HIV nel mondo

I dati riportati dall'UNAIDS aggiornati al 2019 riferiscono che dall'inizio dell'epidemia ad oggi sono state infettate dal virus dell'HIV sono state 75,7 milioni di persone in tutto il mondo. Il totale invece di decessi AIDS-correlati dall'inizio dell'epidemia ad oggi sono stati 32,7 milioni.

Sono attualmente positive a infezione da HIV 38 milioni di persone in tutto il mondo, 36,2 milioni sono adulti, 1,8 sono bambini compresi tra gli 0 e i 14 anni. Nel 2019 sono stati registrati 690 mila decessi per patologie AIDS-correlate, con una diminuzione del 60% rispetto al picco registrato nel 2004 con 1,7 milioni di decessi.

L'abbattimento della mortalità trova spiegazione nella maggiore consapevolezza ed un progressivo aumento di accessibilità alla terapia antiretrovirale.

L'81% dei pazienti sono a conoscenza della loro sieropositività, 7,1 milioni di persone circa invece non sanno di esserlo.

Le nuove infezioni da HIV sono state abbattute del 40% circa dal picco avuto nel 1998 con 2,8 milioni di nuove infezioni, arrivando così a 1,7 milioni di nuove infezioni registrate nel 2019.

Rispetto al 2010 invece dove sono state registrate circa 2,1 milioni di nuove diagnosi c'è stata una diminuzione del 23% rispetto al 2019 nel quale il numero di nuove infezioni è 1,7 milioni.

Per quanto riguarda invece le nuove infezioni nei bambini, quindi soggetti di età compresa tra gli 0 e i 14 anni di età, le nuove infezioni sono state abbattute del 52% rispetto a quelle registrate nel 2010, nel quale si registrarono 310 mila nuove infezioni, nel 2019, infatti, le nuove infezioni registrate in questi soggetti sono state 150 mila.

La diminuzione delle nuove infezioni è dovuta ad una maggiore sensibilizzazione e prevenzione nei confronti della malattia, in aggiunta ad una più maggiore accessibilità ai test diagnostici.

Ad oggi, il numero degli attualmente positivi è ancora molto alto anche perché molte più persone hanno accesso alle terapie antiretrovirali, si è passati da 6,4 milioni di persone ad avere accesso alle cure nel 2009, ad un numero pari a 26 milioni di persone aggiornato a fine giugno 2019, con l'obiettivo di estendere ad ancor più pazienti questo trattamento (HAART). Inoltre l'85% delle donne in gravidanza HIV+ hanno la possibilità di accedere alla terapia per prevenirne la trasmissione al feto, questo ha influito anche sull'abbassamento delle infezioni neonatali contratte durante la gravidanza, parto o allattamento, insieme all'obbligatorietà del test per HIV in entrambi i genitori durante la gravidanza.

Nei dati riportati dall'UNAIDS inoltre viene specificato come ogni settimana 5,5 mila donne di età compresa tra i 15 e i 24 anni contraggano l'infezione da HIV, nell'Africa subsahariana 5 nuovi casi su 6, tra i 15 e i 19 anni, sono ragazze. Nel mondo più del 35% delle donne subisce violenze fisiche e/o sessuali, e, secondo studi effettuati sulla popolazione femminile quest'ultime hanno un rischio 1,5 volte superiore delle donne che non hanno mai subito violenze di contrarre l'infezione da HIV.

HIV in Italia

In Italia, con il decreto del 31 marzo 2008 il Ministero della Salute ha istituito il sistema di sorveglianza nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV, provvedendo ad aggiungere l'infezione da HIV all'elenco della Classe III delle malattie infettive sottoposte a notifica obbligatoria. Fino a quel momento solo l'AIDS era sottoposto a notifica obbligatoria, mentre l'infezione da HIV (in fase pre-AIDS) non lo era, come riportato nel Notiziario ISTISAN volume 33, n11 novembre 2020.

Le segnalazioni inviate dalle regioni e dai centri segnalatori al Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sono archiviate nel Registro Nazionale AIDS e nel sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV. Il COA pubblica annualmente un fascicolo dedicato all'aggiornamento di questi due flussi di sorveglianza. La completezza dei dati è legata al ritardo di notifica: il tempo che intercorre tra la diagnosi e l'invio delle schede/file dai centri clinici al COA.

Dall'inizio dell'epidemia (1982) a oggi, in Italia sono stati segnalati quasi **65 mila casi di AIDS**, di questi, circa 42 mila sono deceduti.

In Italia nel 2019 sono state diagnosticate 2.531 nuove infezioni da HIV pari a 4,2 nuovi casi per 100.000 abitanti. L'incidenza osservata in Italia è lievemente inferiore all'incidenza media osservata tra le nazioni dell'Unione Europea (4,7 nuovi casi per 100.000). L'incidenza in Italia delle nuove diagnosi mostra una riduzione rispetto al 2012, con un più marcato decremento nell'ultimo biennio. Nel 2019 la fascia di età nella quale c'è una maggiore incidenza di nuove diagnosi è quella compresa tra i 25 ed i 29 anni. Il 79,0% dei **sieropositivi** è uomo, con età media alla diagnosi di 38 anni (36 anni per le femmine).

Dal 2012 si osserva una diminuzione dei casi per tutte le modalità di trasmissione. Diversamente dagli anni precedenti, nei quali le modalità di trasmissione più frequente era attribuita a rapporti eterosessuali, nel 2019, per la prima volta, la quota di nuove diagnosi HIV riconducibili a maschi omosessuali (42%) è pari a quella riconducibile a rapporti eterosessuali (25% maschi e 17% femmine), via iniettiva 6%.

Il Registro Nazionale AIDS, attivo dal 1982, nel 2019 ha ricevuto 571 segnalazioni di nuovi casi di AIDS, pari a un'incidenza di 0,9 nuovi casi per 100.000 residenti. Il 70% dei casi di AIDS segnalati nel 2019 era costituito da persone che non sapevano di essere HIV positive. Dal 2017 aumenta la quota di persone a cui viene diagnosticata tardivamente l'infezione da HIV (con bassi valori di CD4 o presenza di sintomi): nel 2019 due terzi dei maschi eterosessuali e oltre la metà delle femmine con nuova diagnosi HIV sono stati diagnosticati tardivamente ($CD4 < 350 \text{ cell}/\mu\text{L}$). Un terzo delle persone con nuova diagnosi HIV nel 2019 scopre di essere HIV positivo a causa della presenza di sintomi o patologie correlate all'infezione.

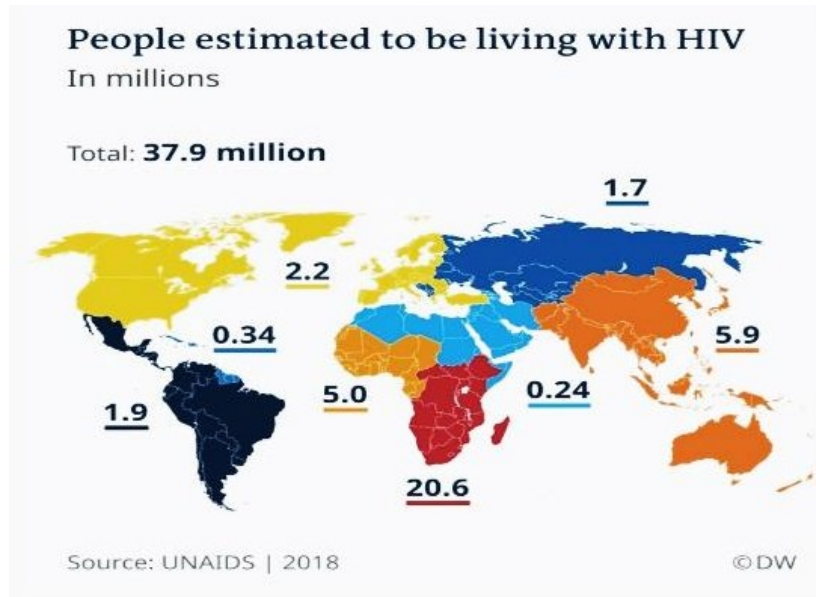


Fig. 1 stima della diffusione dei pazienti HIV+, in milioni. Estratto da <https://www.unaids.org>

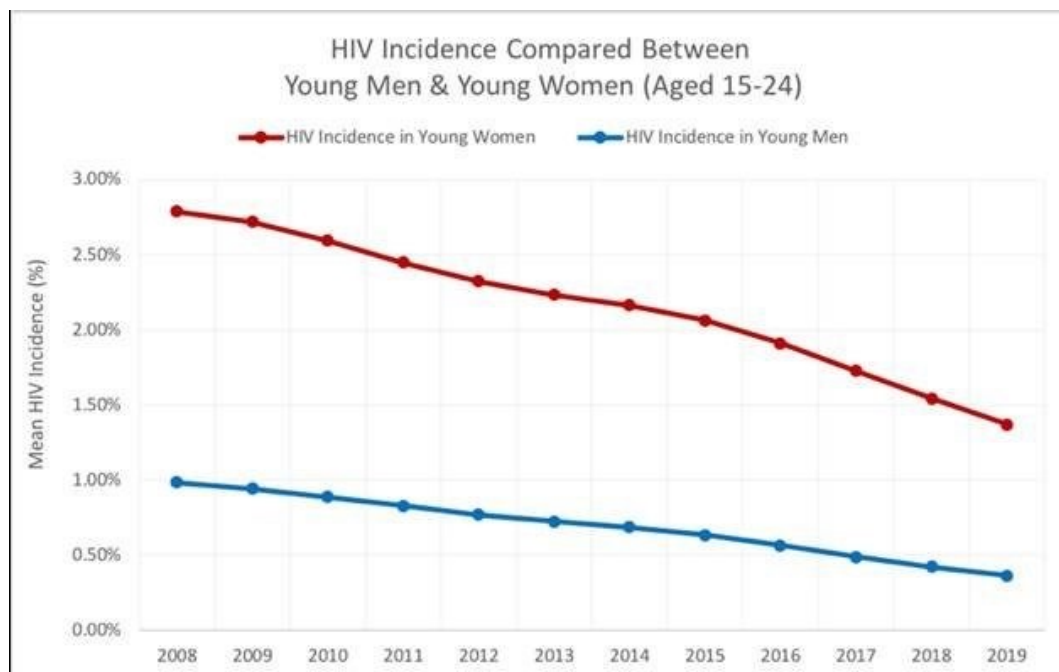


Fig. 2 Confronto incidenza HIV giovani donne e giovani uomini (età 15-24). Estratto da <https://www.unaids.org>

REPLICAZIONE VIRALE E STRUTTURA

L'HIV è un virus a RNA appartenente alla famiglia dei retrovirus che grazie ad uno specifico enzima, la **trascrittasi inversa**, modificano il proprio patrimonio genetico ad RNA in un doppio filamento a DNA.

Questo neofilamento andrà a posizionarsi tra le sequenze geniche del DNA della cellula infettata (ospite/bersaglio), in questo modo verrà trascritto e poi tradotto in concomitanza delle fasi di divisione cellulare, permettendo così la replicazione del patrimonio virale. L'HIV infetta le cellule del sistema immunitario (SI) distruggendole o rendendole inefficaci, provocando un deterioramento del SI.

Attualmente sono stati scoperti due tipi di virus dell'HIV: HIV-1 e HIV-2.

L'HIV-1 è dotato di maggiore patogenicità e rappresenta la causa più frequente di AIDS, è diffuso prevalentemente in Africa Centrale, America ed Europa, al contrario, l'HIV-2 si concentra maggiormente in Africa Occidentale ed in India.

Nonostante HIV-1 e HIV-2 risultino strutturalmente simili sono presenti differenze a livello genomico, HIV-2 non esprime alcuni geni che invece sono presenti nel genoma dell'HIV-1.

Dopo il contagio è possibile vivere per anni senza alcun sintomo e accorgersi dell'infezione solo al manifestarsi della malattia. Tuttavia, il test HIV è positivo anche in assenza di sintomi; sottoporsi al test è, quindi, l'unico modo per scoprire l'infezione.

Struttura

L'HIV è formato da tre parti:

- **envelope:** costituito da un rivestimento esterno, composto da una membrana lipidica sulla cui superficie sono presenti numerose estroflessioni costituite dalle principali glicoproteine di membrana denominate gp120 (glicoproteina esterna) e gp41 (glicoproteina transmembrana);
- **matrice:** strato proteico che circonda la parte centrale del virus, conferisce stabilità strutturale;
- **core:** parte centrale circondata dalla matrice, racchiude le parti vitali del virus.

A livello genomico il virus è composto da due filamenti di RNA nei quali sono presenti principalmente tre geni codificanti per le proteine virioniche, rispettivamente **gag** per proteine del capsido, nucleocapside e matrice, **pol** codificante enzimi quali trascrittasi inversa, proteasi e integrasi, **env** che codifica le proteine dell'involucro (gp120, gp41), e vari geni addizionali che regolano la sintesi e il processamento dell'RNA (vif, vpr, vpu, tat, ecc). Alle estremità del genoma, infine, vi sono le LTR (long terminal repeat), ovvero sequenze ripetute definite, formate da regione U₃, sequenza R e regione U₅ che fungono da sito di legame per alcuni fattori cellulari, attraverso cui avviene la modulazione della trascrizione dell'RNA virale.

A livello chimico-fisico i virioni sono sensibili a calore, detergenti e formaldeide, ma sono resistenti alle radiazioni.

Patogenesi

La probabilità che l'infezione si stabilisca dopo l'entrata del virus nell'organismo, è strettamente correlata al numero di cellule suscettibili all'infezione ubicate nel sito di ingresso ed alla carica infettante, ovvero il numero di particelle virali penetrate, maggiore è la carica maggiore sarà il rischio di infezione.

Il bersaglio del virus dell'HIV è il recettore di superficie CD4 e quindi tutte le cellule che lo esprimono, con una preferenza maggiore per i linfociti T helper (linfocita CD4⁺). L'interazione del virus con un'altra cellula induce un cambiamento conformazionale delle gp120 con instaurazione del legame con i co-recettori CCR5 e CXCR4 (recettori per le chemochine) espressi sulla cellula ospite. Dopo successive modificazioni conformazionali, avviene la fusione tra la membrana della cellula virale e quella ospite, grazie alla glicoproteina gp41, esposta a seguito del contatto. Avviene quindi il rilascio di enzimi e del genoma del virione che, grazie alla trascrittasi inversa, viene trascritto in DNA a doppia elica (c-DNA), inserito nei cromosomi della cellula ospite a seguito dell'azione dell'integrasi. Il virus può rimanere latente per diverso tempo, finché, a seguito di stimoli, esporrà per gemmazione le proteine virali assemblate in virioni che andranno ad infettare altre cellule.

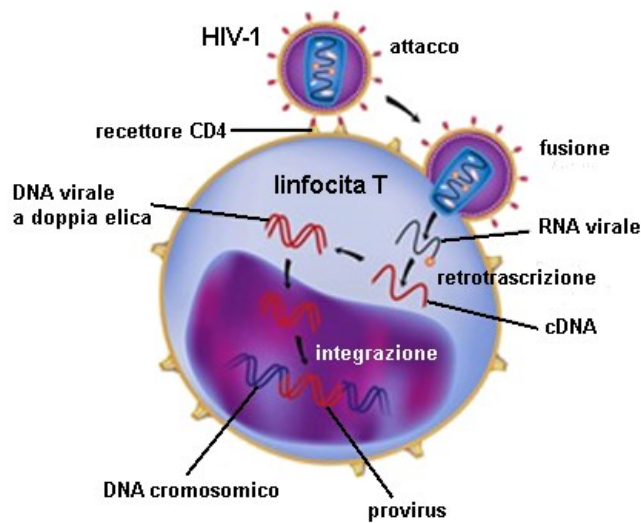


Fig. 3 infezione HIV. Estratto da <https://eurogenlab.it/hiv-1/>

Evoluzione dell'infezione

La sua evoluzione può essere suddivisa in: infezione primaria, fase di latenza e fase sintomatica (AIDS).

- **Infezione primaria**, inizia con la penetrazione del virus nell'organismo ed il raggiungimento dei linfonodi nei quali si replica in modo attivo. Successivamente si diffonde provocando un'infezione acuta che può essere asintomatica oppure può dare una sintomatologia aspecifica, sindrome simil-influenzale con febbre, astenia e linfadenomegalia. Meno frequenti nausea, vomito, diarrea, più raramente, ulcere del cavo orale o dei genitali ed esantema roseoliforme (sindrome simil-mononucleosica). La durata di questa fase è di circa due settimane, alcuni sintomi possono perdurare anche per diversi mesi. Dopo qualche settimana si scatena un'importante risposta immunitaria da parte di linfociti T $CD8^+$, anticorpi anti-HIV, citochine e chemochine, che permettono di contrastare e controllare l'infezione; ne consegue una diminuzione della viremia ed un aumento dei linfociti T $CD4^+$. Nonostante ciò la risposta immunitaria non riesce a contrastare e tenere sotto controllo l'infezione, questo perché il virus mette in atto meccanismi difensivi che rendono inefficace la risposta immunitaria.

La comparsa degli anticorpi (sieroconversione) avviene di solito dopo 1-2 mesi dall'infezione primaria. Tra il momento del contagio e la positivizzazione del test HIV intercorre un periodo, detto "**periodo finestra**", che può durare qualche settimana e durante il quale, anche se la persona risulta ancora negativa al test, è comunque già in grado di trasmettere l'infezione.

- Nella **fase di latenza** si ha una riduzione della viremia ed un'efficace capacità rigenerativa del SI che sostituisce i linfociti T CD4⁺. A livello degli organi linfoidi, la replicazione virale è sempre attiva in tutte le fasi dell'infezione, costituendo serbatoi di particelle virali e di cellule infette. Questa fase, in assenza di terapia antivirale, può durare nella maggior parte dei pazienti circa 10-11 anni (progressori tipici), nel 10% dei casi meno di 5 anni (progressori rapidi), mentre nel 5-15% dei casi può durare oltre i 15 anni (progressori lenti).
- **Fase sintomatica**, è l'ultima fase, definita come AIDS. Caratterizzata da una diminuzione dei linfociti T CD4⁺ con valori al di sotto di 200/μL ed un aumento della viremia, in questa condizione il paziente è suscettibile a infezioni opportunistiche che ne rappresentano la principale causa di morte. In questa fase le principali manifestazioni cliniche sono: perdita di peso, anoressia, astenia, diarrea, febbre, encefalopatia da HIV e insorgenza di neoplasie (Sarcoma di Kaposi, linfomi primitivi del SNC). Il miglioramento delle tecniche diagnostiche e la profilassi delle più frequenti infezioni hanno portato ad un aumento della sopravvivenza in questi pazienti.

TERAPIA

L'introduzione della terapia HAART avvenuta nel 1995, come già precedentemente accennato, ha modificato radicalmente la storia naturale dell'infezione, permettendone il controllo e riducendo così la morbosità e la mortalità dell'AIDS. Essa si basa sulla combinazione di più tipologie di farmaci antiretrovirali di dimostrata efficacia che permettono di raggiungere i **tre principali obiettivi**:

1. Efficace soppressione della replicazione virale
2. Inibizione dell'insorgenza di resistenze
3. Specifico intervento su differenti serbatoi cellulari o tissutali del virus.

L'obiettivo della terapia è raggiungere rapidamente la soppressione della replicazione virale (non oltre le 12-16 settimane). Tale obiettivo è raggiungibile con una somministrazione di una combinazione di tre farmaci in una percentuale rilevante di pazienti al primo trattamento (>80%).

Sono ad oggi disponibili per la terapia combinata numerosi farmaci, la maggior parte dei quali ha un'attività volta a bloccare l'attività enzimatica specifica dell'HIV, necessaria affinché possa replicarsi all'interno della cellula bersaglio.

I farmaci antiretrovirali sono classificabili come:

- **Inibitori dell'integrasi**, ostacolano l'integrazione del genoma virale all'interno del DNA della cellula ospite
- **Inibitori della trascrittasi inversa** di HIV, suddivisi in base alla struttura chimica in inibitori nucleosidici e non nucleosidici, che arrestano la replicazione virale.
- **Inibitori di ingresso**, impediscono l'instaurarsi del legame tra HIV e il suo recettore/co-recettore, ne ostacolano l'ingresso nelle cellule CD4⁺.
- **Inibitori della proteasi** inibiscono la processazione dei precursori delle proteine virali e impediscono la formazione di particelle complete.

In ogni caso, i farmaci antiretrovirali non sono in grado di eliminare l'HIV dell'organismo poiché rimane nelle cellule già infette. La terapia ha quindi l'obiettivo di bloccarne la moltiplicazione in maniera duratura, una volta iniziata deve essere seguita per sempre e non può essere né interrotta né seguita in maniere parziale o discontinua. Non sono ad oggi disponibili somministrazioni a cadenza settimanale o mensile, è quindi necessario che l'assunzione avvenga giornalmente rispettandone dosi e tempi indicati.

Indicazioni per l'inizio della terapia

La HAART (terapia combinata anti-HIV) deve necessariamente essere prescritta da un medico, ed è raccomandata dopo aver accertato la presenza del virus, anche in assenza di disturbi o sintomi, ed indipendentemente dal livello di immunodeficienza. Ha lo scopo di arrestare la progressiva diminuzione dei linfociti T CD4⁺ che nel tempo porterà all'insorgenza dell'ADIS. Prima di iniziare la terapia è necessario eseguire esami ematici per la valutazione della quantità di virus circolante e i livelli di CD4⁺. L'avvio della terapia nelle fasi iniziali dell'infezione aumenta le probabilità di un recupero completo del funzionamento del SI, riducendo così la possibilità di contrarre infezioni opportunistiche e particolari tipi di tumori.

Le indicazioni per l'attuazione della terapia vengono periodicamente aggiornate dalle linee guida nazionali ed internazionali sulla base di risultati di studi clinici. Situazioni nelle quali sono richiesti regimi particolari sono:

- **Gravidanza**, la terapia è sempre raccomandata per prevenire la trasmissione materno-fetale. Vengono utilizzati farmaci antiretrovirali che non presentano rischio né per la madre né per il nascituro, in questo modo il rischio di trasmissione viene praticamente azzerato, nel caso in cui fosse sospesa l'assunzione il rischio di trasmissione è circa 1:4;
- **Epatite B**, occorre utilizzare sia farmaci contro il virus dell'HIV sia antivirali diretti con il virus dell'HBV, il virus dell'epatite B;
- **Tubercolosi, epatite C e altre infezioni** associate ad HIV (regimi definiti secondo le compatibilità farmacologiche).

Risposta al trattamento

Per la valutazione della risposta al trattamento si eseguono controlli ematici per la valutazione della carica virale, ogni 3 mesi per il primo anno e ogni 6/12 mesi successivamente, una volta che la carica virale ematica sia scesa a livelli non più rilevabili. Una volta avviato il trattamento i livelli di linfociti CD4⁺ aumenteranno gradualmente, in tempi che variano da persona a persona, mesi o anni. Minore è il numero dei linfociti CD4⁺ all'inizio del trattamento maggiore sarà la probabilità di un recupero lento. Ad oggi, la grande maggioranza dei pazienti sottoposti a trattamento gode di uno stato di buona salute che dipende anche da vari fattori che includono le caratteristiche individuali della persona, presenza di patologie concomitanti e soprattutto la regolarità nell'assunzione della terapia.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali a breve termine e lungo termine variano a seconda della combinazione utilizzata.

Effetti a breve termine sono principalmente: nausea e vomito, diarrea, cefalea, insonnia, rash cutanei e astenia. Effetti a lungo termine includono: danni a livello renale, danni a carico del fegato, aumento della fragilità ossea, malattie cardiache e metaboliche.

Nel caso in cui si presentino gravi effetti collaterali non comuni, la terapia può essere modificata dal medico prescrivendo una nuova combinazione di farmaci o modificando il dosaggio di quella a cui è già sottoposto il paziente.

Anche se le terapie attualmente in uso sono efficaci, gli obiettivi futuri del trattamento mirano a selezionare regimi sempre più efficaci e tollerabili a lungo termine, riducendo al minimo la comparsa di effetti collaterali e la frequenza delle somministrazioni, per migliorare la qualità di vita del paziente con HIV.

MODALITA' TRASMISSIONE HIV

La trasmissione del HIV-1 può essere per via sessuale tramite il contatto delle due mucose, via materno-fetale e per via percutanea. Nel 2019 sono state stimate 1.7 milioni di nuove infezioni da HIV con una riduzione del 23% rispetto ai casi diagnosticati nel 2010 (UNAIDS 2020). La riduzione del contagio non è stata uniforme in tutte le aree del mondo, si è verificato un aumento dei casi in Asia Centrale e Est Europa.

Studi riguardo l'incidenza e la prevalenza di HIV hanno sottolineato come il rischio di trasmissione dell'infezione tra eterosessuali dipenda da una serie di cofattori tra i quali:

- ulcere genitali;
- gravidanza;
- rapporti anali: la mucosa dell'ano è più fragile e meno protetta della vaginale;
- malattie sessualmente trasmissibili concomitanti (Galvin and Cohen, 2004);
- circoncisione (Auvert *et al.*, 2005)(Bailey *et al.*, 2007)(Gray *et al.*, 2007)(Quinn, 2007).

In una persona infetta il virus è presente a livello di sangue, fluido seminale, preseminali, fluidi rettali e mucosi, fluidi vaginali e latte materno. Pertanto distinguiamo una trasmissione una orizzontale (sessuale e ematica) e una verticale (materno-fetale).

La trasmissione sessuale resta una delle modalità più diffuse di trasmissione, maggiormente frequente nei rapporti eterosessuali e nella trasmissione dal maschio alla femmina. Pratiche sessuali che favoriscono le lesioni delle mucose genitali e la mancanza di preservativo provocano un aumento del rischio di trasmissione dell'infezione. Ruolo importante rivestono anche lo stato immunologico del paziente, la resistenza individuale dell'individuo, le caratteristiche del virus, la carica virale al momento del contagio.

La trasmissione ematica può avvenire, ad esempio, attraverso trasfusioni di sangue infetto, a partire dal 1990 questo tipo di trasmissione è stata pressoché eliminata a

seguito di un controllo scrupoloso delle unità di sangue, al trattamento degli emoderivati con calore ed alla selezione dei donatori e ad un maggior utilizzo di autotrasfusioni.

La trasmissione ematica rappresenta una delle principali modalità di diffusione dell'infezione nelle persone dedite all'uso delle sostanze per via iniettiva attraverso lo scambio di materiale utilizzato per l'iniezione della droga. Gli aghi utilizzati possono essere veicolo di trasmissione e, per questo motivo, è indispensabile l'utilizzo di aghi sterili monouso anche per le pratiche di agopuntura, tatuaggi e piercing.

La trasmissione materno-fetale può avvenire durante la gravidanza, il parto o l'allattamento. Il rischio di trasmissione, se la donna è sieropositiva, è del 20% circa, tuttavia è possibile ridurre tale rischio al di sotto del 2% somministrando zidovudina (Azt, primo farmaco usato contro l'HIV) alla madre durante la gravidanza ed al neonato nelle prime 6 settimane di vita. Per stabilire se è avvenuto il contagio il neonato viene sottoposto a controllo ripetuti in strutture specializzate nei primi sei mesi di vita.

Una diagnosi tempestiva di infezione HIV-1 è un evento clinicamente molto importante per la prevenzione della trasmissione dell'infezione.

ASSISTENZA INFERMIERISTICA A PAZIENTE HIV+

La figura infermieristica che entra a contatto diretto col paziente sieropositivo deve essere non solo in grado di fornire un supporto durante la fase di somministrazione del farmaco, deve anche rappresentare un punto di riferimento nei momenti di debolezza fisica/psicologica, confusione e disagio che ne conseguono. Il sostegno psicologico deve essere inoltre esteso anche alla famiglia, coinvolgendola nell'intervento di strategia terapeutica, spingendola a motivare il paziente all'assunzione della terapia, chiarendone gli obiettivi e le conseguenze di una scarsa aderenza. Deve poi personalizzare l'organizzazione delle assunzioni sulla base dello stile di vita di ogni singolo paziente, e promuovere l'automonitoraggio dell'aderenza e discutere degli eventuali episodi di mancata aderenza.

In un paziente al quale è stata appena diagnosticata la sieropositività al virus dell'HIV l'impatto emotivo è molto forte come poche altre patologie note riescono a produrre. L'idea di doversi sottoporre ad una terapia farmacologica, alle volte complessa, per tutta la durata della vita, provoca spesso nel paziente episodi di sconforto ed ansia nei confronti dell'assunzione del farmaco. Oltre a tutto ciò si aggiunge lo stigma sociale associato ad HIV imposto ancora oggi nella collettività in cui viviamo, costringendo i pazienti a nascondere la propria condizione per paura di un rifiuto sociale, con possibili conseguenze quali perdita del posto di lavoro e altre forme di isolamento e/o discriminazione. Dati riportano come alcune persone abbiano interrotto l'assunzione della terapia in seguito a viaggi o situazioni nelle quali, assumendo la terapia, avrebbero dovuto palesare ad altri la loro condizione.

A livello clinico è necessario che il personale infermieristico tenga conto della compromissione cutanea, del rischio di infezioni correlate a immunodeficienza, della nutrizione alterata con possibile conseguente intolleranza all'attività, delle alterazioni mentali e dell'insufficienza respiratoria secondaria a polmonite. Gli interventi verteranno quindi al mantenimento e alla promozione dell'integrità cutanea, prevenzione delle infezioni, miglioramento dello stato nutrizionale e restaurazione dell'abituale attività intestinale, nonché l'insegnamento al paziente dell'auto-assistenza associato ad un'assistenza continua.

DISORDINI NEUROCOGNITIVI CORRELATI AD HIV

L'HIV può penetrare nel sistema nervoso centrale provocando danni: la diagnosi precoce e un test indicatore di fragilità/robustezza della funzione cerebrale sono utili per intervenire e migliorare la qualità della vita. La manifestazione più comune dell'infezione da HIV è rappresentata da una sindrome neurodegenerativa caratterizzata da alterazioni comportamentali, cognitive e motorie.

I disturbi neurocognitivi sono alterazioni che causano la diminuzione di una o più delle 4 funzioni cognitive di base, ovvero quelle che permettono di interagire col mondo esterno, e sono rispettivamente attenzione, memoria, percezione e ragionamento.

Dovuti a cause organiche, l'abuso di alcol, farmaci, sostanze, trauma cerebrale, oppure secondari ad un danno al Sistema Nervoso Centrale (SNC) provocato dall'HIV, in tal caso vengono definiti come HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND).

Le persone più a rischio di sviluppare HAND sono quelle con NADIR di CD4 < 200, con età superiore ai 50 anni, con fattori di rischio cardiovascolari e/o alterazioni del metabolismo glucidico o lipidico, con contemporanea infezione da HCV e con replicazione di HIV in corso.

Alle volte possono anche associarsi a presenza del virus nel SNC (liquor).

I deficit più marcati sono a carico di attenzione/concentrazione, memoria e apprendimento, elaborazione dell'apprendimento e funzioni esecutive (Brew *et al.*, 1997). L'HAND può essere quindi considerata una forma di demenza sottocorticale, la quale può manifestarsi con diversi disturbi quali apatia, irritabilità, rallentamento ideomotorio, spasticità e paraparesi. Alla RM encefalo può essere presente un'atrofia globale e alterazioni della sostanza bianca nella regione periventricolare (Küper *et al.*, 2011; Kallianpur *et al.*, 2013).

Come riconoscere i disturbi neurocognitivi?

Comprendere di avere un disturbo neurocognitivo dipende molto dalla gravità del peggioramento delle prestazioni: piccoli deficit possono, infatti, rimanere nascosti (non

compresi) per anni a causa della neuroplasticità del cervello, ossia della capacità di ridefinire i percorsi tra le sue cellule e riuscire ugualmente a ‘funzionare’. Per identificare il grado del disturbo cognitivo viene valutata la frequenza con cui è accaduto al paziente, nell’ultimo periodo di:

- Formulare spesso le stesse domande
- Dimenticare eventi avvenuti di recente
- Perdere il “filo del discorso”
- Essere incapaci di portare a termine compiti abituali (es.: una ricetta di cucina)
- Perdere la capacità di pensare in modo astratto
- Sbagliare nel riporre gli oggetti (es.: mettere un indumento in frigorifero)
- Essere incapaci di mantenere la concentrazione
- Sbagliare la data
- Essere incapaci di ritrovare la strada di un percorso noto
- Essere irrispettosi di regole sociali, mettendo in difficoltà i presenti
- Perdere interessi e iniziativa
- Presentare improvvisi e immotivati cambiamenti dell’umore
- Sembrare “giù di morale”

A volte i disturbi si presentano in concomitanza di un evento stressante (es.: un lutto, un forte cambiamento a lavoro o nella quotidianità, un intervento chirurgico, un trasloco) che può costituire il fattore precipitante utile a riconoscere una patologia nascosta. In questa fase la persona è ancora autonoma, ma tende a compiere “errori ripetuti”: questo è un campanello d’allarme.

Introduzione e terminologia

Dall’avvento della terapia antiretrovirale combinata (cART) avvenuto nel 1996 è aumentata la prospettiva di vita, tuttavia, l’infezione da HIV rimane una condizione incurabile, dal momento che tutti i tentativi di eradicazione del virus sono risultati inefficaci. I termini precedentemente in uso come encefalopatia da HIV e complesso di demenza da AIDS sono stati sostituiti dal termine di disturbo neurocognitivo associato all’HIV (HAND).

L'attuale terminologia è basata su una revisione del 2006 avvenuta a Frascati (Italia), della precedente classificazione redatta nel 1991, innescata da una marcata modificazione del decorso della malattia con l'utilizzo della cART. In base al grado di interferenza con la vita quotidiana, che esso sia nessuno, lieve o grave, si parla rispettivamente di deficit asintomatico (ANI), disturbo lieve (MND) e di demenza HIV correlata (HAD).

Per ANI si intende una compromissione del funzionamento cognitivo (NCI) acquisita, che coinvolge almeno due domini, documentata dal risultato di 1 deviazione standard (DS) al di sotto della media su test neuropsicologici standardizzati. Il deterioramento cognitivo non interferisce con le attività quotidiane (ad es. acuità mentale, inefficienza nel lavoro ecc).

Per MND invece si presumono almeno lievi interferenze nel funzionamento quotidiano (riportata dal soggetto o previa testimonianza di altri esperti).

Per HAD si presentano marcate alterazioni con il funzionamento quotidiano, documentata da test cognitivi nei quali i risultati sono almeno 2 DS dalla media.

L'introduzione del moderno trattamento antiretrovirale dell'infezione da HIV-1 ha ridotto notevolmente l'incidenza di infezioni opportunistiche, ad eccezione delle manifestazioni di demenza più gravi, e l'incidenza e la prevalenza delle diagnosi di HAND che non diminuiscono.

Epidemiologia

L'incidenza delle malattie associate ad HIV nei paesi industrializzati è diminuita nella misura in cui l'aspettativa di vita delle persone con HIV è ora vicina a quella delle persone non infette, grazie all'introduzione del cART nel 1996 (Sacktor *et al.*, 2001).

Il decremento dell'incidenza di HAND è meno marcato rispetto a quello subito da altre condizioni definenti dell'AIDS, le forme di demenza più gravi sono però diventate molto più rare. La HAND è una condizione curabile e l'effetto del trattamento è maggiore nei pazienti non sottoposti a cART e più compromessi, cioè dementi. La HAND è associata ad una sopravvivenza ridotta.

Osservando la disfunzione cognitiva nei soggetti HIV positivi asintomatici le prestazioni cognitive si mantengono stabili nei primi anni (Evers *et al.*, 1998). I pazienti in cui la disfunzione cognitiva è stata diagnosticata e trattata precocemente hanno avuto una bassa prevalenza di disturbi neurocognitivi. I pazienti invece, HIV positivi, che hanno cominciato tardivamente, ovvero con un basso numero di CD4, sono risultati cognitivamente maggiormente compromessi rispetto agli individui HIV negativi.

Benché la diffusione dell'utilizzo della cART abbia portato una marcata riduzione del numero di manifestazioni più gravi di HAND nei pazienti, il disturbo neurocognitivo rimane di frequente riscontro nella pratica clinica e queste tendono a manifestarsi prima nel decorso dell'infezione da HIV.

L'età media delle persone affette da HIV è in aumento, la prevalenza più alta si ha appunto nella fascia di età intorno ai 50 anni. Ciò implica che la diagnosi di NSC in pazienti con infezione da HIV tenga in considerazione malattia non associate al virus ma all'età del paziente. Le probabilità di sviluppare HAND aumentano con l'aumentare dell'età.

Tra HAND e terapia anti-HIV vi è una relazione stretta, tanto è vero che le forme più gravi (HAD) sono molto diminuite da quando vi sono nuove combinazioni e farmaci più efficaci e con una maggior diffusione a livello del SNC (Heaton *et al.*, 2011; Gates *et al.*, 2016). Infatti, la capacità di superamento delle barriere cerebrali dei singoli farmaci antiretrovirali (neuropenetrazione) è diversa e, in conseguenza, anche la loro efficacia nel SNC (neuroefficacia) (Cusini *et al.*, 2013). L'assunzione della terapia antiretrovirale prescritta secondo le indicazioni del medico (aderenza) serve a garantire la non rilevabilità plasmatica dell'virus ed è condizione di partenza imprescindibile per limitare al massimo la neuropenetrazione dell'HIV. Le Linee Guida Italiane raccomandano:

- Per il trattamento di pazienti con HAD o MND, di utilizzare una combinazione efficace di farmaci i cui singoli componenti abbiano un'elevata neuropenetrazione/neuroefficacia. Il medico infettivologo, una volta rilevato il problema, saprà dunque come procedere.
- Il monitoraggio annuale anche in presenza di ANI, ossia nella situazione di asintomaticità.

Storia e risultati clinici

La HAND è caratterizzata da un inizio insidioso con lenta progressione. Se il disturbo ha un'insorgenza inferiore alle quattro settimane, è necessario per prima cosa escludere eventuali eziologie concorrenti. Al momento dell'esecuzione dei test clinici e neurocognitivi il paziente non deve essere febbrile, eccessivamente stanco, sedato o portatore di malattia acuta con impatto sulle condizioni fisiche e mentali. Nelle fasi iniziali i pazienti con HAND si lamentano di difficoltà nella concentrazione, alterazioni della memoria e compromissione delle funzioni esecutive. Col progredire della malattia, i segni di rallentamento psicomotorio con sintomi depressivi e altri sintomi affettivi come irritabilità e segni motori lievi, saranno sempre più evidenti.

Ci sono pazienti nei quali i test neuropsicologici dimostrano effettivamente che il soggetto tende a sottostimare il grado della disfunzione, mentre per pazienti depressi vale la regola contraria, per questo, la testimonianza veritiera di una persona ad esso vicina può aiutare nell'identificazione della gravità. La HAND non riduce il livello di coscienza né causa inequivocabili segni focali o rigidità del collo.

Markers associati alla compromissione di organo risultano essere quelli utilizzati per la malattie cardiovascolari e per l'infiammazione piuttosto che i livello di CD4 (Sevigny *et al.*, 2004). Sono necessari nuovi biomarcatori di liquido cerebrospinale e di neuroimaging per rilevare e seguire la disabilità. Il pieno controllo del virus nel cervello è un passo necessario per l'obiettivo dell'eradicazione dell'HIV (Elbirt *et al.*, 2015).

Procedure diagnostiche accessorie

Le analisi biochimiche (liquido cerebrospinale, CSF), i test neurocognitivi, gli studi radiologici e quelli elettrofisiologici (EEG, potenziali evocativi somatosensoriali, SEP) aiutano nella diagnosi della HAND, che rimane tuttavia clinica.

Test neurocognitivi

Il test neurocognitivo quantitativo è il Gold Standard nell'accertamento del deterioramento cognitivo. Il suddetto test dovrebbe includere un discorso nei domini neuropsicologici, l'attenzione/memoria di lavoro, l'astrazione/funzione esecutiva,

l'apprendimento/il richiamo, la velocità motoria e quella nell'elaborazione delle informazioni.

Nei casi in cui non sia possibile eseguire, per qualsiasi ragione, test completi, è possibile ricorrere all'applicazione di test più brevi. La scala della demenza da HIV presenta norme adeguate all'età e all'istruzione. La scala internazionale della demenza da HIV (IHDS) è validata e indipendente dall'istruzione. Il test di valutazione cognitiva (MoCA) di Montreal è noto nell'Alzheimer e viene applicato per la diagnosi di HAND (Freitas *et al.*, 2013). La sensibilità e la specificità dei test sono tuttavia limitate.

Test elettrofisiologici

Nella HAND l'EEG è di solito normale, ma può mostrare un lieve rallentamento generalizzato senza risultati focali. Il test del tocco delle dita è sensibile al rallentamento del motore. L'utilità dell'EEG è quella di differenziarsi dagli stadi psico-organici associati all'epilessia.

La risonanza magnetica del cervello (MRI) è la modalità di imaging più sensibile. La risonanza mostra spesso un segnale iperintenso nella sostanza bianca profonda e nei gangli della base degli emisferi cerebrali. L'uso principale dell'imaging cerebrale è finalizzato all'esclusione delle malattie che imitano la HAND.

Con l'invecchiamento di gran parte della popolazione infetta da HIV, i cambiamenti riscontrati nella risonanza associati ad HIV devono essere necessariamente differenziati dall'iperintensità della sostanza bianca (WMH) associata alla malattia cerebrale dei piccoli vasi, in questo modo entrambi possono coesistere. In uno studio condotto su soggetti sottoposti a trattamento cART, l'entità dell'iperintensità della sostanza bianca era più strettamente correlata ad età e pressione sanguigna che ai parametri virologici.

L'esame psichiatrico risulta utile nella differenziazione della HAND dal disturbo depressivo maggiore, poiché verificandosi spesso depressione in pazienti infetti da HIV, i sintomi risultano sovrapponibili con quelli della HAND.

Analisi biochimiche sul liquido cerebrospinale (CSF) vengono utilizzate principalmente ai fini di diagnosticare infezioni opportunistiche del SNC e linfoma del SNC. La conta dei globuli bianchi del CSF, nei pazienti con HAND, può rimanere normale, ma spesso

mostra una pleocitosi mononucleare fino a 20 cellule/ μ L, nei casi gravi di immunosoppressione può ridursi. Le concentrazioni delle proteine plasmatiche possono riscontrarsi leggermente elevate (interruzione della barriera emato-encefalica). Nei pazienti sottoposti a cART, il numero di cellule CSF è inferiore rispetto ai pazienti non sottoposti a trattamento. Nei pazienti non trattati, si è riscontrata correlazione tra carica virale (più alta) del liquido cerebrospinale e HAND.

Diagnosi differenziale

Tenendo in considerazione l'invecchiamento della popolazione HIV, l'infezione da HIV come fattore di rischio cardiovascolare e l'incidenza decrescente delle infezioni opportunistiche del SNC, è necessario considerare altre eziologie di disfunzione neurocognitiva.

Patogenesi e risultati clinici

Nei pazienti nei quali il trattamento antivirale è assente o si è dimostrato inefficace, il segno morfologico della HAND e l'encefalite da HIV e la leucoencefalopatia da HIV. La prima è caratterizzata da disseminati infiltrati di linfociti, macrofagi e cellule giganti multinucleate, mentre la seconda implica una perdita diffusa bilaterale di mielina nella sostanza bianca emisferica insieme a astrocitosi e infiltrazione microgliale.

Nel corso dell'infezione primaria, i virus dell'HIV entra nel parenchima cerebrale attraverso monociti e linfociti e monociti infetti. Per questo motivo i cambiamenti infiammatori del liquido cerebrospinale sono già riscontrabili nelle fasi asintomatiche dell'infezioni nella quasi totalità degli individui. La sostanza bianca frontale e i gangli della base, sono le regioni cerebrali più precocemente colpite. Neuroni, astrociti e oligodendroglia non vengono infettati. Tuttavia, sono intaccati dall'apoptosi e dalla produzione di osteopontina, citochina pro-infiammatoria, come dimostrato dalla perdita delle sinapsi e dei neuroni. In istopatologia, il grado di disfunzione neurologica clinica è strettamente correlato all'estensione dell'attività dei macrofagi. Una carica virale CSF più elevata prevede lo sviluppo in futuro di HAND.

Nei pazienti sottoposti a terapia con soppressione plasmatica, nonostante affetti da HAND, le classiche caratteristiche dell'encefalite da HIV sono spesso assenti in maniera evidente. Gli effetti metabolici, ad es. sull'interfaccia sangue-cervello, ed i cambiamenti funzionali anziché il danno strutturale irreversibile vengono discussi come fattori patogeni. La HAND quindi, non viene causata da un evento patogenetico unidimensionale e diretto, ma più che altro da processi patologici multidimensionali e complessi.

L'HIV grazie alla sua elevata variabilità genetica, si adatta rapidamente, per questo risultati isolati precoci sulle sequenza specifiche del cervello non possono poi essere successivamente replicati. Numerosi studi hanno dimostrato una diversità genetica del virus del sistema nervoso centrale, rispetto al virus preso da compartimenti sistemici quali milza, midollo osseo e sangue, più marcata nei pazienti con HAND rispetto a quelli non HAND. Altri studi hanno inoltre evidenziato la compartimentazione almeno parziale della replicazione del virus nei diversi distretti, questo viene interpretato come prova dell'adattamento agli ambienti specifici dell'organo.

Sebbene l'infezione cerebrale si manifesti nei giorni successivi all'infezione primaria, lo sviluppo della HAND richiede anni. La spiegazione di ciò sta nel fatto che inizialmente, l'infezione cerebrale risulta relativamente ben controllata, col passare del tempo si verifica un crollo quantitativo e qualitativo del controllo immunitario nel sistema nervoso centrale.

Trattamento e prevenzione disturbi neurocognitivi

Tenendo in considerazione che l'infezione da HIV nel cervello è il prerequisito necessario per lo sviluppo di HAND, il fondamento su cui si basa il trattamento è la soppressione della replicazione del virus nel cervello. Il cART (terapia antiretrovirale di combinazione) porta ad una diminuzione della carica virale nel parenchima cerebrale e nel liquido cerebrospinale apportando un miglioramento dei parametri elettrofisiologici, ne consegue una migliore funzione cognitiva.

Il miglioramento più marcato si nota dopo 4-8 mesi dall'inizio del trattamento, più sono gravemente colpiti i pazienti, più marcato sarà dunque il miglioramento, corrispondente all'aumento dei linfociti CD4.

Se è già pienamente accettato che i pazienti non trattati con HAND, debbano essere avviati su cART, per i pazienti già su cART è meno chiaro. Se la fase di replicazione virale nel plasma è ancora in corso, questa dovrebbe essere tempestivamente soppressa con l'adattamento del cART. Soppresso il virus nel plasma, dovrebbe essere eseguita una puntura lombare per la determinazione della carica virale del liquido cerebrospinale. Per il rilevamento del virus nel CSF, può essere impiegata una tecnica di PCR ultrasensibile, che rileva fino a 2 copie per ml di CSF.

L'European AIDS Clinical Society nelle sue ultime linee guida (ottobre 2016), raccomanda l'effettuazione di screening, e di eseguire le fasi diagnostiche per HAND. In caso di diagnosi certa, si consiglia di considerare i farmaci attivi sul SNC (Ryom *et al.*, 2020).

La caratteristica cognitiva più importante che differenzia la HAND dalla malattia di Alzheimer è la perdita di memoria presente nell'Alzheimer che va ad influenzare la codifica e il recupero delle informazioni.

Ai fini della prevenzione delle alterazioni neurocognitive della HAND potrebbe essere utile iniziare precocemente cART.

Assistenza infermieristica a pz con HAND

L'assistenza ad un paziente con manifestazioni di disturbi cognitivi HIV correlati è sovrapponibile all'assistenza espletata nella cura di altri disturbi cognitivi simili ma di altra origine, oltre che a tutte le misure assistenziali necessarie da attuare nei confronti dell'infezione da HIV.

L'assistenza infermieristica vergerà quindi nel limitare la compromissione delle attività quotidianamente svolte dal paziente, promuovendone l'autonomia. Dovrà inoltre accertarsi periodicamente dello stato di salute mentale del soggetto e valutare l'efficacia della terapia in atto, confermandone anche la corretta assunzione. Sarà necessario fornire il giusto supporto psicologico continuativo sia al paziente che ai suoi familiari,

fin dal momento della diagnosi. Mostrarsi aperti e comprensivi sulle diverse problematiche sociali e lavorative a cui esso può andare incontro.

Previsioni

Tenendo in considerazione la sua trattabilità, il numero in costante crescita delle nuove infezioni annuali e di soggetti provenienti da regioni endemiche, la prevalenza delle infezioni da HIV è destinata ad aumentare. Con il progressivo invecchiamento della popolazione infetta da HIV sarà sempre più necessario includere forme di demenza non associate ad HIV nelle diagnosi differenziali della HAND. Sarebbero utili parametri specifici che consentano la stratificazione del rischio, poiché non tutti soggetti HIV positivi soffriranno di HAND, includendo migliori strumenti per la diagnosi e lo screening.

Conclusione pratica

La prevalenza dell'infezione da HIV e l'età della popolazione infetta sono in aumento.

La HAND è un tipo subcorticale di malattia cognitiva con rallentamento psicomotorio come caratteristica più rilevante.

La differenziazione da altri tipi di disturbi cognitivi diventa sempre più importante.

La diagnosi di HAND è fatta su basi cliniche. Vengono eseguiti passaggi diagnostici ausiliari per escludere le diagnosi differenziali.

I pazienti con HIV devono essere regolarmente sottoposti a screening per la disfunzione neurocognitiva.

Per il trattamento della HAND, devono essere valutate le sostanze che penetrano nel SNC.

OBIETTIVI DEL LAVORO

Lo scopo principale del lavoro è stato l'individuazione di un test informatico, il Mini-Addendbrooke Cognitive Examination test (M-Ace), per la valutazione dei disordini neurocognitivi associati all'infezione da HIV.

Con questo test è possibile eseguire una rapida valutazione (5 minuti) di attenzione, memoria immediata, fluenza verbale, memoria visuospatiale e memoria con richiamo.

Il questionario risulta di facile esecuzione e prevede di chiedere al paziente la data odierna, di ripetere i dati di un soggetto immaginario, di elencare il maggior numero di nomi di animali in un minuto, di disegnare l'orologio indicando un'ora precisa con lancette e, infine, di ricordare i dati del soggetto immaginario precedentemente ripetuti. Il punteggio si ottiene dalla somma dei punteggi delle singole attività e con un massimo di 30/30.

Dopo l'esecuzione del test, si è voluto suddividere la popolazione in base a diversi parametri e ricercare una significatività statistica di questi ultimi applicando un test T di student a due code. In tal modo si definisce quale di questi parametri abbiano un impatto più o meno significativo sullo sviluppo dei disordini neurocognitivi correlati all'infezione da HIV.



Fig. 4 Calcolatore M-ACE

METODO

Sono stati arruolati 202 pazienti, di cui 144 maschi e 58 femmine, tutti afferenti all'ambulatorio HIV del dipartimento di Malattie Infettive dell'AOU Ospedali riuniti di Ancona. Dopo aver sottoposto al test i pazienti è stata effettuata una ricerca retrospettiva sulle loro cartelle cliniche.

I dati analizzati, oltre al punteggio e ai vari parametri già specificati del test M-Ace, sono stati:

- Data di nascita
- Genere
- Data del primo riscontro di sieropositività
- Fattori di rischio
- Conta dei CD4
- Viremia
- Schema terapeutico
- Copatologie
- Lavoro
- Istruzione
- Lingua/Paese di provenienza
- Conta dei CD4 al momento della prima rilevazione

Di seguito la suddivisione della popolazione in esame nelle varie classi.

Sesso

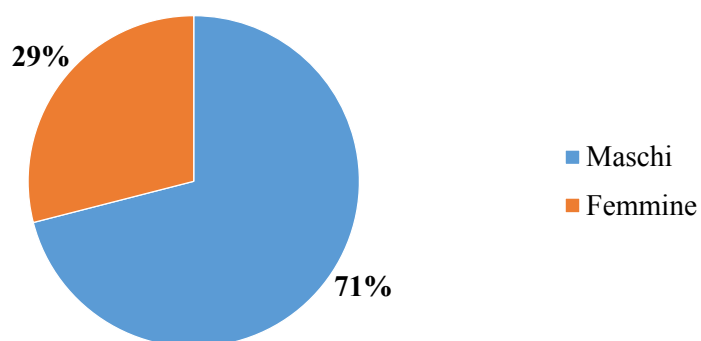


grafico 1 Suddivisione in base al genere

Durata infezione

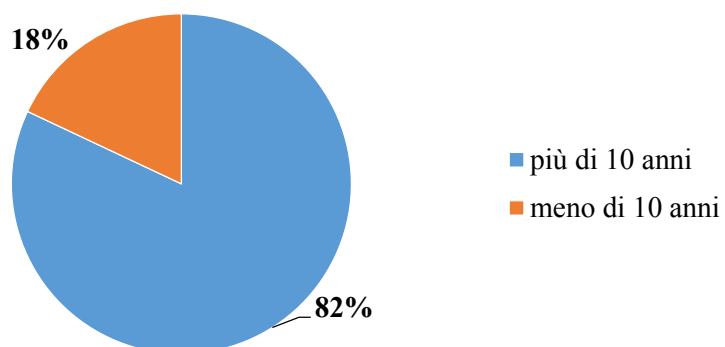


grafico 2 Suddivisione in base alla durata dell'infezione

Età della popolazione

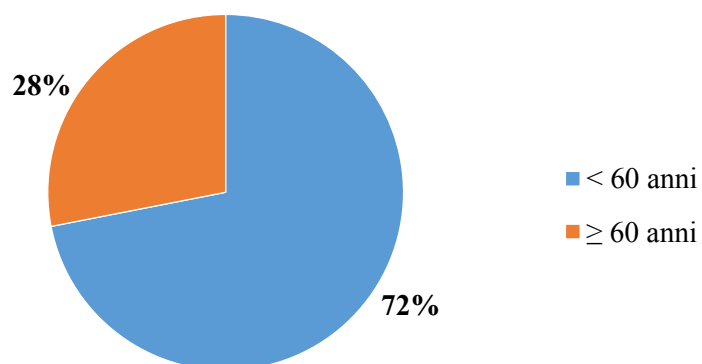


grafico 3 Suddivisione in base all'età del campione

Conta CD4

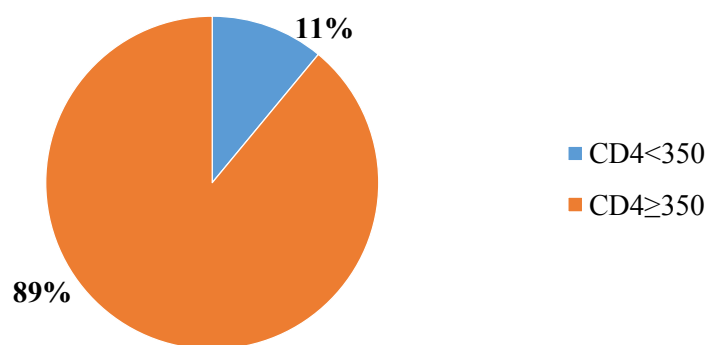


grafico 4 Suddivisione in base alla conta dei linfociti CD4

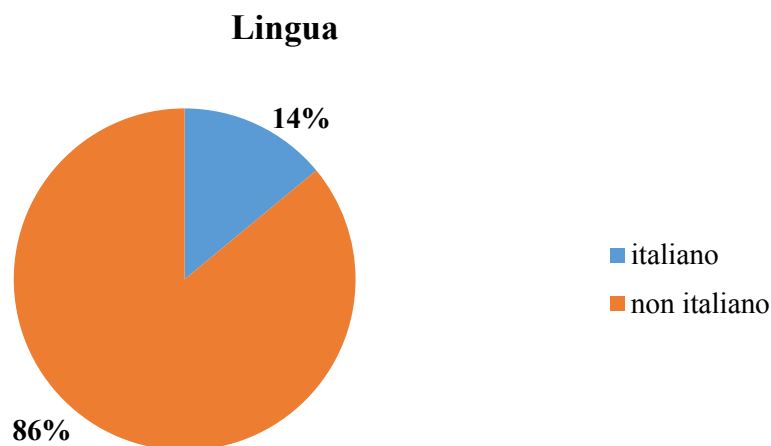


grafico 5 Suddivisione in base alla conoscenza della lingua

Successivamente si è provveduto ad analizzare i risultati, suddividendoli secondo diverse classi. Tenendo conto della lingua, del genere, dell'età, della conta CD4 e della viremia (all'inizio e dopo anni di trattamento), sulla base della presenza o meno di comorbidità, sullo schema terapeutico (principalmente dividendo la popolazione in base a chi assumeva Inibitori delle Proteasi o delle Integrasi), evidenziando anche la durata in termini di anni dal primo riscontro di HIV e la terapia in atto.

Si è poi proceduto ad incrociare i dati registrati dalle cartelle cliniche con i punteggi dei test M-Ace, attraverso un test T di Student e verificarne il significato. Le variabili individuate con i corrispettivi punteggi dei test M-Ace sono state:

- Tipo di terapia (inibitori delle Proteasi PI/ inibitori delle Integrasi INI)
- Viremia (soppressa o meno)
- Conta dei cd4 (≥ 350 o < 350)
- Durata dell'infezione (0-10 anni o > 10 anni)
- Uso di sostanze (tossicodipendenza o no)
- Sesso (M/F)
- Età (< 60 / ≥ 60)

RISULTATI

Dopo aver effettuato il T student test per le variabili precedentemente elencate, con $p < 0.05$ i risultati significativi sono stati:

- La viremia con $p=0,004754$
- La conta dei CD4 con $p=0,005297$

Non sono invece risultati significativi:

- La durata dell'infezione con $p=0,798597$
- Età della popolazione ($<60/\geq 60$) con $p=0,308973$
- Uso sostanze (tossicodipendenti e non) con $p=0,971277$
- Il sesso (M/F) con $p=0,133273$
- Il tipo di terapia (PI/INI) con $p=0,657219$

Riassumendo, dai dati emerge che la viremia ed il numero dei CD4 presentano una correlazione con il deficit neuro cognitivo, al contrario del tipo di terapia, la durata dell'infezione, l'abuso di sostanze, il sesso e l'età.

Va sottolineata la non correlazione esistente tra il deficit cognitivo e la durata dell'infezione o l'abuso di sostanze contrariamente a quanto si sarebbe potuto attendere. Nel caso della durata dell'infezione, tale dato potrebbe essere dovuto ad un supposto "recupero" delle funzionalità grazie all'utilizzo dei moderni farmaci. Per quanto riguarda l'abuso di sostanze probabilmente il test non riesce a valutare appieno i deficit correlati in questa situazione.

DISCUSSIONE

Dai risultati si può constatare come viremia (soppressa o meno) e conta dei CD4 (</> 350), influenzano in modo rilevante il test M-Ace e con esso i parametri analizzati (memoria immediata, visuo-spaziale, con richiamo, attenzione e fluenza verbale), inoltre possono essere importanti nella valutazione degli HAND (disturbi neurocognitivi associati alla diagnosi di HIV) orientando verso un ulteriore approfondimento diagnostico.

Una conta elevata di CD4 indica una scoperta precoce del virus, una buona compliance terapeutica da parte del paziente e controllo dell'infezione, viceversa se si riscontra un basso valore. Sebbene poi non sia stata riscontrata significatività statistica si può rilevare una discreta differenza tra le medie dei punteggi in base nei casi di differente grado di scolarità, durata dell'infezione superiore o inferiore a 10 anni e uso di inibitori della proteasi (PI).

Una significatività statistica è stata invece riscontrata nelle differenze fra le medie degli individui con madre lingua italiana e quelli con madre lingua straniera. Nei primi la media dei punteggi è risultata di 28,375 nei secondi invece 22,419. Questo dato suggerisce come la lingua sia uno dei parametri che più influenza la riuscita del test, soprattutto per la capacità di fluenza verbale, che risulta inevitabilmente condizionata in senso negativo, da chi non la padroneggia. È corretto affermare quindi, che il test abbia una riuscita migliore se la comprensione risulta corretta ed immediata, quindi non risulta valido in presenza di una barriera linguistica.

Diversamente da come si poteva pensare non è stata dimostrata una correlazione tra durata dell'infezione e l'abuso di sostanze. Per la durata dell'infezione potremmo analizzare come causa del recupero delle funzionalità attraverso le terapie sempre più moderne ed efficaci. Per quanto riguarda invece la tossicodipendenza, la causa potrebbe essere l'inefficace capacità del test di valutare correttamente i deficit correlati in questa situazione.

CONCLUSIONI

La figura infermieristica può sottoporre il test ai pazienti in modo da poter valutare il suo deterioramento cognitivo e grazie alle sue competenze di pianificarne il miglior piano assistenziale, per rallentarne o modificarne il deterioramento cognitivo.

Basandosi sui risultati ottenuti, è possibile concludere affermando che l'utilizzo del M-Ace, unito con il confronto dei parametri scelti nella popolazione e con l'analisi statistica, costituisce un valido strumento nella determinazione di quali aspetti possono risultare significativi nello sviluppo di disordini neurocognitivi correlati all'infezione da HIV. Va tenuto in considerazione che i parametri più influenti in grado di modificare maggiormente i punteggi del test, sono stati la viremia e la conta dei CD4, questo significa che per viremie al di sopra del valore soglia (considerato in questo caso di 40) e per linfociti CD4 sotto a 350 il test risulta influenzato in modo negativo ed è dunque più probabile l'instaurarsi di disturbi neurocognitivi correlati all'infezione da HIV.

È necessaria una rivalutazione a distanza di tempo con lo stesso test in modo da valutare un deterioramento o un miglioramento delle condizioni del paziente, fino ad arrivare ad un monitoraggio continuo nel tempo di tutte le persone sieropositive in modo da garantire un corretto approccio terapeutico e psicologico.

BIBLIOGRAFIA

- Apetrei, C. *et al.* (2005) 'Molecular Epidemiology of Simian Immunodeficiency Virus SIVsm in U.S. Primate Centers Unravels the Origin of SIVmac and SIVstm', *Journal of Virology*, 79(14). doi: 10.1128/jvi.79.14.8991-9005.2005.
- Apetrei, C. *et al.* (2006) 'Kuru experiments triggered the emergence of pathogenic SIVmac', *AIDS*. doi: 10.1097/01.aids.0000206498.71041.0e.
- Auvert, B. *et al.* (2005) 'Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: The ANRS 1265 trial', *PLoS Medicine*, 2(11). doi: 10.1371/journal.pmed.0020298.
- Bailey, R. C. *et al.* (2007) 'Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial', *Lancet*, 369(9562). doi: 10.1016/S0140-6736(07)60312-2.
- Barré-Sinoussi, F. *et al.* (1983) 'Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)', *Science*, 220(4599). doi: 10.1126/science.6189183.
- Brew, B. J. *et al.* (1997) 'Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage', *Journal of Infectious Diseases*, 175(4). doi: 10.1086/514001.
- Centers for Disease Control (CDC) (1981) 'Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California.', *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 30(25).
- Chakrabarti, L. *et al.* (1987) 'Sequence of simian immunodeficiency virus from macaque and its relationship to other human and simian retroviruses', *Nature*, 328(6130). doi: 10.1038/328543a0.
- Clavel, F. *et al.* (1986) 'Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS', *Science*, 233(4761). doi: 10.1126/science.2425430.
- Cusini, A. *et al.* (2013) 'Higher CNS penetration-effectiveness of long-term

combination antiretroviral therapy is associated with better hiv-1 viral suppression in cerebrospinal fluid', *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 62(1). doi: 10.1097/QAI.0b013e318274e2b0.

Elbirt, D. *et al.* (2015) 'HIV-associated neurocognitive disorders (HAND)', *Israel Medical Association Journal*. doi: 10.1007/978-3-030-39903-0_300883.

Evers, S. *et al.* (1998) 'Impact of antiretroviral treatment on AIDS dementia: A longitudinal prospective event-related potential study', *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 17(2). doi: 10.1097/00042560-199802010-00007.

Freitas, S. *et al.* (2013) 'Montreal cognitive assessment: Validation study for mild cognitive impairment and alzheimer disease', *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 27(1). doi: 10.1097/WAD.0b013e3182420bfe.

Gallo, R. C. *et al.* (1984) 'Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS', *Science*, 224(4648). doi: 10.1126/science.6200936.

Galvin, S. R. and Cohen, M. S. (2004) 'The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission', *Nature Reviews Microbiology*. doi: 10.1038/nrmicro794.

Gates, T. M. *et al.* (2016) 'Maraviroc-intensified combined antiretroviral therapy improves cognition in virally suppressed HIV-associated neurocognitive disorder', *AIDS*, 30(4). doi: 10.1097/QAD.0000000000000951.

Gray, R. H. *et al.* (2007) 'Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial', *Lancet*, 369(9562). doi: 10.1016/S0140-6736(07)60313-4.

Greene, W. C. (2007) 'A history of AIDS: Looking back to see ahead', *European Journal of Immunology*, 37(SUPPL. 1). doi: 10.1002/eji.200737441.

Guyader, M. reille *et al.* (1987) 'Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2', *Nature*, 326(6114). doi: 10.1038/326662a0.

Heaton, R. K. *et al.* (2011) 'HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: Differences in rates, nature, and

- predictors', *Journal of NeuroVirology*, 17(1). doi: 10.1007/s13365-010-0006-1.
- Hirsch, V. M. *et al.* (1989) 'An African primate lentivirus (SIVsmc) closely related to HIV-2', *Nature*, 339(6223). doi: 10.1038/339389a0.
- Huet, T. *et al.* (1990) 'Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1', *Nature*, 345(6273). doi: 10.1038/345356a0.
- Kallianpur, K. J. *et al.* (2013) 'Peripheral blood HIV DNA is associated with atrophy of cerebellar and subcortical gray matter', *Neurology*, 80(19). doi: 10.1212/WNL.0b013e318291903f.
- Küper, M. *et al.* (2011) 'Structural gray and white matter changes in patients with HIV', *Journal of Neurology*, 258(6). doi: 10.1007/s00415-010-5883-y.
- Merson, M. H. *et al.* (2008) 'The history and challenge of HIV prevention', *The Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60884-3.
- Popovic, M. *et al.* (1984) 'Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS', *Science*, 224(4648). doi: 10.1126/science.6200935.
- Quinn, T. C. (2007) 'Circumcision and HIV transmission', *Current Opinion in Infectious Diseases*. doi: 10.1097/QCO.0b013e328012c5bc.
- Ryom, L. *et al.* (2020) '2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0', *HIV Medicine*, 21(10). doi: 10.1111/hiv.12878.
- Sacktor, N. *et al.* (2001) 'HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998', *Neurology*, 56(2). doi: 10.1212/WNL.56.2.257.
- Sevigny, J. J. *et al.* (2004) 'Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia', *Neurology*, 63(11). doi: 10.1212/01.WNL.0000145763.68284.15.
- Sharp, P. M. *et al.* (1994) 'Origins and diversity of human immunodeficiency viruses', *AIDS*, 8(SUPPL. 1).