UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

APPLICAZIONE DI UN TEST INFORMATICO PER LA DIAGNOSI RAPIDA E IL MONITORAGGIO DEI DISORDINI NEUROCOGNITIVI CORRELATI ALL'INFEZIONE DA HIV

Relatore: Chiar.mo
Prof. ANDREA GIACOMETTI

Tesi di Laurea di:
MARCO UNCINI

Correlatore: Chiar.mo
Prof. OSCAR CIRIONI

A.A. 2019/2020

INDICE

I. INTRODUZIONE

II. EPIDEMIOLOGIA

- Dati OMS
- Dati in Italia

III. LA STORIA

IV. MODALITA' DI TRASMISSIONE

V. STRUTTURA DEL VIRUS E CICLO DI VITA

VI. EVOLUZIONE DELL'INFEZIONE

VII. LA TERAPIA HAART

- Gli inibitori della trascrittasi inversa
- Gli inibitori della proteasi
- Gli inibitori dell'integrasi
- Gli inibitori di ingresso

VIII. I DISORDINI NEUROCOGNITIVI CORRELATI ALL'HIV (HAND)

- Background
- Introduzione e terminologia
- Epidemiologia
- Storia e risultati clinici
- Procedure diagnostiche accessorie
- Diagnosi differenziali
- Patogenesi e risultati neuropatologici
- Trattamento e prevenzione
- Previsioni
- Conclusione pratica

IX. GLI OBIETTIVI DEL LAVORO

X. IL METODO

XI. I RISULTATI

XII. CONCLUSIONI

XIII. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

XIV. RINGRAZIAMENTI

INTRODUZIONE

L'infezione da HIV (human immunodeficiency virus) ha rappresentato e rappresenta tuttora una problematica che affligge milioni di persone e che, fino a poco tempo fa, conduceva inesorabilmente ad un esito infausto.
Questo perchè, nel corso del tempo, l'infezione porta ad un indebolimento del sistema immunitario ed all'insorgere della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), caratterizzata soprattutto da infezioni opportunistiche, tumori e decadimento delle condizioni generali.
L'epidemia di AIDS ha anche messo in luce le numerose linee di frattura della società. Dove ci sono disuguaglianze, squilibri di potere, violenza, emarginazione, tabù e discriminazione, l'HIV prende piede.
Il punto di svolta lo si è avuto con l'introduzione della terapia antiretrovirale (HAART), che ha permesso di controllare l'infezione senza eradicarla e, nello stesso tempo, di cambiare considerevolmente l'aspettativa e la qualità di vita di queste persone.
L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'efficacia di un test informatico, nell'individuazione dei cosiddetti "HAND" ovvero Disordini Neurocognitivi correlati all'infezione da Hiv, la cui caratteristica clinica predominante è una demenza subcorticale con deficit nella concentrazione, attenzione e memoria dei domini, e la cui rilevanza nella pratica clinica quotidiana continua ad essere importante nonostante i moderni trattamenti antiretrovirali.

EPIDEMIOLOGIA

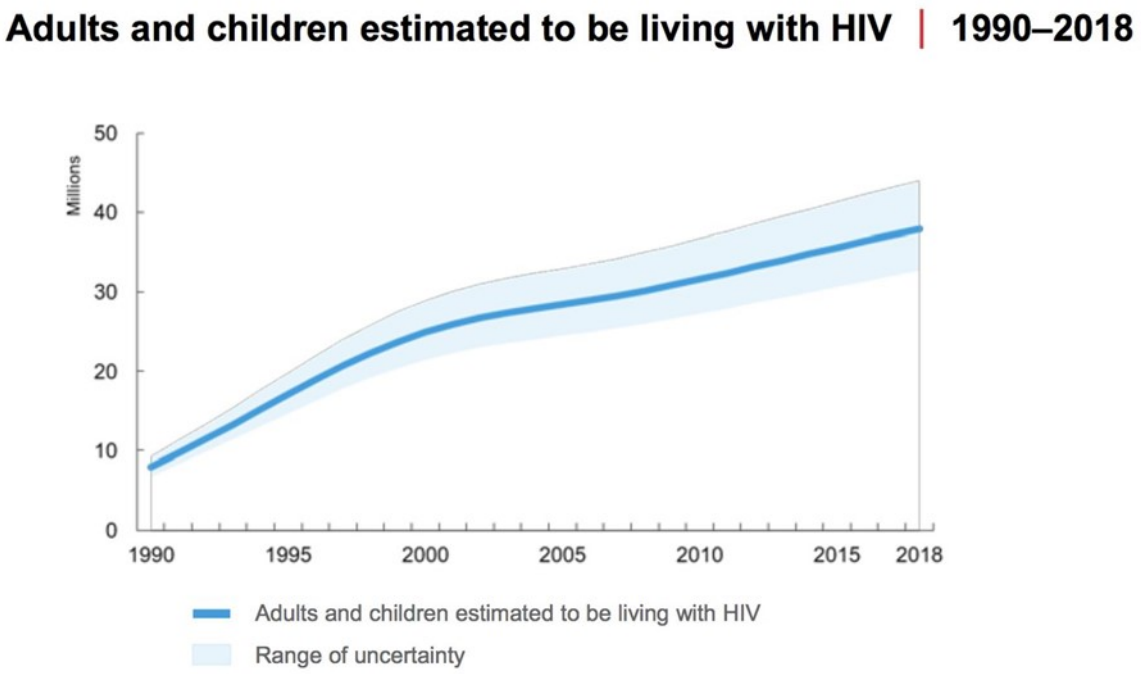
Nel mondo

I dati dell'UNAIDS sull'epidemia di HIV e AIDS, stimano che a fronte di 37,9 milioni di persone che vivono con il virus, nel 2018 ci siano state 1,7 milioni di nuove diagnosi.

Persone che vivono con HIV

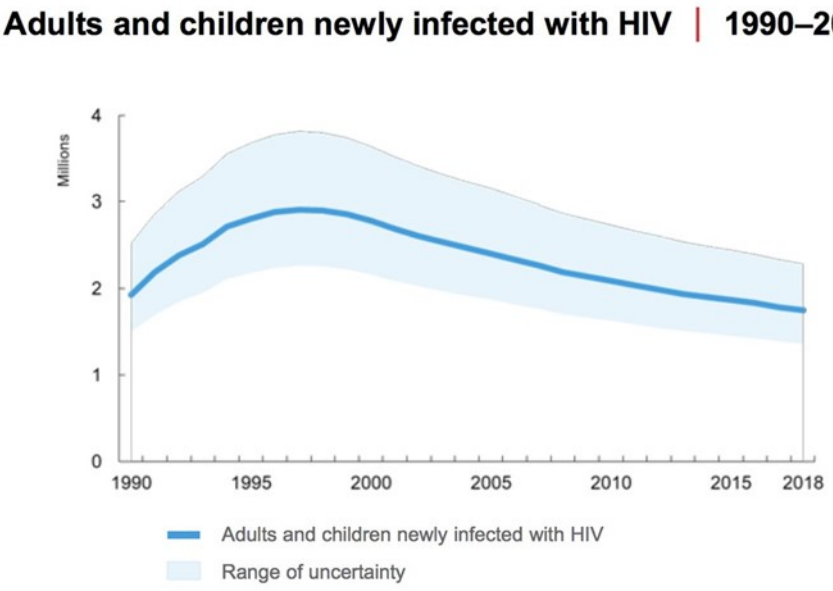
I dati riportati dall'UNAIDS riferiscono che delle 37,9 milioni di persone che vivono con l'infezione da HIV nel 2018, 36,2 milioni sono adulti e 1,7 milioni sono bambini con meno di 15 anni.

Figura 3. Adulti e bambini che vivono con HIV. 1990-2018



Fonte. UNAIDS, 2019

Figura 1. Nuove infezioni con HIV in adulti e bambini. 1990-2018



Fonte. UNAIDS, 2019

Nuove diagnosi

Il numero delle nuove diagnosi è diminuito nel tempo passando dal picco del 1997 con 2,9 milioni di nuove infezioni a 2,1 milioni nel 2010 fino a raggiungere 1,7 milioni nel 2018. Ogni settimana vengono diagnosticate circa 6000 nuove infezioni da HIV tra giovani donne (15-24 anni); tra gli adolescenti dei Paesi dell'Africa Sub-Sahariana 4 nuove diagnosi su 5 riguardano ragazze (15-19 anni).

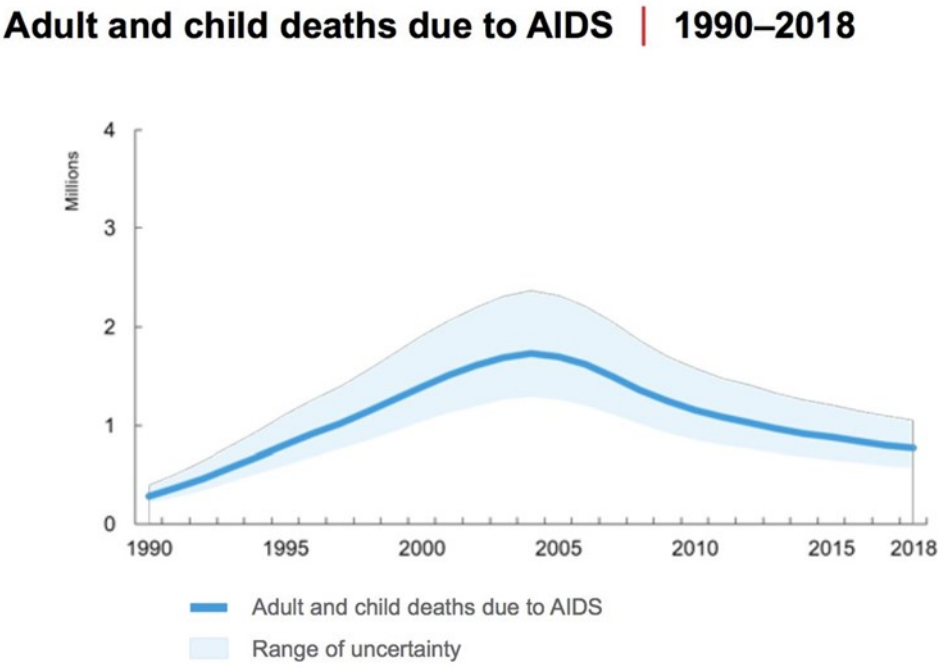
Accesso alle cure

Alla fine di giugno 2019, 24,5 milioni di persone con l'HIV hanno avuto accesso alle terapie antiretrovirali (nel 2010 7,7 milioni). Nel 2018 circa l'82% delle donne in gravidanza ha avuto accesso alle terapie antiretrovirali per prevenire la trasmissione del virus al nascituro.

Decessi correlati all'Aids

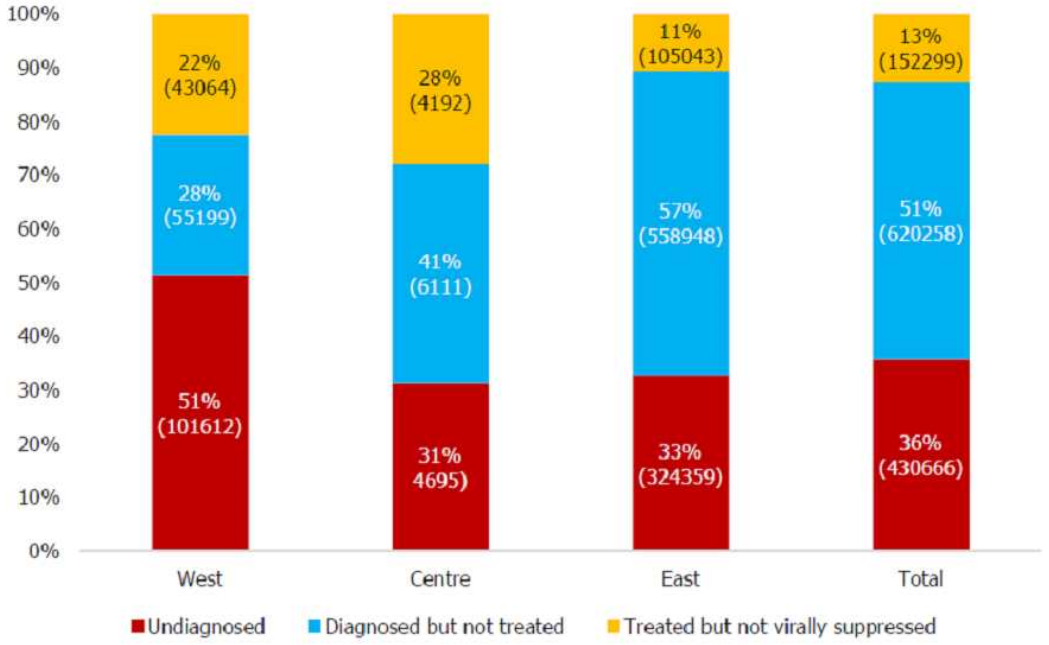
Il numero di decessi per anno continua a diminuire, principalmente per effetto delle terapie antiretrovirali combinate, passando da 1,7 milioni nel 2004 a 770.000 nel 2018 con una riduzione superiore al 56%.

Figura 2. Numero decessi da AIDS in adulti e bambini. 1990-2018



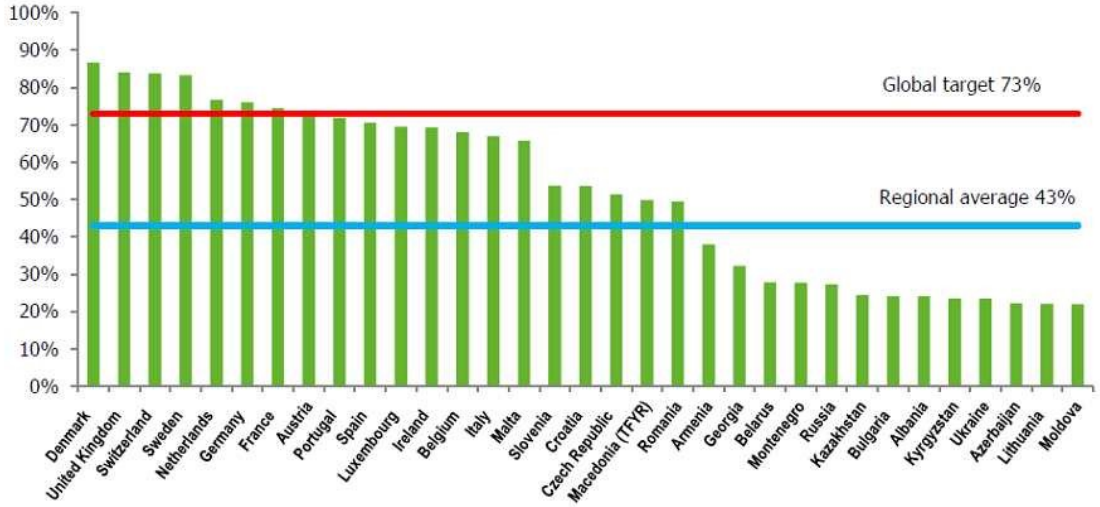
Fonte. UNAIDS, 2019

Figura 1. Distribuzione delle persone con infezione da HIV con viremia rilevabile in Europa e Asia Centrale nel 2018



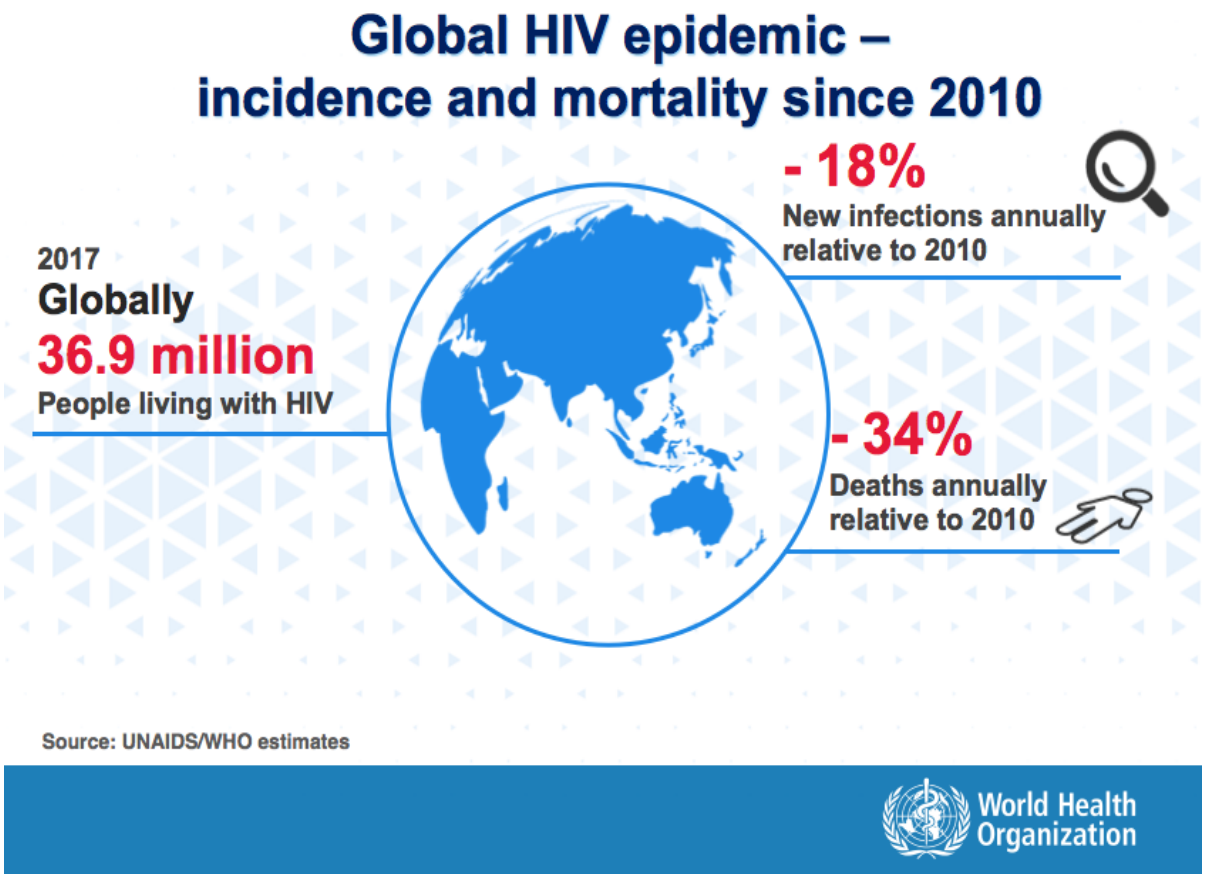
ECDC 2019

Figura 2. Percentuale di persone con infezione da HIV che conoscono il loro status, sono in trattamento e hanno una viremia soppressa in 33 paesi di Europa e Asia Centrale nel 2018

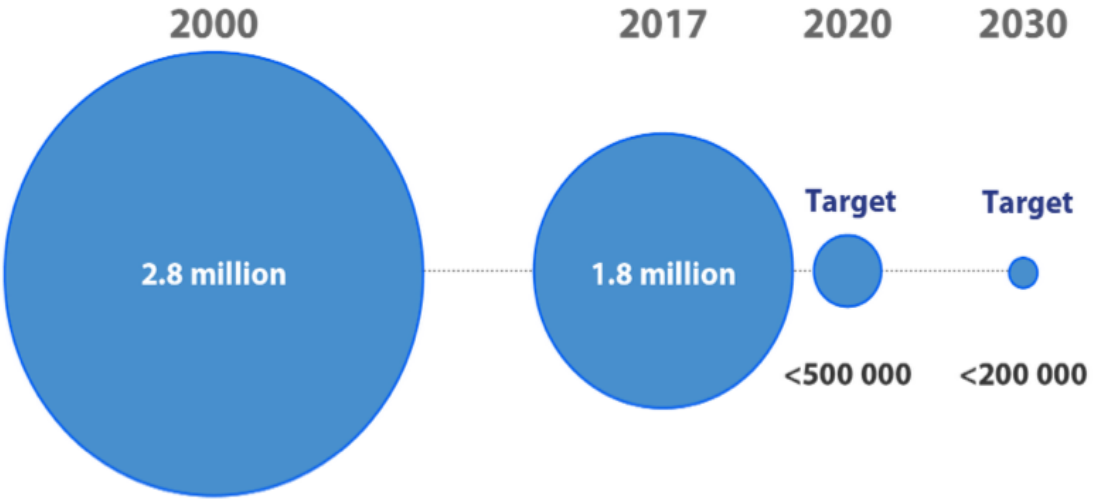


ECDC 2019

Sulla base di un confronto con i dati relativi al 2010, si rileva una diminuzione del 18% delle nuove infezioni annuali ed una diminuzione del 34% dei decessi annuali.



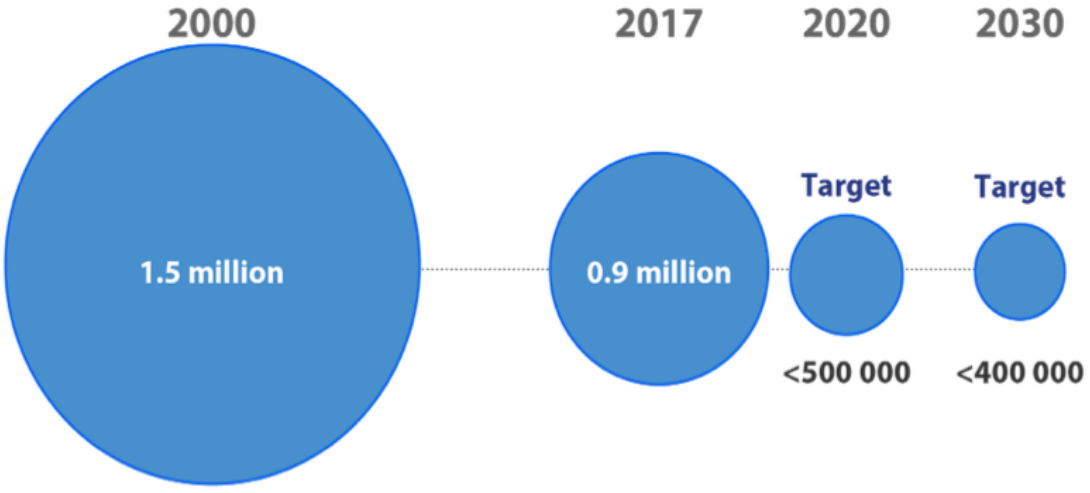
Number of people newly infected with HIV



Source: UNAIDS/WHO estimates

World Health Organization

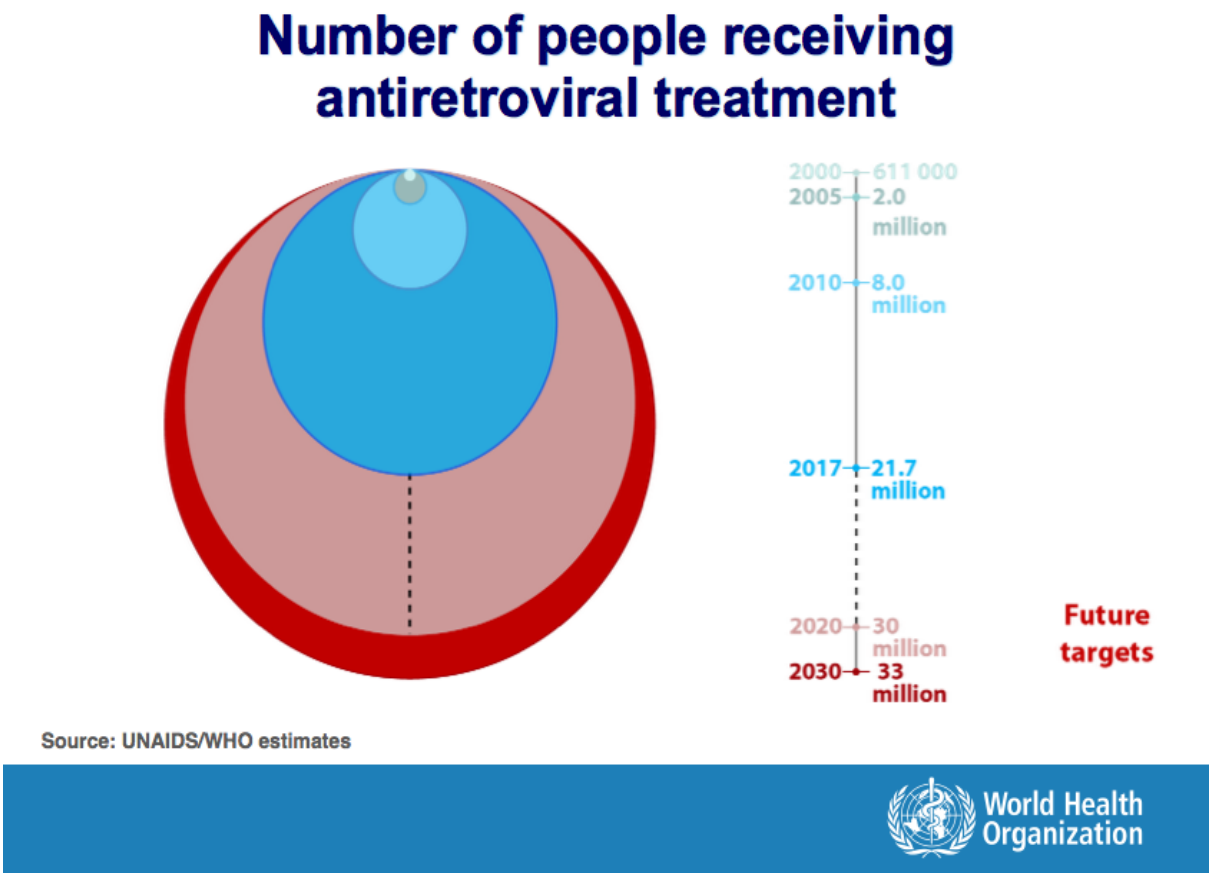
Number of HIV-related deaths



Source: UNAIDS/WHO estimates

World Health Organization

Il decremento dei nuovi infetti si spiega in virtù del fatto che vi è stata una maggior sensibilizzazione e prevenzione nei confronti della malattia, oltre che una più facile accessibilità ai test diagnostici.
Il decremento della mortalità trova spiegazione nel fatto che oltre ad esserci una maggior consapevolezza della malattia, vi è stato anche un aumento progressivo dell'accessibilità alla terapia antiretrovirale.
Nel 2017 si stimano siano state 21,7 milioni le persone che hanno usufruito e continuano ad usufruire della terapia HAART e l'obiettivo nei prossimi anni è quello di estendere ad ancor più persone tale trattamento.



Per quanto concerne la distribuzione territoriale dell'infezione, riferito sempre al 2017, l'Africa detiene il triste primato con 25,7 milioni di persone affette. La regione più colpita è l'Africa sub-sahariana che ha quasi i due terzi degli adulti ed il 90% dei bambini colpiti da HIV.

La Tabella 4 descrive la distribuzione dei nuovi casi di infezione, dei decessi e della prevalenza dell'infezione da HIV nelle diverse regioni del mondo e mostra come l'Africa sub-Sahariana continui ad essere la regione del pianeta più colpita. E se vi è un progressivo miglioramento della situazione, siamo ancora di fronte a un'epidemia tutt'altro che domata, anche perché – com'è noto – i farmaci tengono sotto controllo l'infezione ma non la guariscono e un vaccino efficace è lontano da venire. Quindi l'unica arma veramente efficace è la prevenzione.

Tabella 4

Tabella 1. Statistiche regionali HIV e AIDS. 2018

Regional HIV and AIDS statistics and features | 2018

	Adults and children living with HIV	Adults and children newly infected with HIV	Adult and child deaths due to AIDS
Eastern and southern Africa	20.6 million [18.2 million–23.2 million]	800 000 [620 000–1.0 million]	310 000 [230 000–400 000]
Western and central Africa	5.0 million [4.0 million–6.3 million]	280 000 [180 000–420 000]	160 000 [110 00–230 000]
Middle East and North Africa	240 000 [160 000–390 000]	20 000 [8500–40 000]	8400 [4800–14 000]
Asia and the Pacific	5.9 million [5.1 million–7.1 million]	310 000 [270 000–380 000]	200 000 [160 000–290 000]
Latin America	1.9 million [1.6 million–2.4 million]	100 000 [79 000–130 000]	35 000 [25 000–46 000]
Caribbean	340 000 [290 000–390 000]	16 000 [11 000–24 000]	6700 [5100–9100]
Eastern Europe and central Asia	1.7 million [1.5 million–1.9 million]	150 000 [140 000–160 000]	38 000 [28 000–48 000]
Western and central Europe and North America	2.2 million [1.9 million–2.4 million]	68 000 [58 000–77 000]	13 000 [9400–16 000]
TOTAL	37.9 million [32.7 million–44.0 million]	1.7 million [1.4 million–2.3 million]	770 000 [570 000–1.1 million]

The ranges around the estimates in this table define the boundaries within which the actual numbers lie, based on the best available information.

Fonte. UNAIDS. 2019

La diagnosi in fase avanzata della malattia è un dato comune nella regione europea, dove il fenomeno del ritardo nella diagnosi di infezione da HIV riguarda soprattutto le donne 40enni. Nel 2018 il 60% delle diagnosi di HIV tra le donne si sono verificate nel gruppo di età 30-49 anni, nel 92% dei casi avendo come via di trasmissione quella eterosessuale.
La nazione al mondo più colpita da HIV/AIDS è il Sudafrica. Su una popolazione di 56

milioni abitanti, 7,7 milioni di essi vivono con l'infezione. La situazione è indubbiamente migliorata rispetto al passato: nel 2018 le nuove infezioni sono state 240 mila (rispetto alle 390 mila del 2010), i decessi 71 mila (dimezzati rispetto al 2010). I pazienti in terapia antiretrovirale sono passati dai 900 mila del 2010 agli oltre 5 milioni del 2018. Tra la popolazione oltre i 14 anni le donne che vivono con HIV sono quasi il doppio degli uomini: 4,7 milioni vs 2,8 milioni. Il divario di genere aumenta nelle fasce di età più giovani dove l'incidenza di HIV è 4 volte maggiore tra le ragazze rispetto ai coetanei maschi.

People receiving ART by region, 2000–2017

	2000			2010			2017		
WHO Region	Number of people on ART	Estimated number of people living with HIV	ART coverage (%)	Number of people on ART	Estimated number of people living with HIV	ART coverage (%)	Number of people on ART	Estimated number of people living with HIV	ART coverage (%)
African Region	7 000	19 700 000 [16 800 000–23 000 000]	0 [0–0]	5 158 000	22 900 000 [19 500 000–26 800 000]	23 [17–27]	15 358 000	25 700 000 [21 900 000–30 100 000]	60 [45–73]
Eastern and Southern Africa	3 700	13 800 000 [12 300 000–15 400 000]	0 [0–0]	4 112 000	17 000 000 [14 800 000–18 600 000]	26 [20–30]	11 294 000	19 300 000 [17 200 000–21 600 000]	67 [52–77]
Western and Central Africa	3 200	5 900 000 [4 300 000–7 800 000]	0 [0–0]	842 000	6 200 000 [4 600 000–8 300 000]	14 [9–20]	2 221 000	6 400 000 [4 700 000–8 500 000]	39 [25–54]
Region of the Americas	416 000	2 000 000 [1 600 000–2 400 000]	21 [15–28]	1 351 000	2 800 000 [2 300 000– 3 500 000]	48 [34–61]	2 281 000	3 400 000 [2 800 000–4 200 000]	66 [48–84]
Eastern Mediterranean Region	1 500	90 000 [67 000–120 000]	2 [1–2]	17 300	240 000 [180 000–320 000]	7 [5–10]	64 900	350 000 [260 000–470 000]	18 [12–26]
European Region	175 000	810 000 [730 000–890 000]	22 [17–25]	582 000	1 700 000 [1 500 000–1 800 000]	36 [28–41]	1 258 000	2 300 000 [2 100 000–2 500 000]	54 [43–62]
South-East Asia Region	1 700	4 100 000 [3 100 000–5 400 000]	0 [0–0]	675 000	3 600 000 [2 800 000–4 800 000]	19 [13–26]	1 775 000	3 500 000 [2 700 000–4 600 000]	51 [34–70]
Western Pacific Region	10 600	790 000 [660 000–1 000 000]	1 [1–2]	237 000	1 200 000 [1 000 000–1 600 000]	19 [14–25]	954 000	1 500 000 [1 300 000–2 000 000]	62 [45–82]
Global	611 000	27 400 000 [23 100 000–32 600 000]	2 [2–3]	8 021 000	32 400 000 [27 400 000–38 500 000]	25 [18–31]	21 691 000	36 900 000 [31 100 000–43 900 000]	59 [44–73]

Source: UNAIDS/WHO estimates

World Health Organization

Dati in Italia

Nel nostro territorio, analizzando i dati dell'Istituto Superiore di Sanità, nel 2017 sono state riscontrate 3.443 nuove diagnosi di infezione da HIV pari a 5,7 nuovi casi per 100.000 residenti.
La regione con il maggior numero di segnalazioni è la Lombardia.
I dati italiani riferiti da Epicentro indicano che nel 2018, sono state riportate 2.847 nuove diagnosi di infezione da HIV, pari a 4,7 nuovi casi per 100.000 residenti, in calo rispetto all'anno precedente. Tra le Regioni con un numero di abitanti superiore al milione e mezzo le incidenze più alte sono state registrate in Lazio, Toscana e Liguria. Le persone che hanno scoperto di essere HIV positive nel 2018 sono maschi nel 85,6% dei casi. L'età mediana è di 39 anni per i maschi e 38 anni per le femmine. L'incidenza più alta è stata osservata nelle fasce d'età 25-29 anni e 30-39 anni. La maggioranza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è attribuibile a rapporti sessuali non protetti, che costituiscono l'80,2% di tutte le segnalazioni. Inoltre, più della metà delle persone con una nuova diagnosi di HIV è stata diagnosticata in fase avanzata di malattia.

Tabella 1 - Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV, per regione di segnalazione e percentuale di copertura del Sistema di sorveglianza (2010-2017)

Regione	Anno inizio raccolta dati	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Totale
Piemonte	1999	324	295	280	325	285	248	259	253	2.269
Valle d'Aosta	2008	9	10	8	6	7	3	7	4	54
Liguria	2009	95	101	107	75	95	113	114	107	807
Lombardia	2009	870	936	1.098	988	870	868	763	675	7.068
Provincia Autonoma di Trento	1985	29	30	39	23	24	15	33	24	217
Provincia Autonoma di Bolzano	1985	22	29	17	18	20	15	19	15	155
Veneto	1988	329	253	312	277	278	268	221	234	2.172
Friuli Venezia Giulia	1985	69	64	63	64	74	35	43	40	452
Emilia-Romagna	2006	437	425	436	345	375	323	329	303	2.973
Toscana	2009	343	294	282	317	319	283	322	263	2.423
Umbria	2009	37	61	67	57	61	56	55	58	452
Marche	2007	99	74	84	57	87	71	115	91	678
Lazio	1985	657	695	645	618	622	554	583	512	4.886
Abruzzo	2006	63	39	46	58	64	54	53	65	442
Molise	2010	4	7	3	7	12	10	12	27	82
Campania	2008	210	189	243	190	180	201	187	226	1.626
Puglia	2007	149	172	130	132	120	145	168	180	1.196
Basilicata	2009	15	7	13	5	14	16	16	16	102
Calabria	2009	114	17	9	12	24	30	17	11	234
Sicilia	2009	143	197	185	198	229	232	279	278	1.741
Sardegna	2012	nd[a]	nd[a]	88	60	63	58	54	61	384
Totale		4.018	3.895	4.155	3.832	3.823	3.598	3.649	3.443	30.413
Percentuale di copertura del Sistema di sorveglianza (%)		*97,8*	*97,8*	*100,0*	*100,0*	*100,0*	*100,0*	*100,0*	*100,0*	
Incidenza per 100.000 residenti (calcolata sulle popolazioni residenti per regione)		**6,8**	**6,6**	**7,0**	**6,4**	**6,3**	**5,9**	**6,0**	**5,7**	

(a) nd = non disponibile

Nel 2017, i casi più numerosi potevano attribuirsi alla trasmissione eterosessuale (46%, specificatamente: 25% maschi e 21% femmine), seguiti dai casi di trasmissione omosessuale (38%) ed, infine, le persone che facevano uso di sostanze erano il 3% di tutte le segnalazioni.

Tabella 4 - Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV per classe d'età e modalità di trasmissione (2017)

	MSM		Eterosessuali maschi		Eterosessuali femmine		IDU		Altra[a]/ non riportata		Totale	
	n.	% di riga	n.	% di riga	n.	% di riga	n.	% di riga	n.	% di riga	n.	% di colonna
0-2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	10[b]	100,0	10	0,3
3-14	0	0,0	1	25,0	1	25,0	0	0,0	2[b]	50,0	4	0,1
15-19	17	22,1	14	18,2	29	37,7	1	1,3	16	20,8	77	2,2
20-24	147	44,5	54	16,4	99	30,0	2	0,6	28	8,5	330	9,6
25-29	222	42,9	106	20,5	127	24,6	9	1,7	53	10,3	517	15,0
30-39	376	41,2	218	23,9	193	21,1	26	2,8	100[c]	11,0	913	26,5
40-49	326	40,7	212	26,5	121	15,1	34	4,2	108[d]	13,5	801	23,3
50-59	159	29,4	172	31,8	105	19,4	21	3,9	84[e]	15,5	541	15,7
60-69	60	30,9	68	35,1	30	15,5	1	0,5	35	18,0	194	5,6
≥ 70	17	30,4	26	46,4	2	3,6	0	0,0	11	19,6	56	1,6
Totale	**1.324**	**38,5**	**871**	**25,3**	**707**	**20,5**	**94**	**2,7**	**447**	**13,0**	**3.443**	**100,0**

(a) Comprende 12 casi di trasmissione verticale e 4 casi di trasmissione per sangue e/o emoderivati; *(b)* casi di trasmissione verticale; *(c)* comprende 2 casi di trasmissione per sangue e/o emoderivati; *d)* comprende 1 caso di trasmissione per sangue e/o emoderivati; *e)* comprende 1 caso di trasmissione per sangue e/o emoderivati

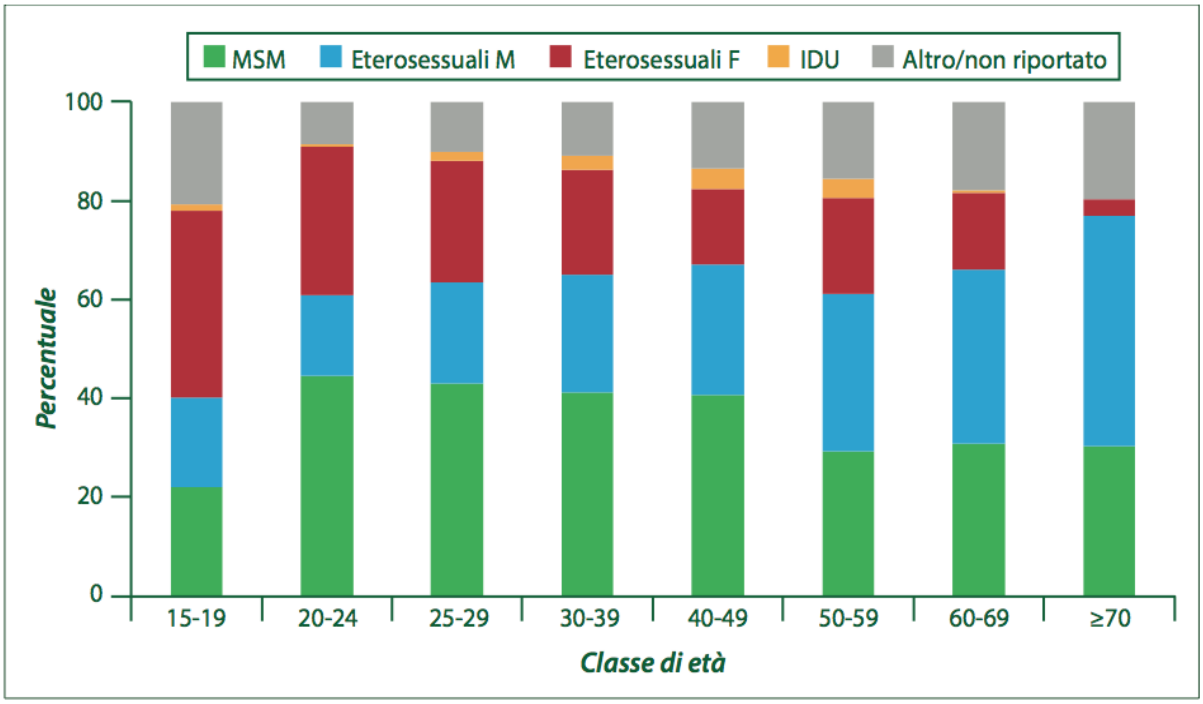


Tabella 5 - Numero di nuove diagnosi di infezione da HIV in italiani e stranieri per genere e modalità di trasmissione. Età mediana per genere e modalità di trasmissione (2017)

	Italiani		Stranieri		Nazionalità non riportata	Età mediana in anni e IQR[a]	Incidenza per 100.000 residenti
	n.	% di colonna	n.	% di colonna			
Genere							
Maschi	1.925	85,6	688	58,3	10	39 (30-49)	8,9
Femmine	324	14,4	493	41,7	3	34 (26-45)	2,6
Totale	**2.249**	**100,0**	**1181**	**100,0**	**13**		**5,7**
Modalità di trasmissione							
MSM	1.061	47,2	259	21,9	4	36 (28-46)	
Eterosessuali maschi	543	24,1	325	27,5	3	41 (31-52)	
Eterosessuali femmine	273	12,1	431	36,5	3	34 (26-45)	
IDU	86	3,8	8	0,7	0	41 (36-48)	
Trasmissione verticale	4	0,2	7	0,6	1	0 (0-1)	
Sangue e/o derivati	3	0,1	1	0,1	0	39 (31-54)	
Non riportata	279	12,4	150	12,7	2	41 (31-51)	
Totale	**2.249**	**100,0**	**1181**	**100,0**	**13**	**38 (29-49)**	

(a) IQR = Range Interquartile

Si riportano poi i nuovi casi di AIDS sempre riferiti al 2017 dal COA (Centro Operativo AIDS), con 690 nuovi casi di AIDS, pari a un'incidenza di 1,1 nuovi casi per 100.000 residenti. Di questi 690 nuovi casi, oltre il 70% era costituito da persone che non sapevano essere HIV positive.

Tabella 13 - Numero dei casi di AIDS per anno di diagnosi, dei casi corretti per ritardo di notifica e dei decessi

Anni	Casi diagnosticati	Casi corretti	Morti per anno di decesso
1982	1	1	0
1983	8	8	2
1984	37	37	16
1985	198	198	89
1986	459	459	268
1987	1.030	1.030	563
1988	1.775	1.775	857
1989	2.483	2.483	1.407
1990	3.137	3.137	1.947
1991	3.830	3.830	2.621
1992	4.259	4.259	3.279
1993	4.804	4.804	3.670
1994	5.508	5.508	4.335
1995	5.653	5.653	4.582
1996	5.053	5.053	4.200
1997	3.385	3.385	2.144
1998	2.445	2.445	1.071
1999	2.144	2.144	1.064
2000	1.958	1.958	1.045
2001	1.823	1.823	1.033
2002	1.772	1.772	1.000
2003	1.734	1.734	1.031
2004	1.641	1.641	919
2005	1.531	1.531	862
2006	1.455	1.455	812
2007	1.407	1.407	818
2008	1.342	1.342	754
2009	1.206	1.206	715
2010	1.149	1.149	645
2011	1.055	1.055	644
2012	1.073	1.073	636
2013	1.075	1.075	653
2014	927	929	572
2015	860	864	560
2016	827	839	*
2017	690	755	*
Totale	**69.734**	**69.817**	**44.814**

(*) I morti per AIDS per gli anni 2016 e 2017 non sono stati riportati perché i dati del Registro di Mortalità dell'ISTAT sono disponibili solo fino al 2015

LA STORIA

L'epidemia, con molta probabilità, trova la sua origine nell'Africa equatoriale, Regione in cui il virus era endemico; da qui poi si diffuse nella zona Caraibica e, negli anni settanta, nelle zone metropolitane degli Stati Uniti e del Nord Europa. Successivamente, gli scambi commerciali e turistici nonchè l'uso di emoderivati, hanno permesso la diffusione dell'infezione nel resto del mondo.

Con certezza possiamo risalire alle prime segnalazioni dell'infezione riconducibili alla primavera del 1981, durante la quale il CDC di Atlanta rilevò la comparsa di un'insolita epidemia di polmonite da Pneumocystis carinii (oggi Pneumocystis jiroveci) e tumori (in particolare sarcoma di Kaposi) in giovani omosessuali e tossicodipendenti residenti a New York e San Francisco.

In seguito, altri soggetti come i bambini nati da madri tossicodipendenti, partner di soggetti bisessuali ed emotrasfusi presentarono simili manifestazioni cliniche e deficit immunitari. Tutto ciò suggerì la natura infettiva del problema e, dopo circa 2 anni di ricerche, alla fine del 1983, il virus venne isolato da un paziente con linfoadenopatia nel laboratorio di virologia dell' Istituto Pasteur (Parigi) e nel National Cancer Institute (Bethesda, Maryland).

MODALITA' DI TRASMISSIONE

In una persona infetta, il virus è presente a livello del sangue, del fluido seminale e pre-seminale, dei fluidi rettali/mucosi anali, dei fluidi vaginali e del latte materno.
Pertanto le modalità di trasmissione sono: per via sessuale, per via ematica e per via materno - fetale.

La trasmissione per via sessuale è la modalità più diffusa di trasmissione dell'infezione; più frequente lo è nei rapporti eterosessuali piuttosto che nei rapporti omosessuali e nella trasmissione da maschio a femmina rispetto a quella da femmina a maschio.
Il non utilizzo del preservativo, oltre a tutte le pratiche sessuali che favoriscono le lesioni delle mucose genitali, possono provocare un aumento del rischio di trasmissione. Ragion per cui i rapporti anali sono a maggior rischio in quanto la mucosa dell'ano è più fragile e meno protetta di quella vaginale.
La concomitante presenza di malattie sessualmente trasmissibili, il numero di partner sessuali, la carica virale al momento del contagio, le caratteristiche del virus e la resistenza individuale all'infezione sono i diversi fattori che determinano la probabilità effettiva di essere contagiati.

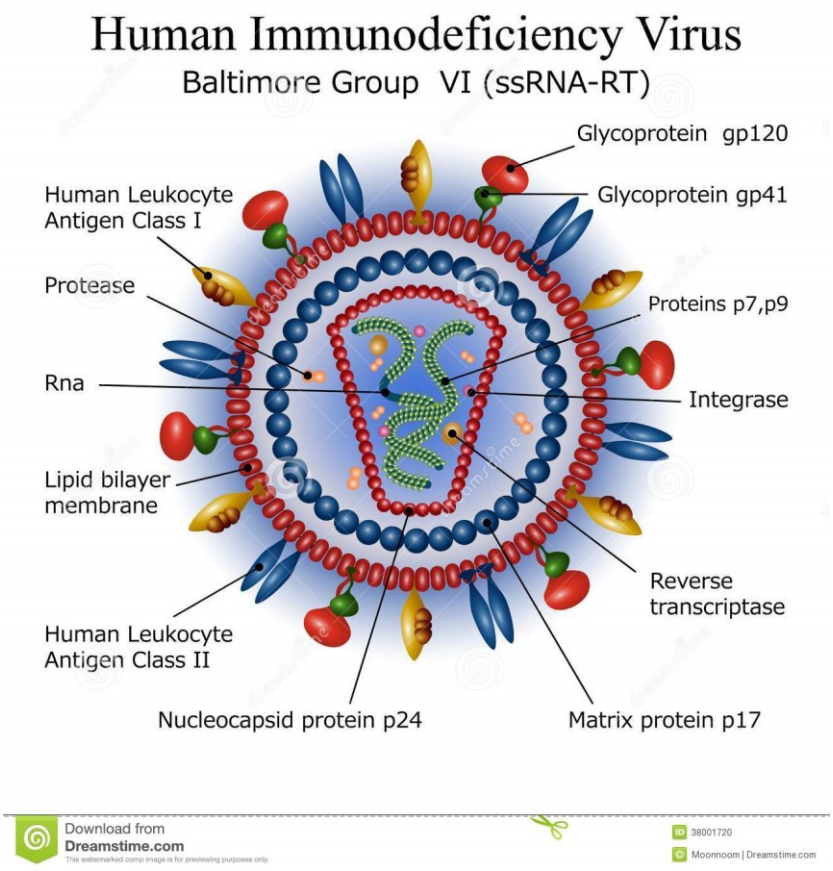
La trasmissione per via ematica può avvenire o attraverso trasfusioni con sangue infetto o attraverso lo scambio di siringhe infette.
Per quello che riguarda le trasfusioni, a partire dal 1990, questo tipo di trasmissione è stata praticamente eliminata grazie ad un controllo scrupoloso delle unità di sangue, al trattamento con calore degli emoderivati ed alla selezione dei donatori, ma anche grazie ad un minor ricorso a trasfusioni inutili e ad un maggiore utilizzo dell'autotrasfusione.
La trasmissione attraverso il sangue rappresenta la principale modalità di diffusione dell'infezione nelle persone dedite all'uso di sostanze per via iniettiva. L'infezione avviene attraverso la pratica diffusa tra i consumatori di sostanze di scambiarsi la siringa od altro materiale utilizzato per iniettare la droga; questo materiale può contenere piccole quantità di sangue che può essere infetto se uno dei partecipanti è HIV positivo. Possono essere veicolo di trasmissione dell'Hiv anche gli aghi usati e, per questo motivo, è indispensabile l'utilizzo di aghi sterili monouso anche per le pratiche di agopuntura, mesoterapia, tatuaggi e piercing. Non va dimenticato che questa modalità di trasmissione è comune anche ad altri virus, quali quelli responsabili dell'epatite B e C, infezioni anch'esse molto diffuse tra i consumatori di sostanze.

La trasmissione materno-fetale, detta verticale, può avvenire durante la gravidanza, durante il parto, o con l'allattamento. Il rischio per una donna sieropositiva di trasmettere l'infezione al feto è circa del 20%. Tuttavia è possibile ridurre tale rischio al di sotto del 2% somministrando la zidovudina (Azt, il primo farmaco usato contro l'Hiv) alla madre durante la gravidanza ed al neonato nelle prime sei settimane di vita. Per stabilire se è avvenuto il contagio, il bambino deve essere sottoposto a controlli ripetuti in strutture specializzate entro i primi sei mesi di vita.

Per la sicurezza del neonato, tutte le coppie che intendono avere un bambino dovrebbero valutare l'opportunità di sottoporsi al test per l'Hiv.

STRUTTURA DEL VIRUS E CICLO DI VITA

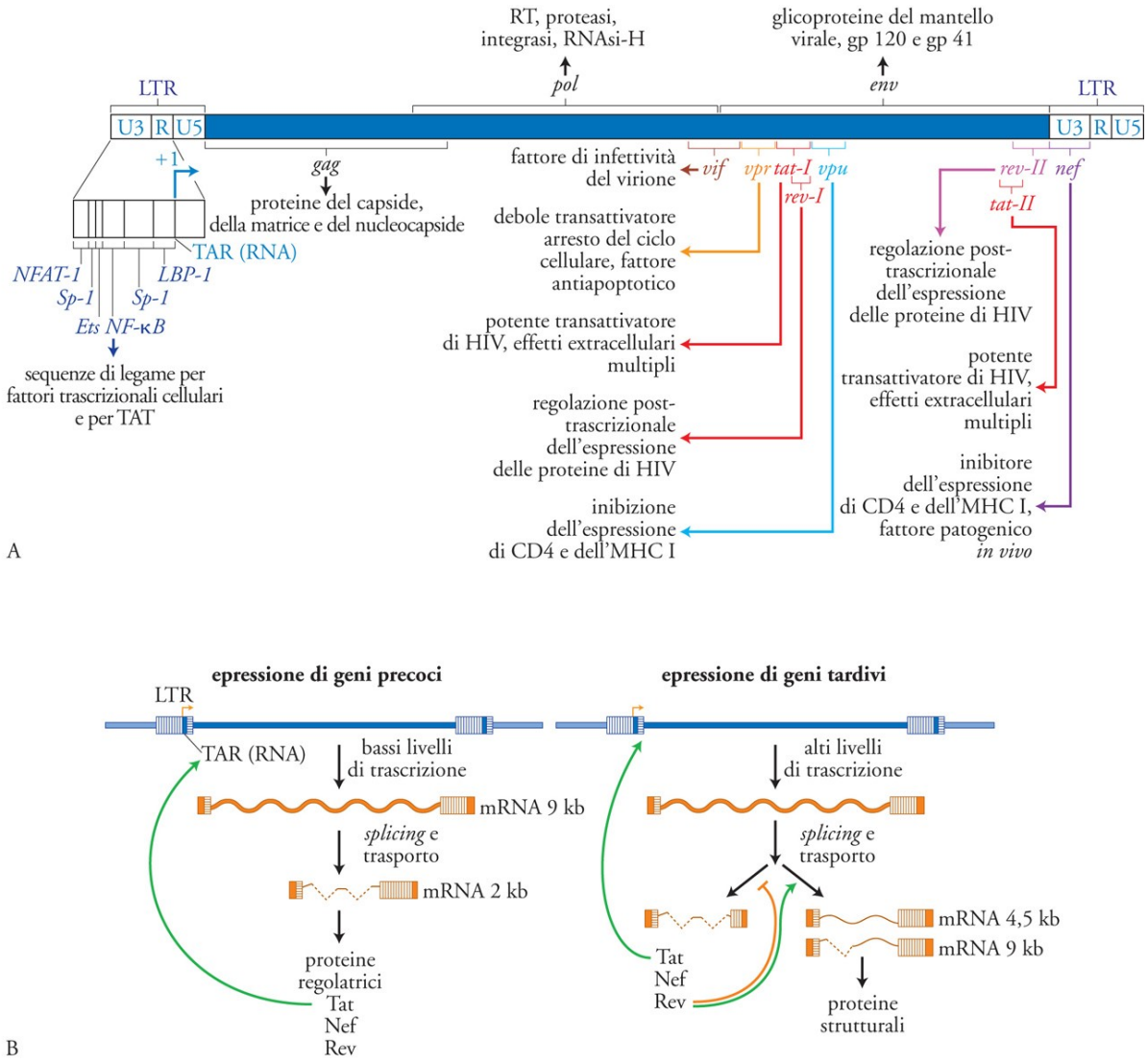
L'HIV è un virus appartenente alla sottofamiglia dei lentivirus che, a loro volta, fanno parte della famiglia dei retrovirus umani (Retroviridae). Caratteristica dei virus di questa famiglia è quella di avere un genoma a RNA.
Attualmente si conoscono due tipi di virus dell'HIV: HIV-1 e HIV-2.
HIV-1 è il virus con maggior patogenicità rispetto ad HIV-2 e rappresenta la causa più frequente di AIDS; inoltre, la distribuzione di HIV-1 è prevalente in Africa centrale, America ed Europa rispetto ad HIV-2 che si distribuisce maggiormente in Africa occidentale ed in India.
Nonostante le analogie tra i due virus, a livello genomico essi presentano il 40% circa di differenze.
L'HIV ha una forma icosaedrica, sulla superficie esterna presenta numerose estroflessioni che sono le principali proteine di membrana, la gp120 (glicoproteina esterna) e la gp 41 (glicoproteina di transmembrana); inoltre, presenta proteine della cellula ospite- gli antigeni di classe I e II del complesso maggiore di istocompatibilità- i quali vengono inglobati dalla membrana cellulare della cellula ospite quando ne esce per gemmazione.



Il genoma di HIV presenta tre geni strutturali:

- **gag** che codifica la produzione delle proteine del capside, nucleocapside e matrice;
- **pol** che codifica enzimi virali come la trascrittasi inversa (p55,p63), la proteasi e l'integrasi (p11);
- **env** che codifica le proteine dell'involucro (gp120, gp41);

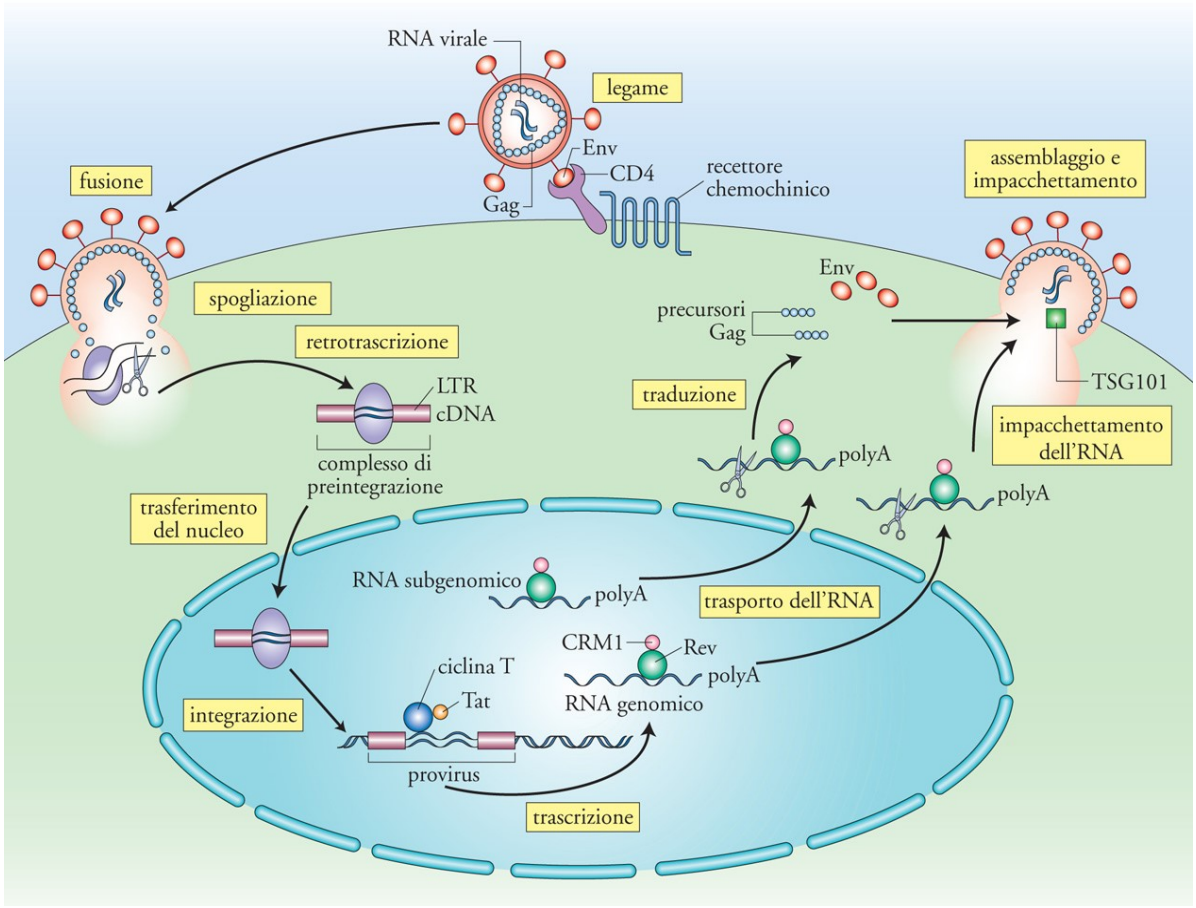
Situate alle due estremità del genoma, abbiamo poi due sequenze ripetute definite **LTR (Long Terminal Repeat)** che costituiscono il sito di legame per alcuni fattori cellulari, per mezzo delle quali è possibile la modulazione della trascrizione del RNA virale.
Infine ci sono alcuni geni regolatori che inducono la produzione di proteine virali a basso peso molecolare (**tat** e **vif**) e alcuni geni regolatori che inibiscono la produzione dei proteine virali a basso peso molecolare (**nef** e **vpu**).



L'HIV è un virus caratterizzato da un'elevata variabilità genetica (eterogeneità), sia in persone di diverse aree geografiche, sia tra diverse persone di una stessa area e sia ancora nel medesimo individuo nel corso del tempo. Questa variabilità è dovuta alla non totale efficienza della trascrittasi inversa, all'elevata frequenza di replicazione virale ed alla parziale pressione selettiva esercitata dal sistema immunitario, le quali portano alla formazione di mutazioni puntiformi, delezioni o inserzioni nel genoma virale.

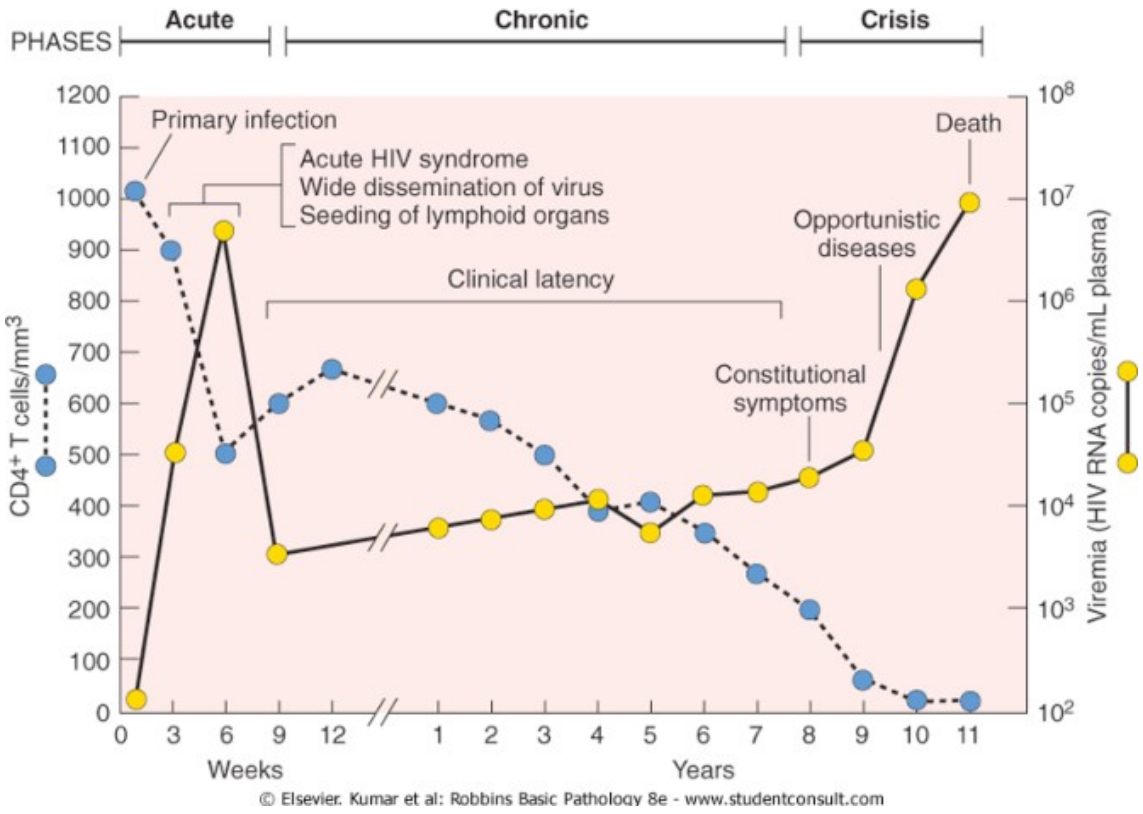
Il ciclo di vita di HIV inizia con il suo legame alla cellula ospite tra la glicoproteina gp120 del suo involucro con il recettore specifico CD4 della cellula bersaglio.

Tale recettore specifico è molto presente nei linfociti T-helper e presente in quantità inferiore in altre popolazioni cellulari come monociti nel sangue, cellule di Langherans, cellule follicolari dendritiche nei linfonodi, cellule retiniche, macrofagi alveolari nei polmoni e cellule della cervice uterina.
Questa interazione porta ad un cambiamento conformazionale di gp120 e ad un successivo legame con i corecettori CCR5 e CXCR4 (recettori per le chemochine) espressi sulla cellula ospite.
In seguito al legame, la conformazione dell'involucro cambia ulteriormente ed avviene la fusione della membrana virale con quella della cellula bersaglio, che avviene con una modalità tipo molla a spirale, per mezzo della glicoproteina gp41 la quale è esposta in seguito al contatto.
A seguire avviene il rilascio del RNA virale nel citoplasma che, grazie alla trascrittasi inversa, viene trascritto in DNA a doppia elica (c-DNA); successivamente lo stesso viene integrato nei cromosomi all'interno del nucleo della cellula ospite, grazie all'enzima integrasi.
Qui il virus può rimanere in forma latente per molto tempo od essere trascritto in seguito a specifici stimoli, andando a formare particelle virali che poi usciranno per gemmazione dalla cellula ed andranno ad infettare altre cellule.



EVOLUZIONE DELL'INFEZIONE

L'evoluzione naturale dell'infezione da HIV può essere suddivisa in tre fasi: l'infezione primaria, la fase di latenza e la fase sintomatica (AIDS).



1) L'infezione primaria

L'infezione inizia con la penetrazione del virus nell'organismo ed il suo raggiungimento dei linfonodi dove si replica in modo molto attivo dando un'elevata viremia (circa 10^5 – 10^7 copie virali/ml). Successivamente avviene la diffusione sistemica del virus che causa un'infezione acuta che può essere o asintomatica o può dare una sintomatologia aspecifica, tipo sindrome simil-influenzale con febbre, faringodinia, artralgie, mialgie, astenia e linfoadenomegalia. Meno frequentemente possono essere presenti nausea, vomito, diarrea, epatosplenomegalia e, più raramente, possono presentarsi ulcere del cavo orale o dei genitali ed un esantema roseoliforme (sindrome simil-mononucleosica).
La durata dell'infezione primaria è di circa 2 settimane con alcuni sintomi che possono perdurare anche per 2 mesi.

Dopo qualche settimana si ha un'importante risposta immunitaria, soprattutto per mezzo dei linfociti T CD8+, da anticorpi antiHIV, da citochine (INF-alfa) e chemochine (MIP-1alfa, MIP-1beta e RANTES che competono con il corecettore CCR5, ostacolando l'infezione dei linfociti T CD4+), che permette di contrastare l'infezione e tenerla sotto controllo; ciò porta ad

una riduzione della viremia e ad un aumento dei linfociti T CD4+.
La comparsa degli anticorpi (Sieroconversione) avviene abitualmente in 1-2 mesi dall'infezione primaria, anche se in alcuni casi sono state osservate sieroconversioni a maggior distanza dall'esposizione al virus. Nel periodo che intercorre tra l'infezione primaria e la sieroconversione, definito periodo finestra, il paziente risulta sieronegativo ed in grado di trasmettere l'infezione; inoltre l'infezione può essere diagnosticata tramite tecniche di amplificazione di sequenze genomiche (PCR) oppure con l'isolamento del virus su materiale biologico.
Tuttavia la risposta immunitaria non riesce a contrastare in modo efficace il virus ed a bloccare la progressione della malattia, questo perchè il virus attua dei meccanismi difensivi che rendono inefficace la risposta immunitaria.
I fenomeni alla base di ciò sono :

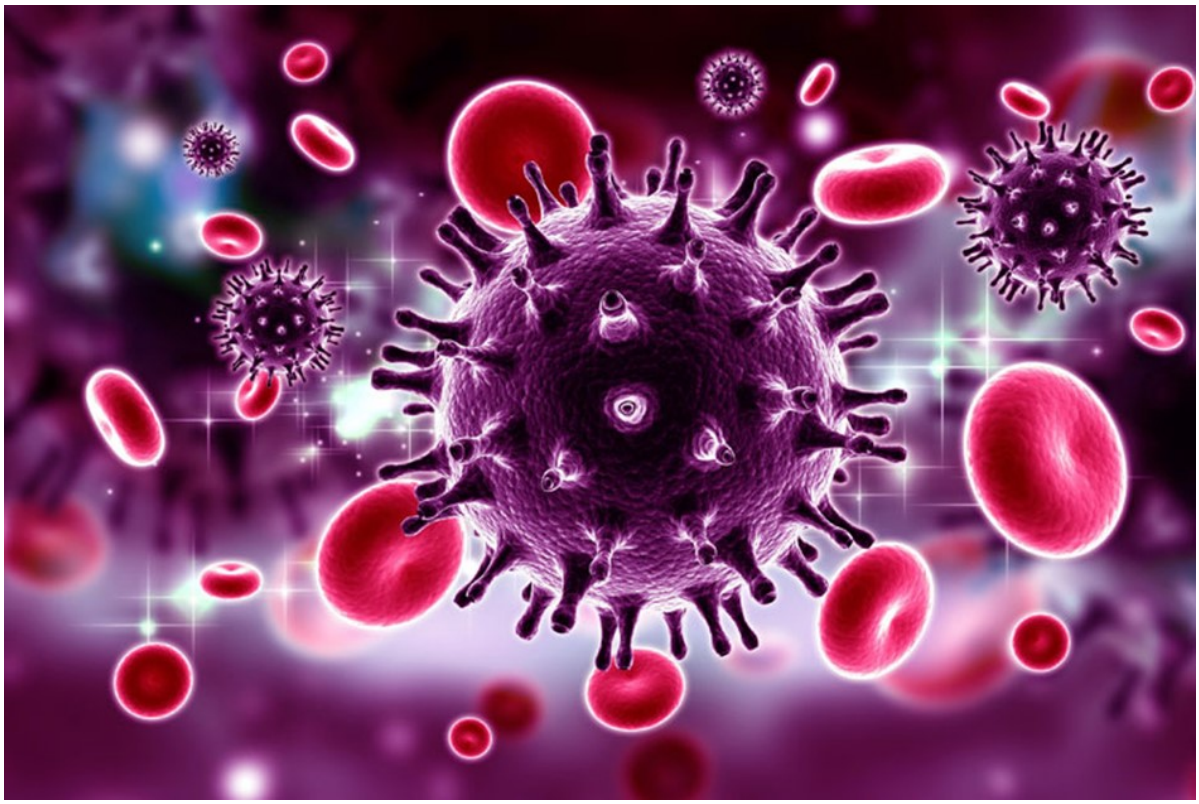
- La presenza di un pool di linfocit T CD4+ infetti che contengono DNA provirale per la replicazione;
- La variabilità genetica di HIV-1, modificando di continuo l'envelope, permette di eludere sia la risposta immune umorale che cellulomediata;
- La delezione durante l'infezione primaria di cloni HIV-specifici sia di linfociti T CD4+ che di linfociti T CD8+ citotossici;
- Squilibrio tra Th-1 e Th-2 con diminuzione di IL-2, IL-12, IFN-gamma e un aumento di IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 in grado di indurre fenomeni apoptotici dei linfociti T CD4+.

2) Fase di latenza

Nel periodo di latenza si ha una riduzione della viremia ed un'attiva capacità rigenerativa del sistema immunitario che riesce a sostituire i linfociti T CD4+. Tuttavia, a livello degli organi linfoidi, la replicazione virale è sempre attiva e continua in tutte le fasi dell'infezione, costituendo serbatoi di particelle virali e di cellule infette. Questa fase, in assenza di terapia antiretrovirale, può durare nella maggior parte dei pazienti con una media di 10-11 anni (progressori tipici), in circa il 10% dei pazienti meno di 5 anni (progressori rapidi), mentre in circa il 5-15% dei pazienti può durare oltre 15 anni (progressori lenti). Infine solo circa l'1% dei pazienti è definito come non progressore a lungo termine, ossia che mantiene linfociti elevati e bassa carica virale senza mostrare segni e sintomi di malattia oltre i 15 anni.

3) Fase sintomatica

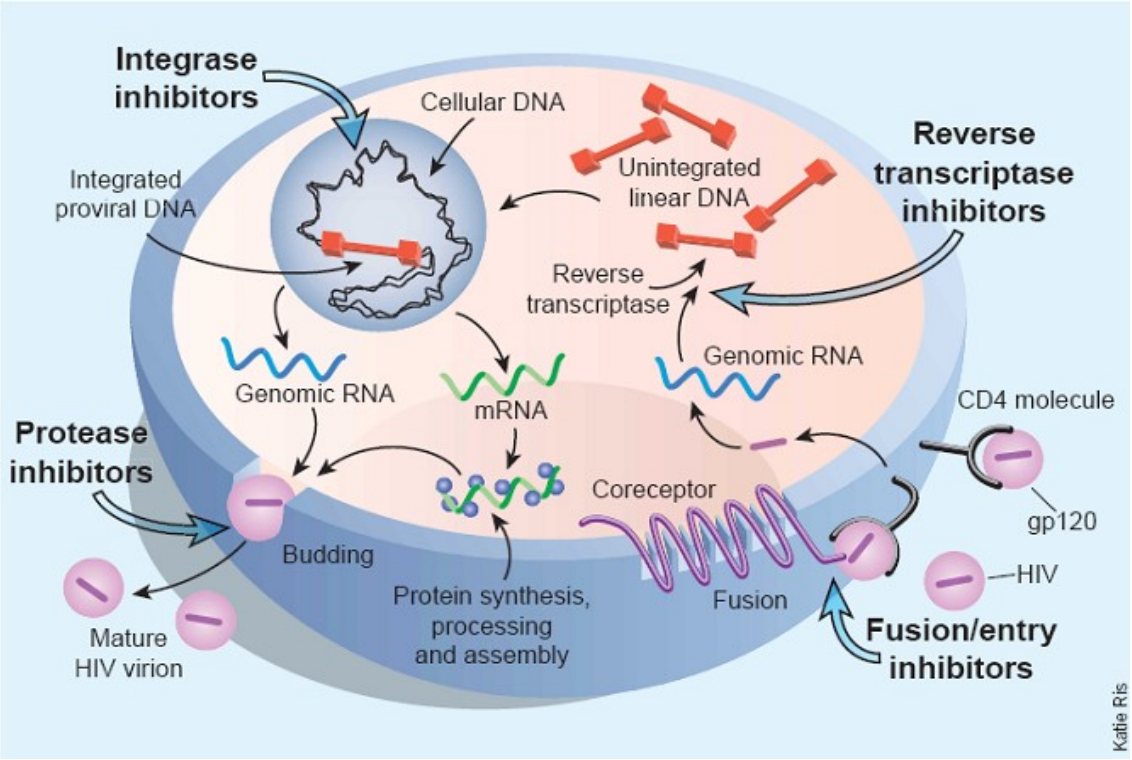
L'ultima fase, la fase sintomatica, è definita AIDS. Essa è caratterizzata da una diminuzione dei linfociti T CD4+ con valori inferiori ai 200/µl ed un aumento della viremia, che porta il paziente ad avere una suscettibilità allo sviluppo di infezioni opportunistiche che ne rappresentano la principale causa di morte.
Le manifestazioni cliniche presenti in questa fase sono: perdita di peso, astenia, anoressia, febbre, diarrea, encefalopatia da HIV e l'insorgenza di neoplasie (Sarcoma di Kaposi, linfomi primitivi del SNC).
Attualmente il miglioramento delle tecniche diagnostiche che permettono un precoce intervento terapeutico delle infezioni opportunistiche e la profilassi delle più frequenti infezioni, hanno portato ad un aumento della sopravvivenza in questi pazienti.



LA TERAPIA HAART

Come già accennato in precedenza l'introduzione della terapia HAART nel 1995 ha cambiato radicalmente la storia naturale dell'infezione, permettendone il controllo e di conseguenza la riduzione delle morbosità e della mortalità per AIDS.
Essa si basa su schemi di combinazione di più tipologie di farmaci antiretrovirali di dimostrata efficacia che permettono di raggiungere i tre principali obiettivi:
-1) l'efficace soppressione della replicazione virale indispensabile per il miglioramento della risposta immunitaria;
-2) l'inibizione o il rallentamento dell'insorgenza di resistenze;
-3) l'intervento specifico su differenti serbatoi cellulari o tissutali del virus.
La scelta del regime terapeutico deve avere come obiettivo quello di ottenere una negativizzazione della viremia plasmatica nel più breve tempo possibile (non oltre le 12-16 settimane), per ridurre in questo modo il rischio di selezione ceppi resistenti ai farmaci impiegati e per non creare i presupposti per un fallimento terapeutico.
Tale obiettivo si può raggiungere in una percentuale rilevante dei pazienti al prima trattamento (>80%) con la somministrazione di una combinazione di tre farmaci.
Le principali categorie di farmaci sono quattro:

- Gli inibitori della trascrittasi inversa, che a sua volta si suddividono in: inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI), i quali nel momento che vengono utilizzati dal virus per l'assemblaggio del proprio DNA determinano l'interruzione immediata del processo replicativo virale; e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), che legandosi direttamente all'enzima ne bloccano la sua azione trascrittiva arrestando la replicazione virale.
- Gli inibitori della proteasi virale (PI), che inibiscono la processazione dei precursori delle proteine virali impedendo la formazione di particelle virali complete.
- Gli inibitori dell'integrasi virale, che ostacolano l'integrazione del genoma virale all'interno del genoma della cellula ospite.
- Gli inibitori di ingresso, che impediscono il legame di HIV al suo recettore/corecettore oppure interferendo con il processo di fusione.



Le combinazioni attualmente indicate sono:

- 2 NRTI + 1 NNRTI
- 2 NRTI + 1 PI
- 2 NRTI + 1 INIBITORE INTEGRASI
- 2 NRTI + 1 INIBITORE CCR5

Attualmente le linee guida internazionali consigliano di privilegiare la combinazione di due NRTI + un PI con *booster* di ritonavir, o la combinazione di un NNRTI + due NRTI. Gli altri schemi di associazione di altrettanto probabile ma meno comprovata efficacia, presentano potenziali vantaggi e svantaggi.

La loro scelta va adattata alle caratteristiche del paziente, alla fase di malattia, alle terapie concomitanti di prevenzione e o cura delle infezioni opportunistiche.

L'aggiunta di dosi *booster* "di rafforzamento" di ritonavir agli altri inibitori della proteasi ne migliora considerevolmente la farmacocinetica (prolungamento dell'emivita plasmatica, aumento dell'AUC e delle IC_{50}), permettendo di diminuire il numero delle somministrazione giornaliere, di aumentare l'efficacia della singola molecola e ridurre il rischio di indurre resistenze, senza peraltro causare un aumento importante degli effetti collaterali.

Attualmente le linee guida per l'inizio della terapia antiretrovirale nei pazienti HIV+ indicano di prendere in considerazione il numero dei linfociti CD4+ e l'entità della carica virale.

Prima dell'inizio della terapia viene indicata l'esecuzione di un test di farmacoresistenza data l'elevata prevalenza di ceppi virali farmaco-resistenti circolanti nella popolazione HIV positiva.
Per la valutazione della risposta al trattamento si eseguono periodicamente, inizialmente ogni 4-6 settimane e successivamente ogni 3 mesi, il controllo dei livelli di HIV-RNA ed i livelli dei linfociti CD4+, inoltre vanno valutati i parametri ematochimici per mettere in evidenza eventuali effetti collaterali dei farmaci.

GLI INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA

Abbiamo già visto come la trascrizione dell' RNA virale per la formazione di una prima catena di DNA sia un punto cruciale nella replicazione dell'HIV; questa classe di farmaci ha proprio come obiettivo l'andare ad interferire con questo meccanismo.

Gli inibitori nuclosidici/nuclotidici della trascrittasi inversa

Essi sono analoghi dei ribosidi naturali modificati chimicamente e privi del gruppo 3'-idrossile, che una volta all'interno della cellula, per mezzo di enzimi cellulari, vengono fosforilati ai corrispondenti analoghi trifostato, i quali a loro volta sono incorporati preferenzialmente nel DNA virale ad opera della trascrittasi inversa. Essendo mancante il gruppo 3'-idrossile non può formarsi il legame 3'-5' fosfodiesterico tra un nucleoside trifosfato entrante e la catena di DNA in formazione, ponendo così termine all'allungamento della catena stessa.

L'affinità di questi farmaci è maggiore per la trascrittasi inversa dell'HIV rispetto alle numerose DNA polimerasi delle cellule ospiti, anche se sembra che la DNA polimerasi γ mitocondriale ne sia sensibile.
Di conseguenza si ritiene che molti degli aspetti tossici degli NRTI siano dovuti proprio all'inibizione della DNA polimerasi mitocondriale in taluni tessuti.

ZIDOVUDINA (AZT)

La zidovudina (3'-Azido-3'-deoxitimidina) è stato il primo dei farmaci autorizzati dall'FDA

per il trattamento dell'infezione da HIV negli adulti e nei bambini, e per prevenire il rischio di trasmissione dell'infezione materno-fetale, inoltre è anche indicata nella profilassi post-esposizione.
Essa è un analogo di sintesi della Timidina dotato di spiccata azione verso diversi retrovirus quali HIV-1, HIV-2, HTLV-I e HTLV-II. Ha uno spiccato tropismo per i linfociti e i monociti, ma è meno attiva sulle cellule cronicamente infettate.
All'interno della cellula viene fosforilato dalla timidino-chinasi cellulare a zidovudina di- e tri-fosfato. La forma trifosfato va a competere poi con il nucleoside endogeno nell'interazione con la trascrittasi inversa, viene quindi incorporata nella catena nascente di DNA ma poiché è priva del gruppo OH in posizione 3', la sostituzione induce l'interruzione della sintesi del DNA virale.
Il dosaggio consigliato è di 300 mg ogni 12 ore oppure di 200 mg ogni 8 ore, preferibilmente per via orale ma può essere somministrato anche per via endovenosa. Viene rapidamente assorbita e raggiunge il picco di concentrazione nel plasma dopo un'ora.
L'assunzione di cibo non modifica l'entità ma rallenta l'assorbimento del farmaco.
La zidovudina attraversa la barriera ematoencefalica e raggiunge adeguate concentrazioni nel liquido cerebrospinale e viene eliminata prevalentemente per via renale.
Gli effetti collaterali possono comparire all'inizio del trattamento entro 2-3 settimane e comprendono affaticamento, nausea, malessere generale, mialgia, vomito, anoressia, mal di testa ed insonnia. Effetti più gravi sono la depressione midollare con anemia e granulocitopenia.
Il trattamento cronico con zidovudina si associa a iperpigmentazione delle unghie, miopatia e tossicità epatica con o senza steatosi.

DIDANOSINA (ddI)

La didanosina (2',3'-dideossiinosina) è un analogo dei nucleotidi purinici priva degli ossidrili in posizione 3' e in posizione 2', approvata per il trattamento in associazione di altri farmaci antivirali per l'infezioni da HIV negli adulti e nei bambini.
Essa viene trasportata all'interno delle cellule e viene attivata attraverso delle tappe sequenziali di fosforilazione e idrossilazione a nucleoside attivo: dideossiadenosina trifosfato.
In questa forma la didanosina compete con l'adenosina endogena nell'interazione con la trascrittasi inversa e determina l'interruzione dell'allungamento della catena nascente di DNA.
La posologia raccomandata è di 200 mg ogni 12 ore (se il peso corporeo è superiore ai 60 kg) oppure 125 mg ogni 12 ore (se il peso corporeo è inferiore ai 60 kg).

A causa della sua labilità in ambiente acido, la didanosina viene assunta in forma di compresse masticabili tamponate con antiacidi che ne aumentano la biodisponibilità orale. Viene assunta a digiuno o mezz'ora prima dei pasti o due ore dopo.
Penetra nel liquido cefalorachidiano anche se in misura minore rispetto all'AZT e la sua eliminazione si esplica per via renale.
Gli effetti collaterali più rilevanti sono rappresentati dalla neuropatia periferica e dalla pancreatite acuta (che richiede il monitoraggio dell'amilasi sierica) dovuti principalmente alla tossicità del farmaco a livello mitocondriale. Altri effetti collaterali sono: aumento delle transaminasi, diarrea, mal di testa ed iperuricemia asintomatica.

ZALCITABINA (ddC)

La zalcitabina (2'3'-dideossicitidina) è un analogo sintetico della citosina, attualmente è il meno utilizzato dati i consistenti effetti collaterali e data una minore attività antivirale.
Essa penetra nelle cellule sia attraverso un meccanismo di diffusione facilitata mediante un trasportatore specifico, sia con un meccanismo di diffusione passiva. All'interno della cellula viene fosforilata nella forma trifosfato e va quindi ad inibire la trascrittasi inversa analogamente agli altri farmaci. La dose è di 0,75 mg ogni 8 ore. L'assunzione è per via orale, il cibo non interferisce con la biodisponibilità del farmaco e l'eliminazione è prevalentemente per via renale.
La sua concentrazione nel liquido cefalorachidiano è bassa. Gli effetti collaterali principali anche qui sono rappresentati dalla neuropatia periferica e dalla pancreatite, a cui si aggiungono l'insorgenza di eruzioni cutanee e stomatiti che indicano una tossicità diretta del farmaco a carico delle mucose.

STAVUDINA (d4T)

La stavudina (3'-dideidro-2',3'-dideossitimidina) è un analogo sintetico della timidina.
Analogamente alla zidovudina, la stavudina all'interno della cellula viene trasformata nella forma trifosfato (d4TTP) in grado di esercitare un'attività inibitoria verso l'enzima trascrittasi inversa virale per competizione con il nucleoside endogeno e conseguente blocco della catena di DNA in allungamento.
La posologia raccomandata è di 40 mg ogni 12 ore (se il peso corporeo è superiore ai 60 kg) oppure di 30 mg ogni 12 ore (se il peso corporeo è inferiore ai 60 kg).
Il farmaco viene assunto per via orale e la sua biodisponibilità non è influenzata dalla

presenza di cibo, raggiungendo il picco di concentrazione plasmatica entro un ora dalla somministrazione. Esso attraversa la barriera ematoencefalica e viene eliminato principalmente per via renale.
Gli effetti collaterali principali come per gli altri farmaci già citati sono la neuropatia periferica e la pancreatite. Altri effetti collaterali sono l'epatotossicità, l'aumento di peso, mal di testa e rush cutanei.

LAMIVUDINA (3TC)

La lamivudina (2'-3'-dideossi-3'-tiacitidina) è un analogo nucleosidico approvato per il trattamento dell'HIV in associazione con l'AZT, ma non deve essere usata con la ddC. Inoltre è utilizzata anche per il trattamento dell'infezione dal virus HBV.
Essa deve essere fosforilata dagli enzimi cellulari dell'ospite alla forma trifosfato (forma attiva) ed
ha attività inibitoria sia verso la DNA polimerasi del virus dell'epatite B sia della trascrittasi inversa del virus dell'HIV.
La dose raccomandata è di 150 mg ogni 12 ore. Viene assunta per via orale e rapidamente assorbita a livello intestinale; viene poi eliminata per il 70% in forma immodificata attraverso le urine, e per il 5% sotto forma di metaboliti inattivi.
La lamivudina è disponibile in commercio sia sola, sia in formulazioni comprendenti zidovudina e/o abacavir, questo perchè abbiamo ceppi del virus dell'HIV resistenti alla lamivudina che hanno invece un'aumentata sensibilità ad altri analoghi nucleosidici, a ragion del fatto che lo sviluppo di una doppia resistenza è più difficile.
Alle dosi usate per il trattamento dell'HIV la lamivudina può causare neutropenia, cefalea e nausea, rimanendo comunque il farmaco meglio tollerato e meno tossico tra gli analoghi nucleosidici.

EMTRICITABINA (FTC)

L'emtricitabina (5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(idrossimetil)-1,3ossatiolan-5-y] citosina) è un analogo della citosina strutturalmente simile alla lamivudina impiegato per il trattamento dell'HIV nell'adulto in combinazione con gli altri farmaci.
L'emtricitabina, una volta entrata nelle cellule, viene trasformata nel metabolita attivo emtricitabina 5'-trifosfato che va ad inibire in maniera competitiva l'enzima trascrittasi inversa virale e quindi l'allungamento della catena di DNA.

La posologia raccomandata è di 200 mg al giorno.
Viene assunta per via orale indipendentemente dall'assunzione di cibo, la sua emivita plasmatica è di 8-10 ore e viene eliminata nella forma immodificata attraverso le urine.
Come la lamivudina essa è ben tollerata deteminando come effetti collaterali principali iperpigmentazione cutanea ed epatotossicità. Altri effetti collaterali sono: cefalea, diarrea e nausea.

ABACAVIR (ABC)

L'abacavir [(1S,cis)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopente-1-methanolo] è un analogo sintetico ciclico della guanosina, viene utilizzato per il trattamento dell'HIV ed è risultato in monoterapia il più potente degli altri analoghi nucleosidici nel ridurre la carica virale e nell'aumentare il numero dei linfociti CD4+. Esso è disponibile in formulazioni da solo oppure in associazione con la zidovudina o con la lamivudina.
Una volta all'interno della cellula viene fosforilato in carbovir-3'-monofosfato da parte dell'adenosina fosfotransferasi e successivamente trasformato in carbovir-5'-trifosfato ad opera di chinasi intracellullari. In questa forma esso compete con la guanosina endogena per l'interazione con la trascrittasi inversa andando ad inibire la sintesi del DNA virale.
La dose raccomandata è di 300 mg ogni 12 ore e viene assunto per via orale.
Il principale effetto collaterale è rappresentato da una sindrome di ipersensibilità rara ma fatale, che può insorgere dall'undicesimo giorni fino alle 6 settimane dall'inizio della terapia, la quale si manifesta con febbre, dolori addominali, difficoltà respiratorie, dolori muscolo-scheletrici, parestesie, rush maculopapulari e richiede l'interruzione immediata del trattamento. Altri disturbi sono la cefalea e le vertigini.

TENOFOVIR (TDF)

Il tenofovir disopropil fumarato (9-[(R)-2-[[bis[[(isopropossicarbonil)ossi]-metossi]fosfinil]metossi]propil]adenina fumarato (1:1)) è un analogo nucleosidico aciclico fosfonato dell'adenosina-5'-monofosfato.
Esso viene idrolizzato a tenofovir e successivamente fosforilato nel metabolita attivo dalle chinasi cellulari andando ad inibire la trascrittasi inversa virale e quindi bloccando la sintesi di DNA. Inoltre esso ha bassa affinità nei confronti dell'enzima DNA polimerasi cellulare e questa caratteristica è alla base della sua selettiva tossicità.
La posologia raccomandata è di 300 mg al giorno, assunto per via orale ed il suo assorbimento

non risente della presenza di cibo nello stomaco. La sua emivita di eliminazione plasmatica è pari a 14-17 ore e viene eliminato attraverso le urine prevalentemente in forma immodificata con un meccanismo di filtrazione glomerulare e secrezione tubulare, pertanto il dosaggio deve essere modificato nei pazienti con insufficienza renale.
Il tenofovir è ben tollerato, tuttavia gli effetti collaterali più comuni sono: flatulenza, nausea, vomito, diarrea e più raramente insufficienza renale e Sindrome di Fanconi.

Gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa

Sono inibitori non competitivi ed altamente selettivi della trascrittasi inversa virale, dotati di potente attività contro l'HIV-1 e privi di attività verso l'HIV-2 e altri retrovirus. Essi si legano alla trascrittasi inversa virale a livello di un sito adiacente al sito attivo, determinando un cambiamento conformazionale che induce l'inibizione dell'enzima. Essi inoltre non necessitano di attivazione da parte degli enzimi cellulari.
Devono essere usati in combinazione con gli analoghi nucleosidici in quanto se usati in monoterapia determinano un rapido sviluppo di resistenze.

NEVIRAPINA (NVP)

La nevirapina (dipiridodiazepinone) è usata per il trattamento dell'HIV negli adulti e nei bambini
La dose raccomandata è di 200 mg due volte al giorno, viene somministrata per via orale e il suo assorbimento non è influenzato dal cibo e dagli antiacidi. La natura lipofilica del farmaco è responsabile del suo ingresso nel feto e nel latte materno, infatti è stata dimostrata la sua efficacia nel ridurre la trasmissione verticale durante la gravidanza e per questo scopo può essere utilizzato in alternativa all'AZT.
Gli effetti collaterali più frequentemente osservati sono rappresentati da rush cutanei, febbre, cefalea ed aumento delle transaminasi sieriche. Più raramente può osservarsi la Sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica.
E' indicato un periodo di regolazione della dose di 14 giorni con metà dosaggio per ridurre il rischio di reazioni avverse cutanee gravi, inoltre vanno monitorate le transaminasi sieriche per almeno i primi sei mesi di terapia.

DELAVIRDINA (DLV)

La delavirdina (biseteroaril piperazina) viene assunta per via orale e non è influenzata dalla presenza di cibo. La posologia raccomandata è di 400 mg per tre volte al giorno. Il farmaco attraversa la barriera ematoencefalica e la sua eliminazione è per metà fecale e per metà urinaria.
Gli effetti collaterali più comuni sono l'insorgenza di rush cutanei, nausea vertigini e cefalea.
Va infine detto che la delavirdina inibisce il metabolismo dei farmaci che dipendono dal citocromo P-450, compresi tutti gli inibitori delle proteasi.

EFAVIRENZ (ETR)

L'efavirenz (1,4-dihydro-2H3,1-benzoxazin-2-one) viene somministrato per via orale e risulta molto ben distribuito, compreso al livello del SNC. La biodisponibilità aumenta con l'assunzione del farmaco con cibo ricco di grassi.
La dose raccomandata è di 600 mg una volta al giorno.
Viene metabolizzato a livello epatico ma è scarsamente eliminato per via renale.
Gli effetti collaterali sono maggiormente a carico del SNC e comprendono vertigini, cefalea, sogni vividi e perdita della concentrazione, tuttavia essi migliorano nell'arco di alcune settimane dall'inizio della terapia.
Altro effetto collaterale presente nel 25% dei casi è l'insorgenza di eruzioni cutanee.
L'efavirenz è controindicato in gravidanza, in quanto può danneggiare il feto se somministrato nel primo trimestre, per tale motivo prima di iniziare il trattamento è indicata l'esecuzione del test di gravidanza.
Esso è un modesto induttore/inibitore del citocromo P-450.

ETRAVIRINA (ETR)

L'etravirina è un derivato diarilpirimidinico dotato di attività contro i ceppi di HIV che sono resistenti agli altri inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.
La dose raccomandata è di 200 mg ogni 12 ore.
I principali effetti collaterali includono rush cutanei, cefalea, stordimento, nausea e diarrea.

GLI INIBITORI DELLA PROTEASI

Introdotti nel 1995, questo gruppo di farmaci determina l'inibizione reversibile dell'aspartil proteasi dell'HIV, l'enzima virale responsabile della scissione della poliproteina virale in un certo numero di enzimi essenziali (trascrittasi inversa, proteasi e integrasi) e di diverse proteine strutturali. Di conseguenza vanno ad impedire la maturazione delle particelle virali e la produzione di virioni non infettanti. Essi hanno un'affinità almeno 100 volte superiore verso gli enzimi dei virus HIV-1 e HIV-2, da ciò ne consegue la loro tossicità selettiva.
Sono usati in regime terapeutico di combinazione con gli altri inibitori della trascrittasi inversa ed hanno dimostrato di ridurre la carica virale fino a valori non rilevabili nel 60-95% dei pazienti. Non andrebbero usati in monoterapia dato il rapido sviluppo di resistenze.

SAQUINAVIR (SQV)

Il saquinavir è stato il primo farmaco ad essere approvato tra gli inibitori delle proteasi. Viene somministrato per via orale e per aumentarne la biodisponibilità è tipicamente assunto con basse dosi di ritonavir. La diffusione nei tessuti è considerevole ma è scarsa la sua diffusione nel SNC. Viene metabolizzato a livello epatico e nella maggior parte eliminato in seguito all'escrezione biliare, solo il 5% è eliminato per via renale. I livelli plasmatici possono essere incrementati in modo significativo quando il saquinavir è associato ad altri agenti antiretrovirali che inibiscono il suo metabolismo; al contrario, quanto possibile, devono essere evitati i farmaci che aumentano il metabolismo del saquinavir.
La dose raccomandata è di 1000 mg in combinazione con 100 mg di ritonavir ogni 12 ore.
Gli effetti collaterali più comuni che si manifestano nel 5-10% dei pazienti comprendono cefalea, astenia, diarrea, nausea, iperglicemia, ipertriacilglicerolemia, ipercolesterolemia e la ridistribuzione del grasso corporeo con perdita di grasso a livello delle estremità ed il suo accumulo a livello addominale ed alla base del collo.

RITONAVIR (RTV)

Il ritonavir è assunto per via orale, la sua biodisponibilità è di circa il 60% e non è influenzato dal cibo e viene eliminato maggiormente per via biliare.
La dose raccomandata è di 600 mg ogni 12 ore. Esso presenta un gusto sgradevole e per tale motivo viene assunto con dolcificanti o supplementi nutrizionali che ne migliorano il gusto.
Il ritonavir è soprattutto un inibitore degli isoenzimi del citocromo P-450 e perciò presenta

numerose interazioni farmacologiche. Data questa sua proprietà, è stato sempre più utilizzato come “ottimizzatore farmacocinetico” di altri inibitori della proteasi. Quindi la contemporanea somministrazione del ritonavir, a basse dosi, non solo aumenta la biodisponibilità di un secondo inibitore della proteasi, ma riduce anche l'impatto del cibo.
Gli effetti collaterali più frequenti sono la presenza di disturbi gastrointestinali come diarrea, nausea e vomito, inoltre frequente è la presenza di astenia, cefalea e parestesie.

INDINAVIR (IDV)

Farmaco molto studiato che ha dimostrato efficacia sia nei pazienti non ancora trattati con antiretrovirali sia in quelli già trattati.
Viene assunto per via orale ed è influenzato dall'assunzione di cibo che ne riduce il suo assorbimento; per tale ragione va assunto un'ora prima o due ore dopo il pasto, in alternativa è possibile assumere il farmaco con latte scremato o con cibo a basso contenuto di grasso. Ha una biodisponibilità del 60-65% ed è metabolizzato ed eliminato principalmente per via epatica, ragion per cui il dosaggio deve essere ridotto in caso di insufficienza epatica.
La posologia raccomandata è di 800 mg ogni 8 ore oppure 800 mg ogni 12 ore, se utilizzato in combinazione con 100 mg di ritonavir oppure 1000 mg ogni 8 ore, se utlizzato con efavirenz o nevirapina.
L'indinavir è un farmaco ben tollerato presentando più frequentemente i classici disturbi gastrointestinali, la cefalea e la ridistribuzione del grasso corporeo, tuttavia con minor frequenza può causare nefrolitiasi e iperbilirubinemia. E' quindi importante idratarsi adeguatamente con almeno 1,5 litri di acqua al giorno per prevenire la formazione di calcoli renali.

NELFINAVIR (NFV)

Il nelfinavir viene somministrato per via orale, generalmente con il cibo, ed è metabolizzato a livello epatico. Presenta un'attività sia di inibitore che di induttore del CYP3A4.
La dose raccomandata è di 750 mg ogni 8 ore oppure 1250 mg ogni 12 ore.
Gli effetti collaterali principali sono: diarrea, flatulenza, nausea ed eruzioni cutanee.

AMPRENAVIR

Assunto per via orale, il dosaggio consigliato è di 1200 mg ogni 12 ore oppure 600 mg ogni

12 ore (se utilizzato in combinazione con 100 mg di ritonavir) oppure 1200 mg al giorno (se utlizzato con 200 mg di ritonavir).
Le reazioni avverse più comuni sono nausea, vomito, diarrea, fatica, parestesie orali e periorali, cefalea ed eruzioni curanee.
Attualmente è stato sostituito dal fosamprenavir.

FOSAMPRENAVIR (FPV)

E' il pro farmaco dell'amprenavir che successivamente viene convertito in amprenavir dalle fosfatasi cellulari.
La dose raccomandata è di 1400 mg ogni 12 ore oppure 700 mg ogni 12 ore (se utilizzato in combinazione con 100 mg di ritonavir) oppure di 1400 mg al giorno (se utilizzato in combinazione con 200 mg di ritonavir).
Gli effetti avversi presentati sono parestesie, rush cutanei, vomito, nausea, alterazione degli enzimi epatici, iperglicemia, alterazioni del metabolismo lipidico e ridistribuzione dell'adipe.

LOPINAVIR (LPV)

Il lopinavir è tra i più recenti inibitori della proteasi ed ha dimostrato benefici nei pazienti che non hanno risposto ad altri inibitori della proteasi. E' utilizzato in combinazione con il ritonavir alla dose raccomandata di 200 mg (lopinavir) e 50 mg (ritonavir) ed è metabolizzato quasi esclusivamente per via epatica.
Gli effetti collaterali più comuni riguardano l'apparato gastrointestinale.

ATAZANAVIR (ATV)

L'atazanavir viene assunto per via orale ed il cibo ne aumenta il suo assorbimento e la sua biodisponibilità. Esso è legato alle proteine (86%), subisce un'estesa biotrasformazione catalizzata dal CYP3A4 di cui è anche inibitore ed è escreto per via biliare.
Essendo un inibitore competitivo della glucuronil transferasi, l'ittero rappresenta un effetto collaterale noto. Altri disturbi noti sono il prolungamento del tratto PR all'ECG e il rallentamento del battito cardiaco, nausea, disturbi addominali, cefalea e rush cutanei.
Di vantaggio abbiamo che i livelli di colesterolo totale e trigliceridi non aumentano in modo importante come per gli altri inibitori della proteasi.
Il dosaggio è di 400 mg una sola volta al giorno oppure di 300 mg (se utilizzato in

combinazione con 100 mg di ritonavir ed efavirenz).

TIPRANAVIR (TPV)

E' uno tra gli inibitori della proteasi di più recente introduzione approvato per il trattamento in combinazione con gli altri antiretrovirali negli adulti con infezione da HIV oppure in adulti con evidenza di ceppi multiresistenti agli altri inibitori della proteasi.
La posologia raccomandata è di 500 mg ogni 12 ore in combinazione con 200 mg di ritonavir.
I principali effetti collaterali sono diarrea, nausea, astenia, cefalea e rush cutaneo.
In alcuni casi si sono presentati episodi di emorragia intracranica, epatite e scompenso epatico.

DARUNAVIR (DRV)

Anch'esso tra gli inibitori della proteasi di più recente introduzione, è assunto per via orale a stomaco pieno alla dose consigliata di 600 mg ogni 12 ore in combinazione con 100 mg di ritonavir.
Gli effetti collaterali più rappresentati sono i disturbi gastrointestinali, la cefalea e i rush cutanei.

GLI INIBITORI DELL'INTEGRASI

Come già precedentemente spiegato, l'integrasi è l'enzima che permette l'inserimento del DNA virale all'interno del genoma della cellula ospite; questa classe di farmaci va quindi ad interferire con questo meccanismo cruciale per la replicazione e la diffusione virale.
Tra l'altro, cosa molto importante, è che questi farmaci sono molto selettivi e specifici essendo l'enzima integrasi non presente nella cellula ospite.

RALTEGRAVIR (RAL)

Il raltegravir è stato il primo farmaco tra gli inibitori dell'integrasi ad essere approvato per il trattamento dell'infezione da HIV in combinazione con le altre classi di farmaci in pazienti pretrattati. Esso è attivo sia contro HIV-1 che HIV-2, inoltre ha attività anche verso virus che hanno acquisito resistenze verso le altre classi di farmaci.

La dose consigliata è di 400 mg ogni 12 ore.
E' molto ben tollerato ed i suoi principali effetti collaterali sono rush cutanei e nausea.

DOLUTEGRAVIR (DTG)

E' approvato per il trattamento dell'infezione da HIV in combinazione con gli altri antiretrovirali nei pazienti con età superiore ai 12 anni.
La dose raccomandata è di 50 mg al giorno ed i principali effetti collaterali sono nausea, diarrea, cefalea, reazioni da ipersensibilità e epatotossicità.

ELVITEGRAVIR (EVG)

Approvato dalla Food and Drug Administration nel 2012 per il trattamento dell'infezione da HIV-1 negli adulti. Esso deve essere somministrato in associazione ad un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir co-somministrato.
La dose raccomandata varia a seconda dell'inibitore della proteasi associato e può essere di 85 mg una volta al giorno se somministrato insieme all'atazanavir 300 mg o lopinavir 400 mg, oppure di 150 mg sempre una volta al giorno se somministrato insieme al darunavir 600 mg o al fosamprenavir 700 mg. Il tutto deve essere sempre associato a 100 mg di ritonavir e deve essere assunto insieme al cibo.
Ha un'emivita plasmatica compresa tra le 8,7 e le 13,7 ore, viene metabolizzato a livello epatico dal CYP3A ed eliminato principalmente per via fecale mentre in minima parte per via urinaria.
Gli effetti collaterali principali sono la diarrea e la nausea, mal di testa, astenia, eruzioni cutanee e vomito.

GLI INIBITORI D'INGRESSO

Classe di farmaci che agisce a livello extracellullare andando ad interferire con il legame tra HIV ed il suo recettore/corecettore oppure interferendo con il processo di fusione.

ENFUVIRTIDE (ENF)

L'enfuvirtide, primo farmaco di questa classe ad essere approvato, è un peptide sintetico composto da 36 aminoacidi la cui sequenza deriva dalla glicoproteina del virus gp41. Grazie a

questa analogia strutturale con la regione HR2 della gp41 localizzata sul capside dell'HIV-1, va ad interagire con essa impedendo la modificazione conformazionale e quindi la fusione con la cellula ospite. Esso è utilizzato in associazione agli altri antiretrovirali per la terapia di pazienti già precedentemente trattati con evidenze di replicazione virale nonostante la terapia antiretrovirale in atto. Non è attivo verso HIV-2.
Essendo di natura peptidica, deve essere somministrato per via sottocutanea e la dose raccomandata è di 90 mg due volte al giorno.
L'assorbimento è lento e prolungato e la biodisponibilità è pari all'84%. Il suo metabolismo si realizza a livello extracellulare e non risulta alterato da altri farmaci assunti in concomitanza.
Tra gli effetti collaterali principali vi sono principalmente dolore, eritema, indurimento e noduli nella sede dell'iniezione.
E' un farmaco molto costoso.

MARAVIROC (MVC)

Il maraviroc è un antagonista del CCR5 che va ad interferire con il legame tra HIV ed il corecettore espresso sulla cellula ospite. E' approvato per il trattamento dell'infezione da HIV in associazione con gli altri antiretrovirali in pazienti pretrattati infettati solo con virus CCR5-tropici multiresistenti.
La dose è variabile a seconda degli altri farmaci presenti in associazione dato che il maraviroc è un substrato di CYP3A e PgP.
La dose standard è di 300 mg due volte al giorno, ma in presenza di inibitori del CYP3A la dose va aggiustata a 150 mg due volte al giorno mentre in presenza di induttori del CYP3A la dose va aggiustata a 600 mg due volte al giorno.
Effetti collaterali sono rush cutanei, artromialgie, vertigini, tosse, febbre, rinite ed epigastralgia. Più raramente possiamo avere una reazione d'ipersensibilità associata ad epatotossicità.

STRATEGIE DI SEMPLIFICAZIONE

Abbiamo discusso in precedenza come la terapia di combinazione con gli antiretrovirali abbia cambiato radicalmente la storia clinica del paziente infetto con HIV e la sua evoluzione; tuttavia tale terapia che permette nella gran parte dei casi un buon controllo dell'infezione deve essere perpetuata a vita.

Di conseguenza ciò comporta, nel lungo termine, l'insorgenza di una serie di problematiche che riguardano la tossicità, la compliance alla terapia, l'inserimento di trattamenti profilattici e terapeutici per le comorbidità e la necessità di modificare la terapia per prevenire danni d'organo.
I punti cruciali che guidano verso la scelta di un regime terapeutico semplificato sono:

-Interazioni con altri farmaci, compresi quelli che riguardano la cura di altre infezioni;
-L'aderenza alla terapia del paziente;
-Intolleranza al regime terapeutico in atto (effetti indesiderati, tossicità documentata);
-Prevenzione tossicità a lungo termine;
-Comorbidità presenti che sono aggravate dal regime terapeutico in atto;
-Regime terapeutico in atto non più raccomandato;

Il concetto di semplificazione viene quindi tradotto praticamente in due strategie di applicazione diverse.
Una è la **STR**, la **single tablet regiment**, ossia la semplificazione riguardante la semplice riduzione del numero di compresse. Questa strategia consente di migliorare l'aderenza del paziente alla terapia grazie alle formulazioni farmaceutiche precostituite contenenti in un'unica compressa tutti e tre o due su tre dei principi attivi.
L'altra strategia di semplificazione è la **LDR**, **less drug regimen**, che consiste invece nella riduzione del numero di principi attivi, fino ad arrivare ad un solo principio e che ha lo scopo di prevenire o ridurre la tossicità ed è quindi indicata in pazienti che presentano documentata tossicità, effetti collaterali importanti e nella prevenzione della tossicità nel lungo termine.
Bisogna però dire che tale strategia semplificativa va considerata come terapia di mantenimento e non come terapia d'attacco iniziale al momento della diagnosi e va inserita dopo che si è ottenuta una negativizzazione della carica virale, la stabilizzazione della soppressione virologica per un periodo non inferiore ai 6 mesi e l'immunoricostituzione.

DISORDINI COGNITIVI ASSOCIATI ALL'INFEZIONE DA HIV

La manifestazione neurologica più comune dell'infezione da HIV è una sindrome neurodegenerativa caratterizzata da alterazioni cognitive, motorie e comportamentali. Il disordine cognitivo associato all'infezione da HIV (HAND) è un'entità nosografica che comprende diversi livelli di deficit neurocognitivi: 1) deficit cognitivo asintomatico, 2) deficit cognitivo minore e 3) demenza associata ad HIV. I deficit più marcati sono a carico di attenzione/concentrazione , memoria e apprendimento, elaborazione dell'apprendimento e funzioni esecutive. L'HAND può essere considerata, quindi, una forma di demenza sottocorticale. I disturbi comportamentali includono apatia, irritabilità e rallentamento ideomotorio; possono essere presenti astenia, spasticità e paraparesi, disturbi del movimento di tipo extrapiramidale.
La RM dell'encefalo può presentare atrofia globale e alterazioni della sostanza bianca nella regione periventricolare.

BACKGROUND

Il moderno trattamento antiretrovirale dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) ha notevolmente ridotto l'incidenza di infezioni opportunistiche. Ad eccezione delle manifestazioni di demenza più gravi, l'incidenza e la prevalenza dei disturbi neurocognitivi (HAND) associati all'HIV, però, non sono diminuiti e la HAND continua ad essere rilevante nella pratica clinica quotidiana. Ora, la HAND si verifica nelle prime fasi dell'infezione da HIV e il decorso clinico differisce da quello precedente all'uso diffuso del trattamento antiretrovirale di combinazione (cART). La caratteristica clinica predominante è una demenza subcorticale con deficit nella concentrazione, attenzione e memoria dei domini. I segni motori come il disturbo dell'andatura e la ridotta destrezza manuale sono diventati meno importanti. Prima dell'avvento del cART, la disfunzione cerebrale poteva essere spiegata almeno in parte dalla carica virale e dai reperti istopatologici associati al virus. Nei soggetti in cui il cART ha portato a cariche virali non rilevabili o almeno molto basse, l'interazione patogena tra virus e cervello è meno diretta e viene discussa una serie di fenomeni immunologici e probabilmente tossici di scarsa comprensione. Questo documento fornisce una panoramica degli attuali concetti nel campo della HAND e fornisce suggerimenti per la gestione diagnostica e terapeutica.

Introduzione e terminologia

Dall'introduzione della terapia antiretrovirale combinata (cART) nel 1996, l'infezione da HIV-1 è diventata una condizione curabile. Tuttavia, l'infezione da HIV è una malattia incurabile poiché i tentativi di eradicare il virus finora non hanno avuto successo. Le manifestazioni cerebrali dell'infezione da HIV con il disturbo delle funzioni cognitive, comportamentali, motorie e autonome rimangono un problema nella pratica quotidiana della medicina per l'HIV. I vecchi termini encefalopatia da HIV e complesso di demenza da AIDS sono stati sostituiti dal termine disturbo neurocognitivo associato all'HIV (HAND). L'attuale terminologia di HAND si basa su una revisione del 2007 della precedente classificazione del 1991 ed è stata innescata dal fatto che il decorso della malattia è stato notevolmente modificato dal CART *(Tabella 1)*. L'attuale terminologia del danno neurocognitivo (NCI) comprende la categoria del danno neurocognitivo asintomatico (ANI), lieve disturbo neurocognitivo (MND) e demenza associata all'HIV (HAD). I risultati motori e psichiatrici non sono più necessari per la diagnosi. Tuttavia, raccomandiamo ancora di accertare sintomi e segni motori e affettivi, in

quanto sono elementi costitutivi della HAND e sono relativamente facilmente quantificabili indipendentemente dal contesto etnico ed educativo dei pazienti. In uno studio clinico-patologico, è stato trovato un buon accordo tra la diagnosi istopatologica della HAND e il nuovo schema di classificazione.

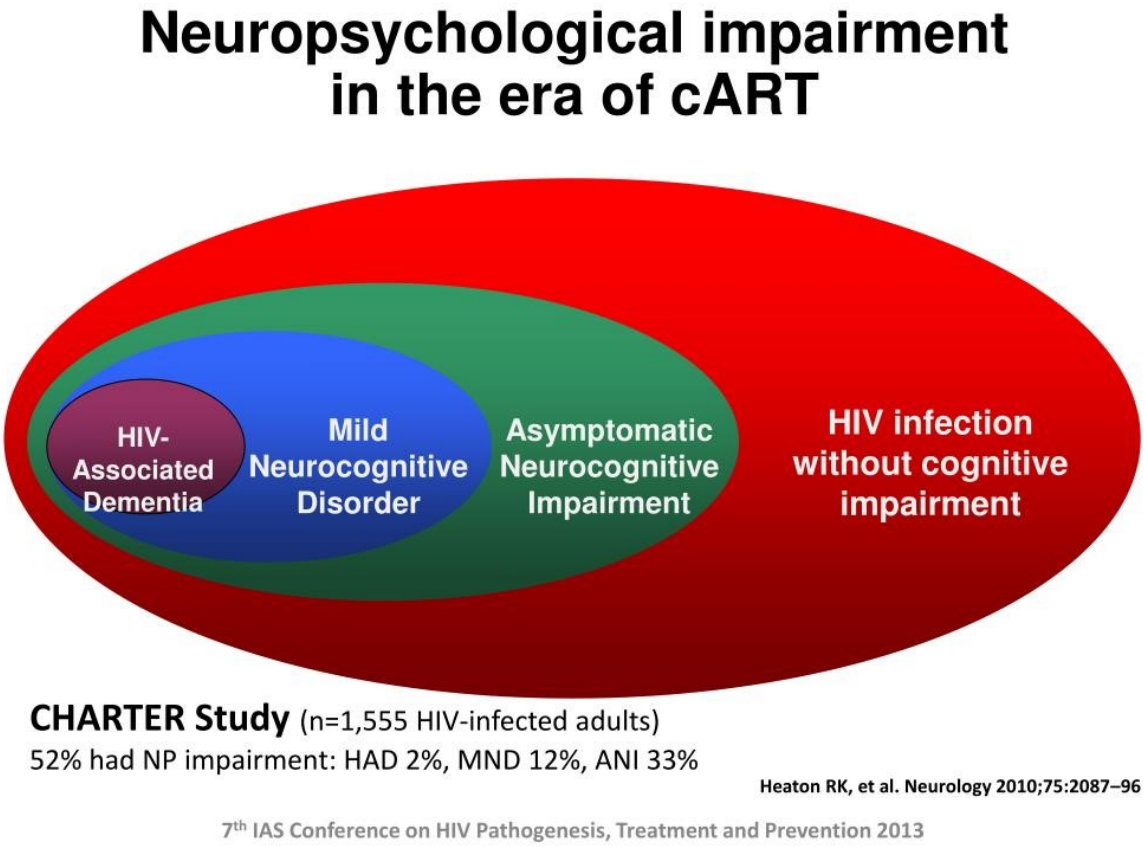


Tabella 1

Terminologia internazionale dei disturbi neurocognitivi associati all'HIV (HAND)

Compromissione neurocognitiva asintomatica associata all'HIV-1 (ANI). Si intende per ANI una compromissione del funzionamento cognitivo (NCI) acquisita, che coinvolge almeno due domini di capacità, documentata dall'esecuzione di almeno 1,0 DS al di sotto della media su test neuropsicologici standardizzati.

Il deterioramento cognitivo non interferisce con il funzionamento quotidiano (ad es. Acuità mentale, inefficienza nel lavoro, lavoro domestico o funzionamento sociale).

Disturbo neurocognitivo lieve associato a HIV-1 (MND)

Almeno lievi interferenze nel funzionamento quotidiano (riportate da sè o testimonianza di altri esperti)

Risultati del test neuropsicologico per la demenza associata all'HIV-1 (HAD) come con ANI, ma le prestazioni nei test cognitivi sono state compromesse da almeno 2 DS della media.

Marcata interferenza con il funzionamento quotidiano.

Epidemiologia

Dall'introduzione del cART nel 1996, l'incidenza delle malattie associate all'HIV nei paesi industrializzati è diminuita nella misura in cui l'aspettativa di vita delle persone con infezione da HIV è ora vicina a quella delle persone non infette. È stato riscontrato che l'incidenza della HAND è meno decrescente rispetto a quella delle altre condizioni che definiscono l'AIDS, sebbene le forme più gravi di demenza siano molto più rare ora. La prevalenza della disfunzione neurocognitiva causata dall'HIV stesso (in riferimento alle infezioni opportunistiche) aumenta nel tempo dopo l'infezione ed è attualmente stimata al 20-50%. La HAND è una condizione curabile e l'effetto del trattamento è maggiore nei pazienti non trattati con cART e più compromessi, cioè dementi. Diversi autori hanno riportato pazienti con viremia al plasma soppressa che hanno sviluppato disfunzione cognitiva progressiva cronica e talvolta fluttuante.
Uno studio longitudinale della disfunzione cognitiva in soggetti con infezione da HIV asintomatici ha prodotto prestazioni cognitive stabili per 5 anni. I pazienti a cui è stata diagnosticata e trattata presto dopo l'infezione avevano una bassa prevalenza di NCI. I pazienti affetti da HIV, tuttavia, che hanno iniziato il loro cART in ritardo, cioè con un basso numero di cellule CD4, e dove osservato per diversi anni sono risultati cognitivamente un po' più compromessi rispetto agli individui HIV-negativi. Osservazioni di coorte longitudinali hanno scoperto che molti pazienti con compromissione neurocognitiva asintomatica (ANI), anche con soppressione virale plasmatica, hanno infine sviluppato un NCI sintomatico. Sebbene l'uso diffuso di cART abbia portato a una marcata riduzione del numero di pazienti con manifestazione più grave di HAND, l'NCI rimane frequentemente osservato nella pratica clinica e queste manifestazioni ora si verificano prima nel corso dell'infezione da HIV.
La HAND è associata a una sopravvivenza ridotta. Nei pazienti con un punto temporale noto dell'infezione primaria da HIV, è stata riscontrata una riduzione precoce del conteggio delle cellule CD4 e un'alta viremia plasmatica iniziale per prevedere l'NCI. I pazienti in cui l'infezione primaria da HIV è clinicamente manifesta hanno un esordio precoce e un decorso più rapido di NCI.

Nel 2015 a 29.747 persone è stata recentemente diagnosticata l'HIV nell'Unione europea e nello Spazio economico europeo, con un tasso del 6,3 per 100.000 (http://ECDC.europa.eu;

accesso a marzo 2017).

L'età media delle persone affette da HIV è in aumento. La prevalenza più alta è ora nella fascia di età intorno ai 50 anni. Ciò implica che la diagnosi differenziale di NSC di pazienti con infezione da HIV deve comprendere malattie indipendenti dal virus e associate all'età. Le probabilità di sviluppare la HAND aumentano con l'aumentare dell'età.

Storia e risultati clinici

La HAND è caratterizzata da un insidioso inizio con lenta progressione. Se il disturbo neurocognitivo ha un'insorgenza inferiore a 4 settimane, è necessario escludere eziologie concorrenti. Al momento dei test clinici e neurocognitivi, il paziente non deve essere febbrile, estremamente stanco, sedato dai farmaci o soffrire di una malattia acuta con un impatto sulle sue condizioni fisiche e mentali. In questa situazione, è necessario ripetere l'esame clinico e psicometrico in condizioni adeguate.

Nelle fasi precedenti, i pazienti con HAND si lamentano delle difficoltà di concentrazione e memoria e delle funzioni esecutive compromesse. Quando la malattia progredisce, saranno evidenti segni di rallentamento psicomotorio con sintomi depressivi e altri sintomi affettivi come irritabilità e segni motori lievi e talvolta subclinici. La demenza in piena regola che, se non trattata, può progredire in uno stato costretto a letto con mutismo e incontinenza è discussa come un fenomeno distinto con una patogenesi parzialmente diversa.

Esprimere lamentele sulla disfunzione mentale non equivale ad avere effettivamente un danno oggettivo. Ci sono pazienti in cui i test neuropsicologici dimostrano effettivamente che l'NCI tende a sottostimare il grado della loro disfunzione, mentre è vero il contrario per i pazienti con depressione. Questo è il motivo per cui una storia fornita da informatori vicini al paziente è spesso molto importante. La HAND non riduce il livello di coscienza né causa inequivocabili segni focali o rigidità del collo. Neanche le manifestazioni psichiatriche come l'illusione e la paranoia sono sufficienti per fare la diagnosi della HAND. La co-incidenza di HAND e psicosi affettiva e schizofrenica è molto bassa. Circa il 5-10% dei pazienti con HAND più avanzata può sviluppare convulsioni epilettiche focali e generalizzate.

Procedure diagnostiche accessorie

I test neurocognitivi, gli studi di radiologia, le analisi biochimiche (liquido cerebrospinale, CSF) e gli studi elettrofisiologici (EEG, potenziali evocati somatosensoriali, SEP) possono aiutare nella diagnosi della HAND. HAND è, tuttavia, una diagnosi clinica e nessun risultato tecnico in isolamento garantisce la diagnosi di HAND.
Test neurocognitivi
Il test neurocognitivo quantitativo è il mezzo più adatto e il gold standard per accertare l'NCI. I test dovrebbero includere il discorso nei domini neuropsicologici, l'attenzione / memoria di lavoro, l'astrazione / funzione esecutiva, l'apprendimento / il richiamo, la velocità di elaborazione delle informazioni e le funzioni motorie.

Laddove non sia possibile eseguire test completi, è possibile applicare 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 ben noto nella malattia di Alzheimer ed è stato applicato per diagnosticare la HAND. La loro sensibilità e specificità sono tuttavia molto limitate.

Tra i test elettrofisiologici, il valore dell'EEG è quello di differenziarsi dagli stati psicoorganici associati all'epilessia. 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.

La risonanza magnetica (MRI) del cervello è la modalità di imaging più sensibile. Dovrebbe comprendere quanto segue: serie assiale DWI, T2, TIRM / FLAIR e T1; inoltre T1 con miglioramento del contrasto (se appropriato) e serie T2 o TIRM / FLAIR nel piano sagittale. La risonanza magnetica mostra spesso un segnale iperintenso nella sostanza bianca profonda e nei gangli della base degli emisferi cerebrali, ma questa scoperta non è specifica per HAND. A differenza della leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), le fibre U corticali non sono coinvolte nella HAND. L'allargamento dei ventricoli e dei solchi corticali può verificarsi all'inizio del decorso della malattia. Le lesioni occupanti lo spazio e il miglioramento del contrasto focale sono incompatibili con la diagnosi della HAND. L'uso principale dell'imaging cerebrale è, tuttavia, l'esclusione delle malattie che imitano la HAND.

È stato dimostrato che le moderne tecniche basate sulla RM come la spettroscopia RM, il

rapporto di trasferimento di magnetizzazione (MTR), l'imaging del tensore di diffusione (DTI) e la morfometria basata sul voxel correlano i cambiamenti strutturali e biochimici con i parametri neurocognitivi, ma non sono ancora stati stabiliti nella routine clinica.

Con una grande parte della popolazione infetta da HIV che invecchia, i cambiamenti della risonanza magnetica associati all'HIV devono essere differenziati dall'iperintensità della sostanza bianca (WMH) associata alla malattia cerebrale dei piccoli vasi ed entrambi possono coesistere. In uno studio con soggetti trattati con cART, l'entità dell'iperintensità della sostanza bianca era più strettamente correlata all'età e alla pressione sanguigna del soggetto rispetto ai parametri virologici.

Il valore dell'esame psichiatrico risiede nella differenziazione della HAND dal disturbo depressivo maggiore poiché la depressione si verifica spesso nell'infezione da HIV e c'è una sovrapposizione tra i sintomi della depressione e la HAND.

Il liquido cerebrospinale (CSF) viene utilizzato principalmente per diagnosticare infezioni opportunistiche del SNC e linfoma del SNC (Tabella 3). Nei pazienti con HAND, la conta dei globuli bianchi del CSF può essere normale, ma spesso mostra una pleocitosi mononucleare fino a 20 cellule / µl. Con immunosoppressione grave, può essere ridotta. Le concentrazioni totali di proteine e albumina possono essere leggermente elevate (interruzione della barriera emato-encefalica). Bande oligoclonali e aumento dell'indice di IgG indicano la produzione di immunoglobuline autoctone all'interno del sistema nervoso centrale. Tuttavia, questi risultati, inclusa una lieve pleocitosi, non sono specifici e sono spesso presenti anche nelle fasi asintomatiche dell'infezione da HIV. Nei pazienti con cART, il numero di cellule CSF è inferiore rispetto ai soggetti non trattati, e ciò vale in particolare per i regimi cART con sostanze penetranti nel CSF. Una pleocitosi del liquido cerebrospinale che insorge a poche settimane dall'inizio della cART può suggerire una risposta immunologica all'HIV nel contesto della ricostituzione immunitaria. Nei pazienti non trattati, esiste una correlazione debole ma statisticamente significativa della carica virale (più alta) del liquido cerebrospinale con HAND. Tuttavia, questa associazione non è più vera per gli individui trattato con cART. Nelle infezioni opportunistiche del SNC, vi è un'elevata concentrazione di HIV RNA nel liquido cerebrospinale, limitando così l'uso della carica virale dell'HIV nel liquido cerebrospinale per la diagnosi di HAND.
È stato riscontrato che i livelli di CSF di Aβ42 (un prodotto di scissione della proteina precursore dell'amiloide, APP) e della proteina τ (tau) sono diminuiti e aumentati,

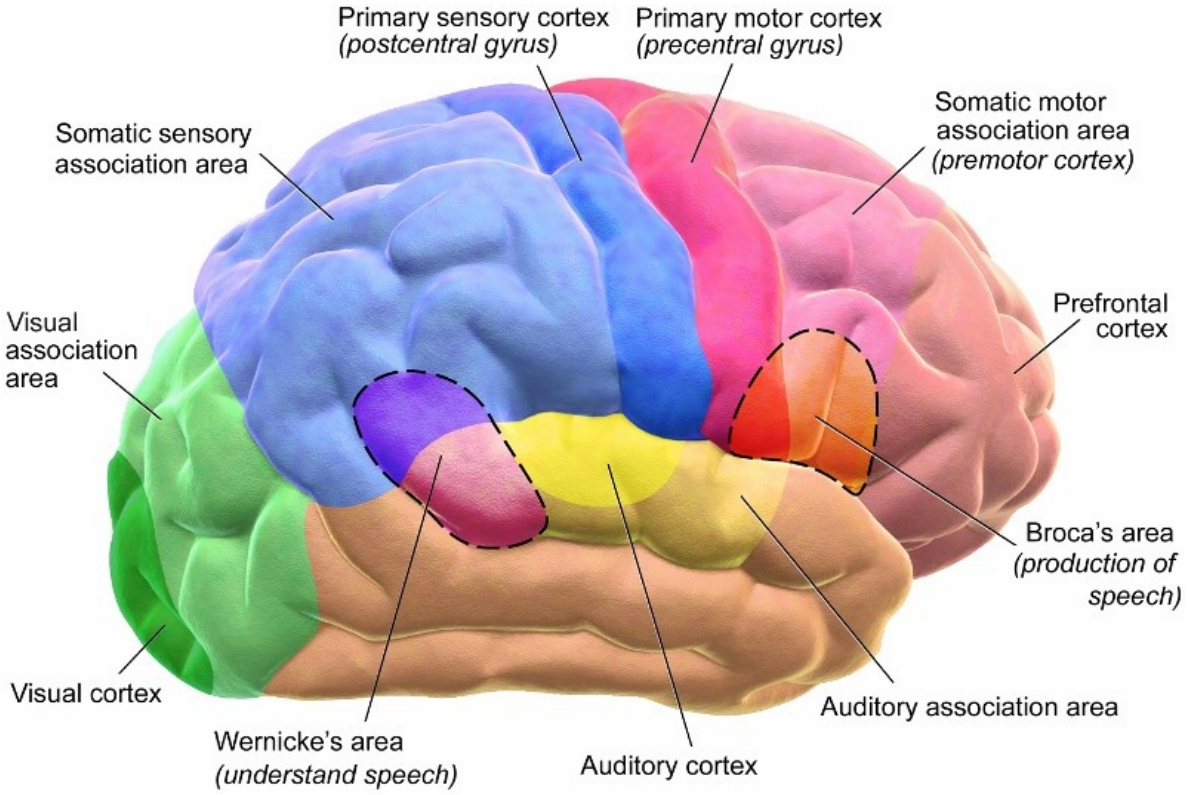
rispettivamente, nei pazienti con HAND. Le popolazioni di pazienti erano piccole, tuttavia, e questi parametri non sono ancora raccomandati per la routine clinica. Anche nei pazienti con virus del plasma soppresso, la neopterina come marker di attivazione immunitaria e la luce del neurofilamento come marker di danno tissutale sono elevati nel liquido cerebrospinale e correlati con l'NCI.

Diagnosi differenziali

In considerazione dell'invecchiamento della popolazione HIV, dell'incidenza decrescente di infezioni opportunistiche del SNC e dell'infezione da HIV come fattore di rischio vascolare, è necessario prendere in considerazione altre eziologie di disfunzione neurocognitiva. Questi includono condizioni non associate all'HIV come il morbo di Alzheimer, la malattia cerebrale dei piccoli vasi con demenza vascolare, la demenza con corpi di Lewy, l'idrocefalo comunicante, ecc.

Patogenesi e risultati neuropatologici

Nei pazienti con nessun trattamento antivirale assente o senza successo, il segno morfologico della HAND è l'encefalite da HIV e la leucoencefalopatia da HIV. L'encefalite è caratterizzata da infiltrati disseminati di linfociti, macrofagi e cellule giganti multinucleate, mentre la leucoencefalopatia implica una perdita diffusa bilaterale di mielina nella sostanza bianca emisferica insieme a astrocitosi e infiltrazione microgliale. La scoperta più tipica (anche se non patognomonica) sono le cellule giganti multinucleate, che derivano dalla fusione dei macrofagi.



Nel corso dell'infezione primaria, l'HIV entra nel parenchima cerebrale attraverso linfociti e monociti infetti e probabilmente mediante migrazione transependimale. Questo è il motivo per cui i cambiamenti infiammatori del liquido cerebrospinale sono già presenti nelle fasi asintomatiche dell'infezione in quasi tutti gli individui. I gangli della base e la sostanza bianca frontale sono le regioni cerebrali più precoci e maggiormente colpite. Le basi cellulari del trasporto e della produzione del virus sono le cellule immunocompetenti come la microglia perivascolare e i linfociti. Neuroni, astrociti e oligodendroglia non sono o sono solo minimamente infettati. Tuttavia, sono colpiti come evidenziato dalla perdita di sinapsi e neuroni, dall'apoptosi e dalla produzione di osteopontina, una citochina pro-infiammatoria. Molti autori hanno trovato una correlazione positiva tra la quantità di virus e prodotti virali (ad es. Gp120 e gp41) e l'entità dei cambiamenti istopatologici nel cervello. Inoltre, il grado di disfunzione neurologica clinica è correlato all'estensione dell'attivazione dei macrofagi in istopatologia. Una carica virale CSF più elevata prevede lo sviluppo futuro di HAND. Sebbene lo schema di causalità virus / prodotti virali → cambiamenti istopatologici → disfunzione neurocognitiva sia ben definito con significato statistico, questa relazione non è molto stretta. Anche nell'era pre-cART, la carica virale del CSF era solo leggermente superiore nei soggetti HAND rispetto ai soggetti non-HAND, e questa relazione non è più vera nell'era cART.

Infatti, nei pazienti in terapia con soppressione del plasma, nonostante soffrano di HAND, il

classico le caratteristiche dell'encefalite da HIV sono spesso assente in modo evidente. Qui, gli effetti metabolici, ad es. sull'interfaccia sangue-cervello, e i cambiamenti funzionali piuttosto che il danno strutturale irreversibile sono discussi come fattori patogeni.

Pertanto, la HAND non è causata da un evento patogenetico unidimensionale e diretto, ma piuttosto da processi immunopatologici multidimensionali e complessi che sono governati da fattori virali e ospiti.

Con la sua elevata variabilità genetica, l'HIV si adatta rapidamente all'ambiente cellulare e immunologico. I risultati isolati precoci sulle sequenze di HIV genetiche specifiche del cervello non potrebbero successivamente essere replicati. Tuttavia, molti autori hanno scoperto la diversità genetica del virus del sistema nervoso centrale rispetto al virus da compartimenti sistemici come sangue, milza e midollo osseo, e questa differenza era più pronunciata nei pazienti HAND rispetto a quelli non HAND. Numerosi studi hanno riscontrato una compartimentazione almeno parziale della replicazione del virus nel sistema nervoso centrale e nel sangue, e questo è stato interpretato come prova dell'adattamento agli ambienti specifici dell'organo.

Una varietà di citochine e chemochine coinvolte nei processi immunitari cellulari e umorali sono correlate al grado di infezione cerebrale. La chemochina CCL-2, ad esempio, che regola l'invasione delle cellule immunocompetenti nel liquido cerebrospinale e stimola la replicazione del virus, è associata alla funzione neurocognitiva. Diversi autori hanno trovato genotipi specifici (che coinvolgono, ad esempio, CCL-2, TNF-alfa e delezione Delta-32 della molecola CCR5) per predisporre allo sviluppo della HAND.
Mentre nell'era pre-cART, il conteggio delle cellule CD4 e la carica virale plasmatica prevedevano lo sviluppo di HAND, questo non è più vero per l'era cART. Inoltre, la HAND ora si verifica nelle prime fasi dell'infezione da HIV. Numerosi studi hanno identificato i seguenti fattori di rischio per lo sviluppo della HAND: istruzione inferiore, immunosoppressione grave preesistente, età avanzata, storia di patologie che definiscono l'AIDS, elevate concentrazioni plasmatiche di TNF-alfa e MCP-1 e, soprattutto, riduzione della conta dei CD4 di nadir. Uno studio internazionale con, in media, 40 anni di partecipanti trattati con cART ha trovato un'associazione di malattie cardiovascolari e dei loro fattori di rischio (pressione sanguigna e colesterolo) con una funzione neurocognitiva peggiore. Per il fenomeno dello sviluppo e della persistenza della HAND nonostante i desiderabili parametri sistemici virali e immunologici, sono state proposte diverse spiegazioni. Alcuni studi in

pazienti con soppressione a lungo termine di carica virale nel plasma e nel liquido cerebrospinale hanno trovato livelli elevati di anticorpi neopterina e anti-MOG nel liquido cerebrospinale e attivazione microgliale sulla tomografia ad emissione di positroni cerebrali (PET). Questo è stato interpretato come attivazione immunitaria cronica nel sistema nervoso centrale. La dissociazione di eventi immunologici nel sistema nervoso centrale dal compartimento sistemico può suggerire una replicazione persistente del virus a basso livello nel cervello. In effetti, la produzione di virus a basso livello è stata trovata nel liquido cerebrospinale dei pazienti mediante l'uso di un protocollo PCR extra sensibile che rileva fino a 2 copie / ml. Al giorno d'oggi, le manifestazioni più gravi di HAND riguardano quasi esclusivamente soggetti non trattati o trattati in modo insufficiente.

Nonostante l'infezione cerebrale si manifesti nei giorni successivi all'infezione primaria, lo sviluppo della HAND richiede anni. Come spiegazione di questa apparente contraddizione, è stato suggerito che inizialmente, l'infezione cerebrale è relativamente ben controllata, mentre in seguito si verifica un crollo quantitativo e qualitativo del controllo immunitario nel sistema nervoso centrale.

Gli studi che mostrano un elevato numero di copie del DNA dell'HIV nelle cellule mononucleari, inclusi i monociti nei pazienti con HAND, nonché gli studi che mostrano un elevato numero di monociti circolanti nei bambini con HAND suggeriscono un ruolo dei macrofagi nella patogenesi. Il ruolo patogeno della risposta immunitaria è supportato dal fenomeno della sindrome infiammatoria da ricostituzione immunitaria (IRIS). Ciò può essere caratterizzato da marcata leucoencefalopatia e da un'insolita infiltrazione di linfociti CD8 positivi.

I risultati della deposizione di amiloide nel parenchima cerebrale e dei valori patologicamente bassi o alti di Aβ42 e della proteina tau assonale, rispettivamente, nel liquido cerebrospinale, indicano aspetti della patologia della malattia di Alzheimer.

Mentre alcuni autori hanno implicato la coinfezione da HCV nella patogenesi della HAND, un recente studio ampio e ben controllato non ha trovato prove di una peggior funzione cognitiva nei pazienti con co-infezione da HCV, almeno in assenza di disfunzione epatica. Sorprendentemente, uno studio ha mostrato una migliore funzione cognitiva nei pazienti durante l'interruzione del cART a lungo termine e soppressivo. Una possibile spiegazione è la tossicità mitocondriale del cART che è stata suggerita dalla spettroscopia RM che mostra

livelli ridotti della molecola N-acetilaspartato mitocondriale e neurone-associata (NAA) in soggetti trattati con d4t(Stavudina) o ddI(Didanosina).

Trattamento e prevenzione

Con l'assunto che l'infezione da HIV nel cervello è il prerequisito necessario per lo sviluppo della HAND, il fondamento di un trattamento causale è la soppressione della replicazione del virus nel cervello. Nei pazienti naïve al trattamento, vari studi che utilizzano metodologie diverse hanno dimostrato che questo è un obiettivo raggiungibile. Il cART porta a un minor carico di virus nel parenchima cerebrale e nel liquido cerebrospinale, vi è un miglioramento dei parametri elettrofisiologici e, infine, uno studio clinico randomizzato ha dimostrato una migliore funzione cognitiva . Il notevole miglioramento inizia circa 4-8 mesi dopo l'inizio del trattamento. Il grado di miglioramento clinico è più elevato nei pazienti più gravemente colpiti e corrisponde all'aumento dei linfociti CD4.
Mentre è pienamente accettato che i pazienti non trattati con HAND debbano essere avviati su cART, la domanda su come trattare è meno chiara con i pazienti già su cART. Se è ancora in corso la replica del virus del plasma, questo dovrebbe ovviamente essere soppresso adattando il cART. Se il virus nel plasma è soppresso dovrebbe essere eseguita una puntura lombare per la determinazione della carica virale del liquido cerebrospinale e, se possibile, un virus resistente ai farmaci. Per il rilevamento del virus CSF, potrebbe essere impiegata una tecnica di PCR ultrasensibile che rileva fino a 2 copie per ml di CSF, poiché è stato dimostrato che la replicazione del virus a basso livello è associata all'NCI. In caso di replicazione del virus CSF in corso, ma anche senza, ulteriori modifiche al cART "neuroattivo" possono essere ragionevoli. In questa fase, è necessario considerare anche le diagnosi differenziali di HAND*(Tabella 3)*. Il gruppo di lavoro MIND EXCHANGE ha suggerito un utile algoritmo. La questione di quali sostanze e quale combinazione di esse siano le più adatte per il trattamento e la prevenzione della HAND è ancora in discussione. La saggezza convenzionale suggerisce un ruolo importante della penetrazione di sostanze antivirali nel liquido cerebrospinale e nel parenchima cerebrale. Questo è supportato da uno studio randomizzato che ha confrontato una monoterapia con inibitore della proteasi (PI) (lopinavir, LPV / r) con una doppia cART con LPV / re analoghi nucleoside / nucleotide. C'era una carica virale rilevabile nel liquido cerebrospinale con soppressione virale o molto bassa nel plasma in alcuni dei pazienti in monoterapia.

Diversi autori hanno lavorato sull'impatto della penetrazione del SNC sulla carica virale del liquido cerebrospinale e sugli endpoint clinici cognitivi. La maggior parte degli studi ha mostrato punteggi CPE (penetrazione nel liquido cefalo-rachidiano) più elevati da associare a cariche virali di CSF inferiori. Se questo si traduca in un miglioramento neurocognitivo è meno chiaro. Una revisione degli studi osservazionali e due studi osservazionali più recenti hanno mostrato solo effetti desiderabili moderati ma statisticamente significativi. Due piccoli studi randomizzati hanno esaminato prospetticamente regimi cART con punteggi CPE più alti o più bassi. Uno ha mostrato risultati cognitivi leggermente migliori con punteggi CPE più elevati, e nell'altro c'è stata una tendenza per un tale effetto nell'intera popolazione dello studio e un effetto statisticamente significativo nel sottogruppo con viremia al plasma soppressa. Uno studio randomizzato ha testato Maraviroc vs. Tenofovir sullo sfondo di Darunavir ed Emtricitabina in pazienti naïve al trattamento. C'è stato un miglioramento cognitivo in entrambe le braccia ma nessuna differenza tra i due agenti.

In un piccolo studio pilota randomizzato e controllato sull'intensificazione del cART con Maraviroc sullo sfondo del cART stabile e soppressivo del plasma, Maraviroc ha migliorato significativamente la cognizione.

Pertanto, non esiste una prova finale di migliori prestazioni neurocognitive con antivirali penetranti nel SNC. Tuttavia, almeno nei pazienti con malattia sintomatica del SNC, raccomandiamo di prendere in considerazione il punteggio CPE.

L'idea dell'importanza di sopprimere la replicazione virale del SNC è supportata da una serie di casi che descrivono pazienti con soppressione di lunga durata della carica virale plasmatica ma rilevabile replicazione virale nel liquido cerebrospinale ("fuga virale") e casi con ceppi virali resistenti nel CSF.
Questi soggetti presentavano patologie neurologiche clinicamente evidenti e all'ottimizzazione del loro cART in base al punteggio CPE e ai test di resistenza, tutto è migliorato clinicamente e in termini di carica virale del liquido cerebrospinale.

L'European AIDS Clinical Society nelle sue ultime linee guida (ottobre 2016) raccomanda di effettuare lo screening e, se del caso, di eseguire le fasi diagnostiche per HAND. In caso di diagnosi accertata, si consiglia di prendere in considerazione i farmaci attivi sul SNC (http://www.eacsociety.org/guidelines/). Il Dipartimento della salute e dei servizi umani (HHS) degli Stati Uniti, nella sua ultima linea guida (luglio 2016), raccomanda di prendere in

considerazione la farmacocinetica del SNC solo nel caso di una fuga virale del SNC chiara con manifestazioni cliniche (https://aidsinfo.nih.gov / linee guida /).

Nella diagnosi differenziale di NCI, devono essere considerati gli effetti tossici delle sostanze del cART. Efavirenz è noto per causare sintomi neuropsichiatrici, ma questi tendono a svanire con il tempo. Alcuni autori hanno scoperto che l'NCI nei pazienti con cART stabile è migliorato con l'interruzione del cART, sebbene altri non abbiano replicato questi risultati. Sebbene le interruzioni terapeutiche strutturate (STI) si presentino come un'opzione plausibile, queste non sono raccomandate in quanto possono causare più danni che benefici. Se si sospetta la neurotossicità, la modifica del carrello può essere ragionevole.

Una varietà di sostanze non antiretrovirali come minociclina, memantina, selegilina, litio, valproato, lexipafant, nimodipina, psicostimolanti, rivastigmina e altre sono state testate per il trattamento della HAND. Nessuno di questi ha esercitato un significativo effetto clinicamente benefico.

Interventi non farmacologici che possono avere un effetto clinico positivo sono il trattamento di malattie concomitanti come l'infezione da HCV con disfunzione epatica, disturbo depressivo maggiore e fattori di rischio cardiovascolare e metabolico, nonché il miglioramento dell'aderenza al cART.

Alcuni gruppi sostengono lo screening per HAND, mentre altri sono titubanti in quanto non esiste un concetto scientificamente stabilito di reagire ai risultati patologici dello screening. Inoltre, la completa batteria di test neurocognitivi (lo standard di riferimento) richiede molto tempo e non è ampiamente disponibile. Esistono test più brevi come la scala della demenza da HIV, il test MoCA e lo schermo NEU (una combinazione del test di tracciabilità A e B con un test di apprendimento verbale), ma hanno sensibilità e specificità limitate. Se lo screening viene deciso, dovrebbe essere fatto presto dopo la diagnosi di infezione da HIV e preferibilmente prima dell'inizio del cART poiché ciò fornisce i dati di base per i test longitudinali. Secondo la costellazione del rischio individuale, l'intervallo degli esami di screening dovrebbe essere di 6-24 mesi.

La caratteristica cognitiva più importante che differenzia la HAND dalla malattia di Alzheimer è la perdita di memoria nell'Alzheimer che influenza la codifica e il recupero.

Per la prevenzione della HAND, un inizio precoce del cART potrebbe essere utile, sebbene non vi siano studi randomizzati. Il valore delle sostanze che penetrano nel sistema nervoso centrale per la prevenzione della HAND (al contrario del suo trattamento) non è stabilito.

Previsioni

Considerando la sua trattabilità, il numero costantemente elevato di trasmissioni annuali e di migranti provenienti da regioni endemiche, la prevalenza dell'infezione da HIV è destinata ad aumentare. L'invecchiamento della popolazione infetta dall'HIV renderà sempre più necessario includere forme di demenza non associate all'HIV nelle diagnosi differenziali della HAND. Poiché non tutti i malati di HIV alla fine soffriranno di HAND, sarebbero utili parametri specifici che consentano la stratificazione del rischio. Ciò include strumenti migliori per lo screening e la diagnosi. Perché, per il momento, l'HIV non può essere sradicato dall'organismo sono necessarie migliori sostanze carotiche e altri principi per la prevenzione e il trattamento della HAND.

Conclusione pratica

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

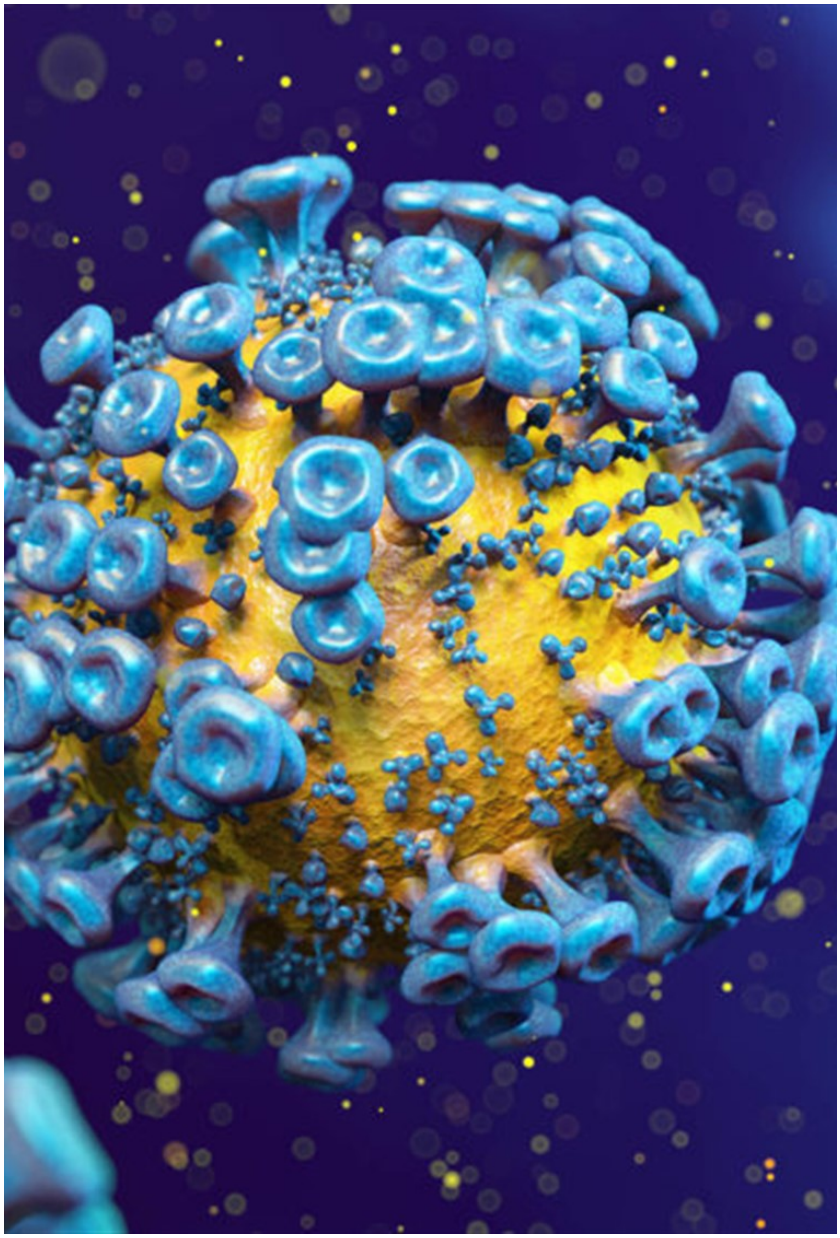
La HAND è un tipo subcorticale di malattia cognitiva con rallentamento psicomotorio come caratteristica più saliente.

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 considerate le sostanze che penetrano nel SNC.



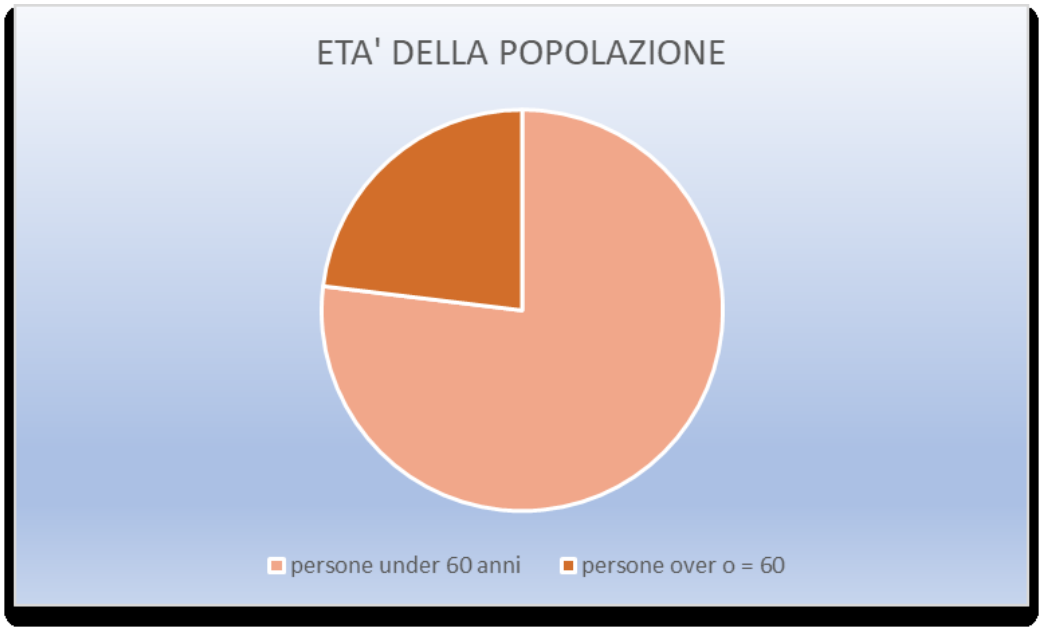
GLI OBIETTIVI DEL LAVORO

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.
Il suddetto test permette una rapida valutazione (5 minuti) di Attenzione, Memoria immediata, Fluenza verbale, Memoria visuospaziale e Memoria con richiamo.
Il questionario risulta di facile esecuzione e prevede di chiedere al paziente i dettagli della 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 2 code. In tal modo si definisce quali di questi parametri impattano più o meno sullo sviluppo dei Disordini neurocognitivi correlati all'infezione da Hiv.

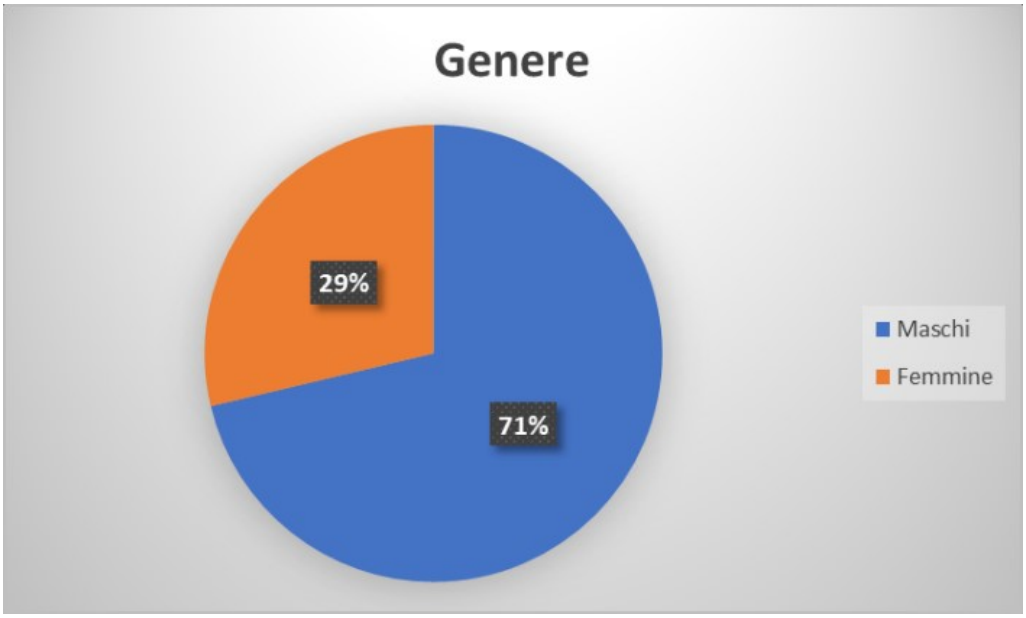
IL METODO

Dopo l'applicazione del test sui pazienti, ne sono stati arruolati 202, di cui 144 maschi e 58 femmine, tutti afferenti all'ambulatorio Hiv del dipartimento di Malattie Infettive dell'AOU Ospedali riuniti di Ancona, ed è stata effettuata una ricerca retrospettiva sulle cartelle cliniche. I dati analizzati, oltre al punteggio e ai vari parametri già specificati del test M-Ace, sono stati:

- Data di nascita

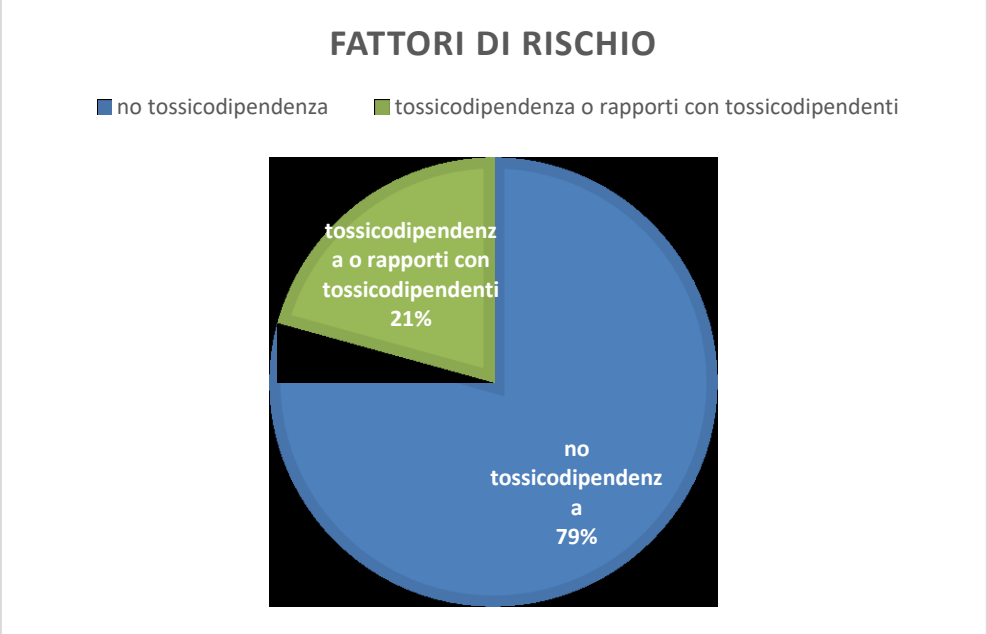


- Genere

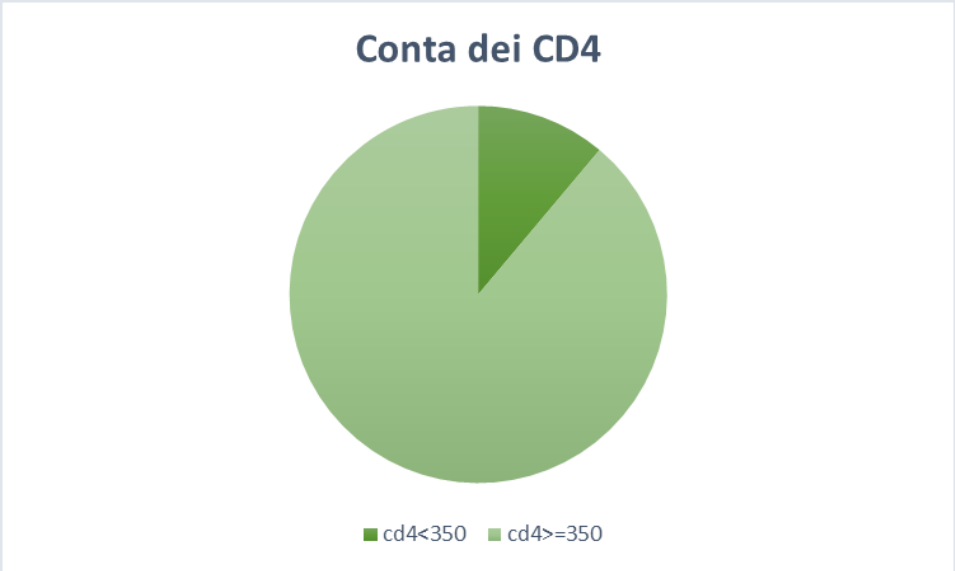


- Data del primo riscontro di sieropositività

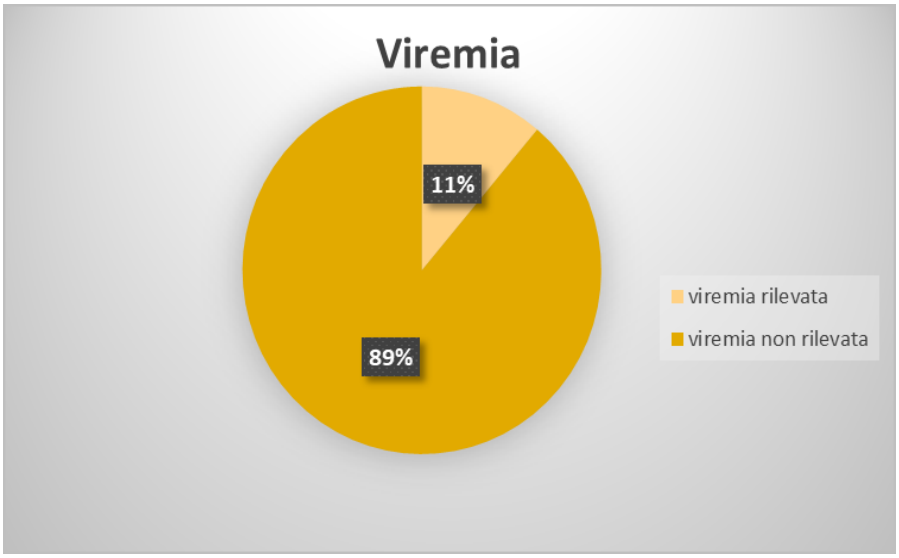
- Fattori di rischio



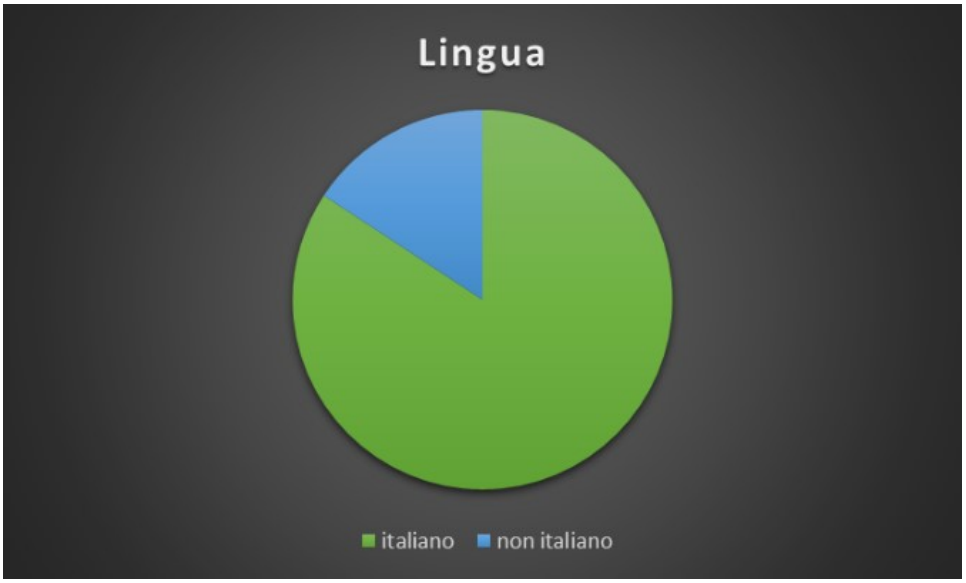
- Conta dei CD4



- Viremia



- Schema terapeutico
- Co patologie
- Lavoro
- Istruzione
- Lingua/Paese di provenienza



Si è poi proceduto ad analizzare i risultati, suddividendoli secondo diverse classi.
Tenendo conto appunto della lingua, del genere, dell'età, della conta CD4 e della viremia, sulla base della presenza o meno di copatologie, 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/ inibitori delle Integrasi)
- ✓ 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)

I RISULTATI

Dopo aver effettuato Test T di student per le variabili sopra riportate, per $p<0.05$ i risultati sono stati:

- La Viremia è risultata significativa ($p<0.05$)
- Il Sesso no
- La Conta dei CD4 è risultata significativa ($p<0.05$)
- La Durata dell'infezione non è risultata significativa, così come
- Età della popolazione,
- Uso di sostanze (tossicodipendenza o meno)
- E Il Tipo di Terapia. (PI/INI)

In particolare il tipo di terapia, divisi i pazienti tra coloro che fanno uso di PI e chi di INI, è risultata non significativa per il test eseguito, con p=0,657219.
La viremia, al contrario, significativa con p=0,004754.
La conta dei CD4 pure, con p=0,005297.
La durata dell'infezione con p=0,798597; l'uso di sostanze, divisi i pazienti tra coloro che possiamo definire tossicodipendenti o no, con p=0,971277; il sesso (M/F) con p=0,133273 e l'età (maggiore o uguale a 60 anni o inferiore) con p=0,308973 non sono risultati significativi alla luce del test T di student.
Quindi, in poche parole:
La viremia ed il numero dei CD4 CORRELANO con un deficit neuro cognitivo,
mentre
farmaci utilizzati (almeno i più recenti), la durata dell'infezione, le sostanze da abuso, il sesso e l'età NON CORRELANO.
Sembra strano il non correlare per durata di infezione e sostanze da abuso. Per quanto riguarda la durata dell'infezione potremmo giustificare il fatto con un supposto "recupero" della funzionalità grazie ai farmaci più moderni. Invece, per quel che concerne la tossicodipendenza, potremmo suggerire che il test non riesce a valutare appieno i deficit correlati in questa situazione.

DISCUSSIONE

Lo studio ha dimostrato che gli unici parametri risultati significativi, tra quelli considerati, sono stati:
La Viremia (soppressa o meno)
La Conta dei CD4 (< o > 350).
Ciò implica che questi due influenzano in modo rilevabile il test M-Ace stesso e con esso i parametri che questo analizza (Memoria immediata, visuo-spaziale e con richiamo, Attenzione e Fluenza verbale); nonché possono essere importanti nelle valutazione degli HAND (disturbi neurocognitivi associati alla diagnosi di HIV), nel senso di orientare verso un ulteriore approfondimento diagnostico.
La conta dei CD4 significativa implica che più questi ultimi sono alti e più il virus è stato scoperto presto, la terapia seguita con più rigore e l'infezione tenuta sotto controllo, viceversa se troviamo un basso valore.
Sebbene poi non sia stata riscontrata una significatività statistica possiamo rilevare una discreta differenza nelle medie dei punteggi in base a: 1) differente scolarità; 2) durata dell'infezione da HIV superiore o meno a 10 anni; 3) uso di inibitori delle proteasi virali (PI).
Invece, una differenza significativa è stata riscontrata nella differenza fra le medie degli individui di lingua italiana e di lingua straniera. Infatti mentre per i primi la media dei punteggi del test è stata 28,375; per i secondi la stessa è stata 22,419.
Questo dato suggerisce che sia proprio la lingua uno dei parametri che più influenza la buona riuscita del test, soprattutto per quanto riguarda la capacità di Fluenza verbale, che risulta decisamente condizionata in senso negativo, da chi non padroneggia al meglio la lingua italiana. In definitiva, per quanto riguarda la lingua, sembra più corretto dire che il test riesce meglio se la comprensione è corretta ed immediata: quindi il test non è valido in caso di barriera linguistica.

CONCLUSIONI

Possiamo concludere, dall'analisi dei risultati ottenuti che il Mini Addenbrooke's Cognitive Examination test unito al raffronto dei parametri scelti nella popolazione considerata e all'analisi statistica, ha costituito un valido strumento nella determinazione di quali aspetti possono risultare significativi nello sviluppo di disordini neuro cognitivi correlati all'infezione da Hiv.

A questo proposito, i due risultati statisticamente rilevanti sono stati proprio la conta dei linfociti CD4 e la viremia soppressa o meno; ovvero i due parametri in grado di modificare significativamente il punteggio del test.

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 importante in senso negativo e dunque più probabile lo sviluppo nel tempo di Disordini neurocognitivi correlati all'infezione da Hiv.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Adesokan et al. Prediction of HIV-I integrase/viral DNA interactions in the catalytic domain by fast molecular dicking. J. Med Chem, 2004, 4, 821-828.
- Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2017, Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, 2018; Volume 31-Numero 9.
- Altfeld et al. DCs and NK cells: critical effectors in the immune response to HIV-1. Nat rev immunol 2011;11:176-86.
- Andreoni M et al., Le moderne strategie di trattamento a lungo termine per la protezione del paziente HIV+, 9 congresso nazionale SIMIT, Anno 11 Numero 4/2010.
- Annunziato L. e Di Renzo G. Trattato di farmacologia (seconda edizione). Napoli: Idelson-Gnocchi; 2010.
- Federico A. et al., Neurologia pratica. Napoli: EdiSES; 2014
- Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, Gisslen M, Grant I, Heaton RK, Joseph J, Marder K, Marra CM, McArthur JC, Nunn M, Price RW, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology. 2007;69:1789–1799. doi: 10.1212/01.WNL.0000287431.88658.8b. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Arendt G, Hefter H, Elsing C, Strohmeyer G, Freund HJ. Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. J Neurol. 1990;237:362–368. doi: 10.1007/BF00315660. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Arendt G, Hefter H, Hilperath F, von Giesen HJ, Strohmeyer G, Freund HJ. Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease. J Neurol Sci. 1994;123:180–185. doi: 10.1016/0022-510X(94)90221-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, Walker AS, Dorrucci M, Sabin C, Phillips A, Porter K. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. Ann Neurol. 2008;63:213–221. doi: 10.1002/ana.21225. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Brew B. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex.

AIDS. 2004;18(Suppl 1):S75–S78. doi: 10.1097/00002030-200401001-00011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Brew BJ, Pemberton L, Cunningham P, Law MG. Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. J Infect Dis. 1997;175:963–966. doi: 10.1086/514001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Brouillette MJ, Mayo N, Fellows LK, Lebedeva E, Higgins J, Overton ET, Ances BM, Koski L. A better screening tool for HIV-associated neurocognitive disorders: is it what clinicians need? AIDS. 2015;29:895–902. doi: 10.1097/QAD.0000000000000152. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Budka H. Multinucleated giant cells in brain, a hallmark of the acquired immundeficiency syndrom (AIDS) Acta Neuropathol. 1986;69:253–258. doi: 10.1007/BF00688301. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Budka H, Wiley CA, Kleihues P, Artigas J, Asbury AK, Cho ES, Cornblath DR, Dal Canto MC, DeGirolami U, Dickson D, et al. HIV-associated disease of the nervous system: review of nomenclature and proposal for neuropathology-based terminology. Brain Pathol. 1991;1:143–152. doi: 10.1111/j.1750-3639.1991.tb00653.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, Peytavin G, Tubiana R, Pialoux G, Katlama C. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2010;50:773–800. doi: 10.1086/650538. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Carvalhal A, Gill MJ, Letendre SL, Rachlis A, Bekele T, Raboud J, Burchell A, Rourke SB, Centre for Brain Health in HA Central nervous system penetration effectiveness of antiretroviral drugs and neuropsychological impairment in the Ontario HIV Treatment Network Cohort Study. J Neurovirol. 2016;22:349–357. doi: 10.1007/s13365-015-0404-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Cherner M, Cysique L, Heaton RK, Marcotte TD, Ellis RJ, Masliah E, Grant I. Neuropathologic confirmation of definitional criteria for human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders. J Neurovirol. 2007;13:23–28. doi: 10.1080/13550280601089175. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Cherner M, Ellis RJ, Lazzaretto D, Young C, Mindt MR, Atkinson JH, Grant I, Heaton RK. Effects of HIV-1 infection and aging on neurobehavioral functioning: preliminary findings. AIDS. 2004;18(Suppl 1):S27–S34. doi: 10.1097/00002030-200401001-

00005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Cherner M, Masliah E, Ellis RJ, Marcotte TD, Moore DJ, Grant I, Heaton RK. Neurocognitive dysfunction predicts postmortem findings of HIV encephalitis. Neurology. 2002;59:1563–1567. doi: 10.1212/01.WNL.0000034175.11956.79. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Clifford DB, Fagan AM, Holtzman DM, Morris JC, Teshome M, Shah AR, Kauwe JS. CSF biomarkers of Alzheimer disease in HIV-associated neurologic disease. Neurology. 2009;73:1982. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c5b445. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Clifford DB, Vaida F, Kao YT, Franklin DR, Letendre SL, Collier AC, Marra CM, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, Grant I, Heaton RK, Group C Absence of neurocognitive effect of hepatitis C infection in HIV-coinfected people. Neurology. 2015;84:241–250. doi: 10.1212/WNL.0000000000001156. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Cloak CC, Chang L, Ernst T. Increased frontal white matter diffusion is associated with glial metabolites and psychomotor slowing in HIV. J Neuroimmunol. 2004;157:147–152. doi: 10.1016/j.jneuroim.2004.08.043. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Cole MA, Margolick JB, Cox C, Li X, Selnes OA, Martin EM, Becker JT, Aronow HA, Cohen B, Sacktor N, Miller EN. Longitudinally preserved psychomotor performance in long-term asymptomatic HIV-infected individuals. Neurology. 2007;69:2213–2220. doi: 10.1212/01.WNL.0000277520.94788.82. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Crum-Cianflone NF, Moore DJ, Letendre S, Poehlman Roediger M, Eberly L, Weintrob A, Ganesan A, Johnson E, Del Rosario R, Agan BK, Hale BR. Low prevalence of neurocognitive impairment in early diagnosed and managed HIV-infected persons. Neurology. 2013;80:371–379. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0776. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Cusini A, Vernazza PL, Yerly S, Decosterd LA, Ledergerber B, Fux CA, Rohrbach J, Widmer N, Hirschel B, Gaudenz R, Cavassini M, Klimkait T, Zenger F, Gutmann C, Opravil M, Gunthard HF, Swiss HIVCS. Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 2013;62:28–35. doi: 10.1097/QAI.0b013e318274e2b0. [PubMed] [CrossRef] [Google

Scholar]

- Cysique LA, Brew BJ, Halman M, Catalan J, Sacktor N, Price R, Brown S, Atkinson J, Clifford D, Simpson D, Torres G, Hall C, Power C, Marder K, McArthur J, Symonds W, Romero C. Undetectable cerebrospinal fluid HIV RNA and beta-2 microglobulin do not indicate inactive AIDS dementia complex in HAART-treated patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 2005;39:426–429. doi: 10.1097/01.qai.0000165799.59322.f5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Cysique LA, Vaida F, Letendre S, Gibson S, Cherner M, Woods SP, McCutchan JA, Heaton RK, Ellis RJ. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. Neurology. 2009;73:342–348. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ab2b3b. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Cysique LA, Waters EK, Brew BJ. Central nervous system antiretroviral efficacy in HIV infection: a qualitative and quantitative review and implications for future research. BMC Neurol. 2011;11:148. doi: 10.1186/1471-2377-11-148. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Desplats P, Dumaop W, Smith D, Adame A, Everall I, Letendre S, Ellis R, Cherner M, Grant I, Masliah E. Molecular and pathologic insights from latent HIV-1 infection in the human brain. Neurology. 2013;80:1415–1423. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828c2e9e. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS. 1999;13:1249–1253. doi: 10.1097/00002030-199907090-00015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Eden A, Marcotte TD, Heaton RK, Nilsson S, Zetterberg H, Fuchs D, Franklin D, Price RW, Grant I, Letendre SL, Gisslen M. Increased intrathecal immune activation in virally suppressed HIV-1 infected patients with neurocognitive impairment. PLoS One. 2016;11:e0157160. doi: 10.1371/journal.pone.0157160. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Eden A, Price RW, Spudich S, Fuchs D, Hagberg L, Gisslen M. Immune activation of the central nervous system is still present after >4 years of effective highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis. 2007;196:1779–1783. doi: 10.1086/523648. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Eggers C, Hertogs K, Stuerenburg HJ, van Lunzen J, Stellbrink HJ. Delayed CNS

virus suppression during HAART is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor CNS drug penetration. AIDS. 2003;17:1897–1906. doi: 10.1097/00002030-200309050-00008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Eggers C, Muller O, Thordsen I, Schreiber M, Methner A. Genetic shift of env V3 loop viral sequences in patients with HIV-associated neurocognitive disorder during antiretroviral therapy. J Neurovirol. 2013;19:523–530. doi: 10.1007/s13365-013-0207-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Eggers C, Stuerenburg HJ, Schafft T, Zöllner B, Stellbrink HJ, van Lunzen J. Rapid clearance of human immunodeficiency virus from ventricular cerebrospinal fluid during antiretroviral treatment. Ann Neurol. 2000;47:816–819. doi: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<816::AID-ANA17>3.0.CO;2-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Eggers C, van Lunzen J, Buhk T, Stellbrink HJ. HIV infection of the central nervous system is characterized by rapid turnover of viral RNA in cerebrospinal fluid. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1999;20:259–264. doi: 10.1097/00042560-199903010-00007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, Collier AC, Gelman B, McArthur J, Morgello S, McCutchan JA, Grant I. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. AIDS. 2011;25:1747–1751. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834a40cd. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Ellis RJ, Letendre S, Vaida F, Haubrich R, Heaton RK, Sacktor N, Clifford DB, Best BM, May S, Umlauf A, Cherner M, Sanders C, Ballard C, Simpson DM, Jay C, McCutchan JA. Randomized trial of central nervous system-targeted antiretrovirals for HIV-associated neurocognitive disorder. Clin Infect Dis. 2014;58:1015–1022. doi: 10.1093/cid/cit921. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Ellis RJ, Moore DJ, Childers ME, Letendre S, McCutchan JA, Wolfson T, Spector SA, Hsia K, Heaton RK, Grant I. Progression to neuropsychological impairment in HIV infection predicted by elevated CSF levels of HIV RNA. Arch Neurol. 2002;59:923–928. doi: 10.1001/archneur.59.6.923. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Elovaara I, Seppälä I, Poutiainen E, Suni J, Valle SL. Intrathecal humoral immunologic response in neurologically symptomatic and asymptomatic patients with human immunodeficiency virus infection. Neurology. 1988;38:1451–1456. doi: 10.1212/WNL.38.9.1451. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Ettenhofer ML, Foley J, Castellon SA, Hinkin CH. Reciprocal prediction of

medication adherence and neurocognition in HIV/AIDS. Neurology. 2010;74:1217–1222. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d8c1ca. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Everall I, Vaida F, Khanlou N, Lazzaretto D, Achim C, Letendre S, Moore D, Ellis R, Cherner M, Gelman B, Morgello S, Singer E, Grant I, Masliah E, National Neuro ATC. Cliniconeuropathologic correlates of human immunodeficiency virus in the era of antiretroviral therapy. J Neurovirol. 2009;15:360–370. doi: 10.3109/13550280903131915. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Everall IP, Heaton RK, Marcotte TD, Ellis RJ, McCutchan JA, Atkinson JH, Grant I, Mallory M, Masliah E. Cortical synaptic density is reduced in mild to moderate HIV neurocognitive disorder. Brain Pathol. 1999;9:209–217. doi: 10.1111/j.1750-3639.1999.tb00219.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Evers S, Grotemeyer KH, Reichelt D, Lüttmann S, Husstedt IW. Impact of antiretroviral treatment on AIDS dementia: a longitudinal prospective event-related potential study. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1998;17:143–148. doi: 10.1097/00042560-199802010-00007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Garvey LJ, Pavese N, Politis M, Ramlackhansingh A, Brooks DJ, Taylor-Robinson SD, Winston A. Increased microglia activation in neurologically asymptomatic HIV-infected patients receiving effective ART; an 11C-PK11195 PET study. AIDS. 2013;28:67. doi: 10.1097/01.aids.0000432467.54003.f7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Gates TM, Cysique LA, Siefried KJ, Chaganti J, Moffat KJ, Brew BJ. Maraviroc-intensified combined antiretroviral therapy improves cognition in virally suppressed HIV-associated neurocognitive disorder. AIDS. 2016;30:591–600. doi: 10.1097/QAD.0000000000000951. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Gelman BB. Neuropathology of HAND with suppressive antiretroviral therapy: encephalitis and neurodegeneration reconsidered. Curr HIV/AIDS Rep. 2015;12:272–279. doi: 10.1007/s11904-015-0266-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Glass JD, Fedor H, Wesselingh SL, McArthur JC. Immunocytochemical quantitation of human immunodeficiency virus in the brain: correlations with dementia. Ann Neurol. 1995;38:755–762. doi: 10.1002/ana.410380510. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Gonzalez E, Rovin BH, Sen L, Cooke G, Dhanda R, Mummidi S, Kulkarni H,

Bamshad MJ, Telles V, Anderson SA, Walter EA, Stephan KT, Deucher M, Mangano A, Bologna R, Ahuja SS, Dolan MJ, Ahuja SK. HIV-1 infection and AIDS dementia are influenced by a mutant MCP-1 allele linked to increased monocyte infiltration of tissues and MCP-1 levels. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99:13795–13800. doi: 10.1073/pnas.202357499. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Grant I, Franklin DR, Jr, Deutsch R, Woods SP, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Collier AC, Marra CM, Clifford DB, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Smith DM, Heaton RK, Group C Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. Neurology. 2014;82:2055–2062. doi: 10.1212/WNL.0000000000000492. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Gray F, Chretien F, Vallat-Decouvelaere AV, Scaravilli F. The changing pattern of HIV neuropathology in the HAART era. J Neuropathol Exp Neurol. 2003;62:429–440. doi: 10.1093/jnen/62.5.429. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Gray F, Haug H, Chimelli L, Geny C, Gaston A, Scaravilli F, Budka H. Prominent cortical atrophy with neuronal loss as correlate of human immunodeficiency virus encephalopathy. Acta Neuropathol. 1991;82:229–233. doi: 10.1007/BF00294450. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Gray F, Scaravilli F, Everall I, Chretien F, An S, Boche D, Adle-Biassette H, Wingertsmann L, Durigon M, Hurtrel B, Chiodi F, Bell J, Lantos P. Neuropathology of early HIV-1 infection. Brain Pathol. 1996;6:1–15. doi: 10.1111/j.1750-3639.1996.tb00775.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Green DA, Masliah E, Vinters HV, Beizai P, Moore DJ, Achim CL. Brain deposition of beta-amyloid is a common pathologic feature in HIV positive patients. AIDS. 2005;19:407–411. doi: 10.1097/01.aids.0000161770.06158.5c. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Grund B, Wright EJ, Brew BJ, Price RW, Roediger MP, Bain MP, Hoy JF, Shlay JC, Vjecha MJ, Robertson KR, Group ISS Improved neurocognitive test performance in both arms of the SMART study: impact of practice effect. J Neurovirol. 2013;19:383–392. doi: 10.1007/s13365-013-0190-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, Fux C, Hirschel B, Decosterd LA, Cavassini M, Yerly S, Vernazza PL. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. AIDS. 2010;24:2347.

[PubMed] [Google Scholar]

- Harezlak J, Buchthal S, Taylor M, Schifitto G, Zhong J, Daar E, Alger J, Singer E, Campbell T, Yiannoutsos C, Cohen R, Navia B. Persistence of HIV-associated cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment. AIDS. 2011;25:625–633. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283427da7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Harris MJ, Jeste DV, Gleghorn A, Sewell DD. New-onset psychosis in HIV-infected patients. J Clin Psychiatry. 1991;52:369–376. [PubMed] [Google Scholar]
- Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Jr, Woods SP, Ake C, Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Rivera-Mindt M, Vigil OR, Taylor MJ, Collier AC, Marra CM, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. Neurology. 2010;75:2087–2096. doi: 10.1212/WNL.0b013e318200d727. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, Corkran SH, Duarte NA, Clifford DB, Woods SP, Collier AC, Marra CM, Morgello S, Mindt MR, Taylor MJ, Marcotte TD, Atkinson JH, Wolfson T, Gelman BB, McArthur JC, Simpson DM, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. J Neurovirol. 2011;17:3–16. doi: 10.1007/s13365-010-0006-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Holman AG, Mefford ME, O'Connor N, Gabuzda D. HIVBrainSeqDB: a database of annotated HIV envelope sequences from brain and other anatomical sites. AIDS Res Ther. 2010;7:43. doi: 10.1186/1742-6405-7-43. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Hughes ES, Bell JE, Simmonds P. Investigation of the dynamics of the spread of human immunodeficiency virus to brain and other tissues by evolutionary analysis of sequences from the p17gag and env genes. J Virol. 1997;71:1272–1280. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Janssen MA, Bosch M, Koopmans PP, Kessels RP. Validity of the Montreal Cognitive Assessment and the HIV Dementia Scale in the assessment of cognitive impairment in

HIV-1 infected patients. J Neurovirol. 2015;21:383–390. doi: 10.1007/s13365-015-0324-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Kallianpur KJ, Shikuma C, Kirk GR, Shiramizu B, Valcour V, Chow D, Souza S, Nakamoto B, Sailasuta N. Peripheral blood HIV DNA is associated with atrophy of cerebellar and subcortical gray matter. Neurology. 2013;80:1792–1799. doi: 10.1212/WNL.0b013e318291903f. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Küper M, Rabe K, Esser S, Gizewski ER, Husstedt IW, Maschke M, Obermann M. Structural gray and white matter changes in patients with HIV. J Neurol. 2011;258:1066–1075. doi: 10.1007/s00415-010-5883-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Lackner P, Kuenz B, Reindl M, Morandell M, Berger T, Schmutzhard E, Eggers C. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in HIV-1 associated neurocognitive disorder: a cross-sectional cohort study. J Neuroinflammation. 2010;7:79. doi: 10.1186/1742-2094-7-79. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Langford D, Marquie-Beck J, de Almeida S, Lazzaretto D, Letendre S, Grant I, McCutchan JA, Masliah E, Ellis RJ. Relationship of antiretroviral treatment to postmortem brain tissue viral load in HIV-infected patients. J Neurovirol. 2006;12:100–107. doi: 10.1080/13550280600713932. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. Top Antivir Med. 2011;19:137–142. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, Gelman BB, McArthur JC, McCutchan JA, Morgello S, Simpson D, Grant I, Ellis RJ. Validation of the CNS Penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the CNS. Arch Neurol. 2008;65:65–70. doi: 10.1001/archneurol.2007.31. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Letendre S, McClernon D, Ellis R (2009) Persistent HIV in the central nervous system during treatment is associated with worse ART penetration and cognitive impairment. In: 16th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI), Montreal
- Levine AJ, Soontornniyomkij V, Achim CL, Masliah E, Gelman BB, Sinsheimer JS, Singer EJ, Moore DJ. Multilevel analysis of neuropathogenesis of neurocognitive

impairment in HIV. J Neurovirol. 2016;22:431–441. doi: 10.1007/s13365-015-0410-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press; 2004. [Google Scholar]
- Lohse N, Obel N. Update of survival for persons with HIV infection in Denmark. Ann Intern Med. 2016;165:749–750. doi: 10.7326/L16-0091. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Marcotte TD, Deutsch R, McCutchan JA, Moore DJ, Letendre S, Ellis RJ, Wallace MR, Heaton RK, Grant I. Prediction of incident neurocognitive impairment by plasma HIV RNA and CD4 levels early after HIV seroconversion. Arch Neurol. 2003;60:1406–1412. doi: 10.1001/archneur.60.10.1406. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Marra CM, Maxwell CL, Collier AC, Robertson KR, Imrie A. Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. BMC Infect Dis. 2007;7:37. doi: 10.1186/1471-2334-7-37. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Mateen FJ, Mills EJ. Aging and HIV-related cognitive loss. JAMA. 2012;308:349–350. doi: 10.1001/jama.2012.8538. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Mc Arthur JC, Hoover DR, Bacellar H, Miller EN, Cohen BA, Becker JT, Graham MNH, McArthur JH, Selnes OA, Jacobson LP, Vissher BR, Concha M, Saah A. Dementia in AIDS-patients: incidence and risk factors. Neurology. 1993;43:2245–2252. doi: 10.1212/WNL.43.11.2245. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Mc Arthur JC, Mc Clernon DR, Cronin MF, Nance-Sproson TE, Saah JA, St Clair M, Lanier ER. Relationship between HIV-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. Ann Neurol. 1997;42:689–698. doi: 10.1002/ana.410420504. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Mc Arthur JC, Mc Dermott MP, Mc Clernon D, et al. Attenuated CNS infection in advanced HIV/AIDS with combination antiretroviral therapy. Arch Neurol. 2004;61:1687–1696. doi: 10.1001/archneur.61.11.1687. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Mc Cutchan JA, Wu JW, Robertson K, Koletar SL, Ellis RJ, Cohn S, Taylor M, Woods S, Heaton R, Currier J, Williams PL. HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. AIDS. 2007;21:1109–1117. doi: 10.1097/QAD.0b013e3280ef6acd. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- McMurtray A, Nakamoto B, Shikuma C, Valcour V. Small-vessel vascular disease in

HIV infection: the Hawaii aging with HIV cohort study. Cerebrovasc Dis. 2007;24:236–241. doi: 10.1159/000104484. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Mind Exchange Working Group. Arendt G, Grant I, Letendre SC, Munoz-Moreno JA, Eggers C, Brew B, Brouillette MJ, Bernal-Cano F, Carvalhal A, Christo PP, Cinque P, Cysique L, Ellis R, Everall I, Gasnault J, Husstedt I, Korten V, Machala L, Obermann M, Ouakinin S, Podzamczer D, Portegies P, Rackstraw S, Rourke S, Sherr L, Streinu-Cercel A, Winston A, Wojna V, Yazdanpannah Y, Arbess G, Baril JG, Begovac J, Bergin C, Bonfanti P, Bonora S, Brinkman K, Canestri A, Cholewinska-Szymanska G, Chowers M, Cooney J, Corti M, Doherty C, Elbirt D, Esser S, Florence E, Force G, Gill J, Goffard JC, Harrer T, Li P, de Kerckhove LV, Knecht G, Matsushita S, Matulionyte R, McConkey S, Mouglignier A, Oka S, Penalva A, Riesenberg K, Sambatakou H, Tozzi V, Vassallo M, Wetterberg P, Drapato AW. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. Clin Infect Dis. 2013;56:1004–1017. doi: 10.1093/cid/cis975. [CrossRef] [Google Scholar]
- Morgan EE, Woods SP, Scott JC, Childers M, Beck JM, Ellis RJ, Grant I, Heaton RK, Group TH Predictive validity of demographically adjusted normative standards for the HIV Dementia Scale. J Clin Exp Neuropsychol. 2008;30:83–90. doi: 10.1080/13803390701233865. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Morris L, Silber E, Sonnenberg P, Eintracht S, Nyoka S, Lyons SF, Saffer S, Koornhof H, Martin DJ. High HIV-1 RNA load in the cerebrospinal fluid from patients with lymphocytic meningitis. J Infect Dis. 1998;177:473–476. doi: 10.1086/517379. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Munoz-Moreno JA, Fumaz CR, Prats A, Ferrer MJ, Negredo E, Perez-Alvarez N, Molto J, Gomez G, Garolera M, Clotet B. Interruptions of antiretroviral therapy in HIV-infection: are they detrimental to neurocognitive functioning? J Neurovirol. 2010;16:208–218. doi: 10.3109/13550281003767710. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Munoz-Moreno JA, Prats A, Perez-Alvarez N, Fumaz CR, Garolera M, Doval E, Negredo E, Ferrer MJ, Clotet B, Group NEUS A brief and feasible paper-based method to screen for neurocognitive impairment in HIV-infected patients: the NEU screen. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 2013;63:585–592. doi: 10.1097/QAI.0b013e31829e1408. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Nakasujja N, Miyahara S, Evans S, Lee A, Musisi S, Katabira E, Robertson K, Ronald

A, Clifford DB, Sacktor N. Randomized trial of minocycline in the treatment of HIV-associated cognitive impairment. Neurology. 2013;80:196–202. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b9121. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. Ann Neurol. 1986;19:517–524. doi: 10.1002/ana.410190602. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Neuen-Jacob E. Neurotransmitter effects in human immunodeficiency virus (HIV) and simian immuno-deficiency virus (SIV) infection. AntiInflammatory Antiallergy Agents Med Chem. 2009;8:153–163. doi: 10.2174/187152309789152093. [CrossRef] [Google Scholar]
- Nolting T, Lindecke A, Koutsilieri E, Maschke M, Husstedt IW, Sopper S, Stuve O, Hartung HP, Arendt G. Measurement of soluble inflammatory mediators in CSF of HIV-positive patients at distinct stages of infection by solid-phase protein array. J Neurovirol. 2009;15:390–400. doi: 10.3109/13550280903350192. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Overton ET, Azad TD, Parker N, Demarco Shaw D, Frain J, Spitz T, Westerhaus E, Paul R, Clifford DB, Ances BM. The Alzheimer's disease-8 and Montreal Cognitive Assessment as screening tools for neurocognitive impairment in HIV-infected persons. J Neurovirol. 2013;19:109–116. doi: 10.1007/s13365-012-0147-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Pang S, Koyanagi Y, Miles S, Wiley C, Vinters HV, Chen IS. High levels of unintegrated HIV-1 DNA in brain tissue of AIDS dementia patients. Nature. 1990;343:85–89. doi: 10.1038/343085a0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, Lee E, Fuchs D, Boschini A, Gisslen M, Angoff N, Price RW, Cinque P, Spudich S. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. AIDS. 2012;26:1765–1774. doi: 10.1097/QAD.0b013e328355e6b2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Persidsky Y, Poluektova L. Immune privilege and HIV-1 persistence in the CNS. Immunol Rev. 2006;213:180–194. doi: 10.1111/j.1600-065X.2006.00440.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Price RW, Spudich S. Antiretroviral therapy and central nervous system HIV type 1 infection. J Infect Dis. 2008;197(Suppl 3):S294–S306. doi: 10.1086/533419. [PMC

free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Quasney MW, Zhang Q, Sargent S, Mynatt M, Glass J, McArthur J. Increased frequency of the tumor necrosis factor-alpha-308 A allele in adults with human immunodeficiency virus dementia. Ann Neurol. 2001;50:157–162. doi: 10.1002/ana.1284. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Ragin AB, Du H, Ochs R, Wu Y, Sammet CL, Shoukry A, Epstein LG. Structural brain alterations can be detected early in HIV infection. Neurology. 2012;79:2328–2334. doi: 10.1212/WNL.0b013e318278b5b4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Ragin AB, Wu Y, Storey P, Cohen BA, Edelman RR, Epstein LG. Diffusion tensor imaging of subcortical brain injury in patients infected with human immunodeficiency virus. J Neurovirol. 2005;11:292–298. doi: 10.1080/13550280590953799. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Ritola K, Robertson K, Fiscus SA, Hall C, Swanstrom R. Increased HIV-1 env compartmentalization in the presence of HIV-1-associated dementia. J Virol. 2005;79:10830–10834. doi: 10.1128/JVI.79.16.10830-10834.2005. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Robertson KR, Miyahara S, Lee A, Brown TT, Chan ES, Berzins B, Rusin D, Eron JJ, Taiwo BO, Team ACTG Neurocognition with maraviroc compared with tenofovir in HIV. AIDS. 2016;30:2315–2321. doi: 10.1097/QAD.0000000000001189. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, McArthur JC, Collier AC, Evans SR, Ellis RJ. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. AIDS. 2007;21:1915–1921. doi: 10.1097/QAD.0b013e32828e4e27. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Robertson KR, Su Z, Margolis DM, Krambrink A, Havlir DV, Evans S, Skiest DJ. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. Neurology. 2010;74:1260. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d9ed09. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Robinson-Papp J, Byrd D, Mindt MR, Oden NL, Simpson DM, Morgello S. Motor function and human immunodeficiency virus-associated cognitive impairment in a highly active antiretroviral therapy-era cohort. Arch Neurol. 2008;65:1096–1101. doi: 10.1001/archneur.65.8.1096. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, Kleeberger C, Selnes OA, Miller EN, Becker JT, Cohen B, McArthur JC. HIV-associated neurologic disease incidence changes: multicenter AIDS Cohort Study, 1990–1998. Neurology. 2001;56:257–260. doi: 10.1212/WNL.56.2.257. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Sacktor N, Skolasky RL, Seaberg E, Munro C, Becker JT, Martin E, Ragin A, Levine A, Miller E. Prevalence of HIV-associated neurocognitive disorders in the Multicenter AIDS Cohort Study. Neurology. 2016;86:334–340. doi: 10.1212/WNL.0000000000002277. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, Robertson K, McArthur JC, Ronald A, Katabira E. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. AIDS. 2005;19:1367–1374. [PubMed] [Google Scholar]
- Sanchez-Ramon S, Bellon JM, Resino S, Canto-Nogues C, Gurbindo D, Ramos JT, Munoz-Fernandez MA. Low blood CD8+ T-lymphocytes and high circulating monocytes are predictors of HIV-1-associated progressive encephalopathy in children. Pediatrics. 2003;111:E168–E175. doi: 10.1542/peds.111.2.e168. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhassoon OM, Gonzalez R, Brown GG, Ellis RJ, Letendre S, Videen JS, McCutchan JA, Patterson TL, Grant I. Brain mitochondrial injury in human immunodeficiency virus-seropositive (HIV+) individuals taking nucleoside reverse transcriptase inhibitors. J Neurovirol. 2005;11:356–364. doi: 10.1080/13550280591002342. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, McArthur JC, Sacktor N, Conant K, Schifitto G, Selnes OA, Stern Y, McClernon DR, Palumbo D, Kieburtz K, Riggs G, Cohen B, Epstein LG, Marder K. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. Neurology. 2004;63:2084–2090. doi: 10.1212/01.WNL.0000145763.68284.15. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, Schifitto G, McArthur JC, Sacktor N, Conant K, Selnes OA, Stern Y, McClernon DR, Palumbo D, Kieburtz K, Riggs G, Cohen B, Marder K, Epstein LG. An evaluation of neurocognitive status and markers of immune activation as predictors of time to death in advanced HIV infection. Arch Neurol. 2007;64:97–102. doi: 10.1001/archneur.64.1.97. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, Epstein LG, Gajdusek DC, Price RW, Navia BA,

Petito CK, O'Hara CJ, Groopman JE, Cho ES, Oleske JM, Wong-Staal F, Gallo RC. HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. Science. 1985;227:177–182. doi: 10.1126/science.2981429. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Shiramizu B, Gartner S, Williams A, Shikuma C, Ratto-Kim S, Watters M, Aguon J, Valcour V. Circulating proviral HIV DNA and HIV-associated dementia. AIDS. 2005;19:45–52. doi: 10.1097/00002030-200501030-00005. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW, Singer EJ, Collier AC, Richman DD, Hirsch MS, Schaerf FW, Fischl MA, Kieburtz K, Simpson D, Koch MA, Feinberg J, Dafni U. Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. Ann Neurol. 1993;33:343–349. doi: 10.1002/ana.410330403. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Silva K, Hope-Lucas C, White T, Hairston TK, Rameau T, Brown A. Cortical neurons are a prominent source of the proinflammatory cytokine osteopontin in HIV-associated neurocognitive disorders. J Neurovirol. 2015;21:174–185. doi: 10.1007/s13365-015-0317-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Metral M, Iglesias K, Rimbault Abraham A, Jilek S, Calmy A, Muller H, Fayet-Mello A, Giacobini E, Hirschel B, Du Pasquier RA. Rivastigmine for HIV-associated neurocognitive disorders: a randomized crossover pilot study. Neurology. 2013;80:553–560. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182815497. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, Calmy A, Chave JP, Giacobini E, Hirschel B, Du Pasquier RA. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. AIDS. 2010;24:1243–1250. [PubMed] [Google Scholar]
- Smit TK, Brew BJ, Tourtellotte W, Morgello S, Gelman BB, Saksena NK. Independent evolution of HIV drug resistance mutations in diverse areas of the brain in HIV-infected patients, with and without dementia, on antiretroviral treatment. J Virol. 2004;78:10133–10148. doi: 10.1128/JVI.78.18.10133-10148.2004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JW, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. Ann Neurol. 1983;14:403–418. doi: 10.1002/ana.410140404. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Sporer B, Kastenbauer S, Koedel U, Arendt G, Pfister HW. Increased intrathecal release of soluble fractalkine in HIV-infected patients. AIDS Res Hum Retroviruses. 2003;19:111–116. doi: 10.1089/088922203762688612. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Steinbrink F, Evers S, Buerke B, Young P, Arendt G, Koutsilieri E, Reichelt D, Lohmann H, Husstedt IW. Cognitive impairment in HIV infection is associated with MRI and CSF pattern of neurodegeneration. Eur J Neurol. 2013;20:420–428. doi: 10.1111/ene.12006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Stingele K, Haas J, Zimmermann T, Stingele R, Hubsch-Muller C, Freitag M, Storch-Hagenlocher B, Hartmann M, Wildemann B. Independent HIV replication in paired CSF and blood viral isolates during antiretroviral therapy. Neurology. 2001;56:355–361. doi: 10.1212/WNL.56.3.355. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Su T, Wit FW, Caan MW, Schouten J, Prins M, Geurtsen GJ, Cole JH, Sharp DJ, Richard E, Reneman L, Portegies P, Reiss P, Majoie CB, Study AGC White matter hyperintensities in relation to cognition in HIV-infected men with sustained suppressed viral load on combination antiretroviral therapy. AIDS. 2016;30:2329–2339. doi: 10.1097/QAD.0000000000001133. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Teo I, Veryard C, Barnes H, An SF, Jones M, Lantos PL, Luthert P, Shaunak S. Circular forms of unintegrated HIV-1 DNA and high levels of viral protein expression: association with dementia and multinucleated giant cells in the brains of patients with AIDS. J Virol. 1997;71:2928–2933. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Thames AD, Becker BW, Marcotte TD, Hines LJ, Foley JM, Ramezani A, Singer EJ, Castellon SA, Heaton RK, Hinkin CH. Depression, cognition, and self-appraisal of functional abilities in HIV: an examination of subjective appraisal versus objective performance. Clin Neuropsychol. 2011;25:224–243. doi: 10.1080/13854046.2010.539577. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, Corpolongo A, Salvatori MF, Visco-Comandini U, Vlassi C, Giulianelli M, Galgani S, Antinori A, Narciso P. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 2007;45:174–182. doi: 10.1097/QAI.0b013e318042e1ee. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, Holck P, Grove J, Sacktor N. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii

Aging with HIV-1 Cohort. Neurology. 2004;63:822–827. doi: 10.1212/01.WNL.0000134665.58343.8D. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- van Rij RP, Portegies P, Hallaby T, Lange JM, Visser J, Husman AM, van 't Wout AB, Schuitemaker H. Reduced prevalence of the CCR5 Delta32 heterozygous genotype in HIV-infected individuals with AIDS dementia complex. J Infect Dis. 1999;180:854–857. doi: 10.1086/314940. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Vassallo M, Durant J, Biscay V, Lebrun-Frenay C, Dunais B, Laffon M, Harvey-Langton A, Cottalorda J, Ticchioni M, Carsenti H, Pradier C, Dellamonica P. Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? AIDS. 2014;28:493–501. doi: 10.1097/QAD.0000000000000096. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC, Kerr DA, Irani DN, Griffin JW, Burger P, Reich DS, Calabresi PA, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. Neurology. 2006;67:383–388. doi: 10.1212/01.wnl.0000227922.22293.93. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- von Einsiedel RW, Berger T, Weisbrod M, Unverricht S, Hartmann M. HIV patients with psychiatric illnesses. Treatment strategies and drug interactions. Nervenarzt. 2001;72:204–215. doi: 10.1007/s001150050740. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- von Giesen HJ, Koller H, Theisen A, Arendt G. Therapeutic effects of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors on the central nervous system in HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 2002;29:363–367. doi: 10.1097/00126334-200204010-00006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Wallace MR, Nelson JA, McCutchan JA, Wolfson T, Grant I. Symptomatic HIV seroconverting illness is associated with more rapid neurological impairment. Sex Transm Infect. 2001;77:199–201. doi: 10.1136/sti.77.3.199. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Wiley CA, Achim CL, Christopherson C, Kidane Y, Kwok S, Masliah E, Mellors J, Radhakrishnan L, Wang G, Soontornniyomkij V. HIV mediates a productive infection of the brain. AIDS. 1999;13:2055–2059. doi: 10.1097/00002030-199910220-00007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Winston A, Duncombe C, Li PC, Gill JM, Kerr SJ, Puls R, Petoumenos K, Taylor-Robinson SD, Emery S, Cooper DA. Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-

naive, HIV-1-infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study. Clin Infect Dis. 2010;50:920–929. doi: 10.1086/650743. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- Wong MC, Suite NDA, Labar DR. Seizures in human immunodeficiency virus infection. Arch Neurol. 1990;47:640–642. doi: 10.1001/archneur.1990.00530060048015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Woods SP, Morgan EE, Marquie-Beck J, Carey CL, Grant I, Letendre SL. Markers of macrophage activation and axonal injury are associated with prospective memory in HIV-1 disease. Cogn Behav Neurol. 2006;19:217–221. doi: 10.1097/01.wnn.0000213916.10514.57. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Wright EJ, Grund B, Robertson K, Brew BJ, Roediger M, Bain MP, Drummond F, Vjecha MJ, Hoy J, Miller C, Penalva de Oliveira AC, Pumpradit W, Shlay JC, El-Sadr W, Price RW. Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. Neurology. 2010;75:864–873. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f11bd8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- World Health Organization. Contraceptive eligibility for women at high risk of HIV. Guidance statement: recommendations on contraceptive methods used by women at high risk of HIV. Geneva: WHO, 2019.
- Evidence for Contraceptive Options and HIV Outcomes (ECHO) Trial Consortium. HIV incidence among women using intramuscular depot medroxyprogesterone acetate, a. copper intrauterine device, or a levonorgestrel implant for contraception: a randomised, multicentre, open-label trial. [Correction in Lancet 2019;394:302.] Lancet 2019;394:303-13. 31204114
- Sathyamala C. Depot contraception and HIV: an exercise in obfuscation. BMJ 2019;367:l5768 doi: 10.1136/bmj.l5768 (Published 7 October 2019)
- Hapgood JP, Kaushic C, Hel Z. Hormonal Contraception and HIV-1 Acquisition: Biological Mechanisms. Endocr Rev 2018;39(1):36-78. doi: 10.1210/er.2017-00103.
- Kosugi H, Shibanuma A, Kiriya J, Wafula SW, Jimba M. Consistent condom use among highly effective contraceptive users in an HIV-endemic area in rural Kenya. PLoS One 2019;14(5):e0216208. doi: 10.1371/journal.pone.0216208. eCollection 2019.
- World Health Organization. Hormonal contraception and HIV: technical statement. WHO/RHR/12.08. WHO, 2012.

❖ Green A, Pilane P. New WHO contraceptive guidelines “disturbing”. eHealth News 2019 Aug 29.

RINGRAZIAMENTI

In primis voglio ringraziare il Prof. Giacometti per avermi dato l'opportunità di poter svolgere la tesi proprio nel campo delle malattie infettive ed in particolare sull'HIV, argomento a cui sono sempre stato molto sensibile.

Ringrazio il Prof. Cirioni e tutto il team della Clinica di Malattie Infettive per l'accoglienza, la gentilezza, la disponibilità e la collaborazione nel dare informazioni e consigli per la stesura della tesi.

Ringrazio la mia famiglia, in senso stretto i miei genitori Ettore e Lorella per il sostegno, e a tratti il conforto profuso nel corso di tutti questi anni e in particolare in questi ultimi mesi; in senso più allargato mia sorella Elisa e la sua famiglia compresi i due nipotini Margherita e Lorenzo, nonché i miei nonni Erino e Rita e cugini Daniele, Mattia, Costanza, Benedetta, Lucia e Matteo per tutto il "calore" e l'affetto.

Ringrazio inoltre tutti i miei amici, quelli incontrati nel corso degli anni di Medicina che hanno svolto, a volte, un ruolo fondamentale con i loro consigli e incoraggiamenti nel preparare gli esami e nella "costruzione" di questo capitolo finale.
Quelli di più vecchia data per la loro costante vicinanza sia fisica sia psicologica e per la possibilità di un confronto diretto e schietto che non mi è mai stato fatto mancare, nonostante gli impegni vicendevoli.

Ringrazio in particolare quindi i compagni del mio corso di Medicina e Chirurgia: Arianna, Lucia, Andrea, Simone, Matteo, Nino, Marco, Sofia, Susanna, Alessio per il supporto psico-emotivo e in termini di aiuto nella preparazione degli esami, nei primi 6 anni di studio, trascorsi per parecchio tempo insieme tra libri, cene, partite a calcetto ma soprattutto tennis, e treni.
Quelli incontrati pochi anni dopo sempre a lezione o a tirocinio: Diego, Gabriele, Paolo, Marco, Giulio, Alessio, con cui ho condiviso molti viaggi in facoltà e pomeriggi in biblioteca (tra pagine e sonnellini).
Rossella che mi ha supportato moltissimo nella preparazione di Anatomia Patologica.

Ringrazio gli amici del mio Paese: Simone, Mattia, Giacomo, Marco, Cristiano, Francesco, Laura…con cui ho vissuto molte esperienze sia in questi ultimi 10 anni sia precedentemente.

Ringrazio infine tutti i professori e i medici che mi hanno trasmesso passione e voglia di intraprendere, nonché continuare questo percorso nonostante le vicende alterne degli esami e della vita in generale.

In una parola tutti quanti mi sia dimenticato di nominare ma che hanno contribuito a loro modo alla preparazione di questo passo importante:

GRAZIE.