

ISSN 0392 - 4203

Vol. 80 – Quaderno 2 / 2009

PUBLISHED FOUR-MONTHLY BY MATTIOLI 1885

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887



OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

Speciale HIV - Parte I

Now free on-line
www.actabiomedica.it

Listed in: Index Medicus / Medline, Excerpta Medica / Embase

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

free on-line: www.actabiomedica.it

EDITOR IN CHIEF

Maurizio Vanelli - Parma, Italy

DEPUTY EDITOR

Cesare Bordi - Parma, Italy

ASSOCIATE EDITORS

Carlo Chezzi - Parma, Italy

Roberto Delsignore - Parma, Italy

Guglielmo Masotti - Parma, Italy

Almerico Novarini - Parma, Italy

Giacomo Rizzolatti - Parma, Italy

EDITORIAL BOARD

Fernando Arevalo - Caracas, Venezuela

Judy Aschner - Nashville, TN, USA

Michael Aschner - Nashville, TN, USA

Alberto Bacchi Modena - Parma, Italy

Salvatore Bacciu - Parma, Italy

Cesare Beghi - Parma, Italy

Sergio Bernasconi - Parma, Italy

Stefano Bettati - Parma, Italy

Corrado Betterle - Padova, Italy

Saverio Bettuzzi - Parma, Italy

Giulio Bevilacqua - Parma, Italy

Roberto Bolognesi - Parma, Italy

Mauro Bonanini - Parma, Italy

Antonio Bonati - Parma, Italy

Antonio Bonetti - Parma, Italy

Loris Borghi - Parma, Italy

David A. Bushinsky, Rochester, NY, USA

Carlo Buzio - Parma, Italy

Ardeville Cabassi - Parma, Italy

Anthony Capone Jr. - Detroit, MI, USA

Francesco Ceccarelli - Parma, Italy

Gian Paolo Ceda - Parma, Italy

Franco Chiarelli - Chieti, Italy

Giorgio Cocconi - Parma, Italy

Marco Colonna - St. Louis, MO, USA

Paolo Coruzzi - Parma, Italy

Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy

Cosimo Costantino - Parma, Italy

Massimo De Filippo - Parma, Italy

Filippo De Luca - Messina, Italy

Giuseppe De Panfilis - Parma, Italy

Francesco Di Mario - Parma, Italy

Guido Fanelli - Parma, Italy

Vittorio Gallese - Parma, Italy

Livio Garattini - Milano, Italy

Mario J. Garcia - New York, NY, USA

Gian Carlo Gazzola - Parma, Italy

Dominique Gendrel - Paris, France

Geoffrey L. Greene - Chicago, IL, USA

Donald J. Hagler - Rochester, MINN, USA

Rick Hippakka - Chicago, IL, USA

Andrew R. Hoffman - Stanford, CA, USA

Joachim Klosterkoetter - Colonia, Germany

Ingrid Kreissig - Heidelberg, Germany

Ronald M. Lechan - Boston, MA, USA

Nicola Longo - Salt Lake City, UT, USA

Wanyun Ma - Beijing, China

Carlo Maggini - Parma, Italy

Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy

Norman Maitland - York, United Kingdom

Gian Camillo Manzoni - Parma, Italy

James A. McCubrey - Greenville, NC, USA

Mark Molitch - Chicago, IL, USA

Antonio Mutti - Parma, Italy

Giovanni Battista Nardelli - Parma, Italy

Giuseppe Nuzzi - Parma, Italy

Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA

Dario Olivieri - Parma, Italy

Donald Orlic - Bethesda, MD, USA

Stefano Parmigiani - La Spezia, Italy

Marc S. Penn - Cleveland, OH, USA

Antonio Pezzarossa - Parma, Italy

Silvia Pizzi - Parma, Italy

Stephen M. Rao - Cleveland, OH, USA

Vittorio Rizzoli - Parma, Italy

Luigi Roncoroni - Parma, Italy

Simone Cherchi Sanna - New York, NY, USA

Leopoldo Sarli - Parma, Italy

Mario Savi - Parma, Italy

Robert S. Schwartz - Denver, Colorado, USA

Anthony Seaton - Edinburgh,

United Kingdom

Mario Sianesi - Parma, Italy

Carlo Signorelli - Parma, Italy

Giovanni Soncini - Parma, Italy

Nino Stocchetti - Milano, Italy

Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA

Maria Luisa Tanzi - Parma, Italy

Maurizio Tonato - Perugia, Italy

Roberto Toni - Parma, Italy

Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,

The Netherlands

Vincenzo Violi - Parma, Italy

Raffaele Viridis - Parma, Italy

Marco Vitale - Parma, Italy

Pietro Vitali - Parma, Italy

Richard Wallensten - Solna, Sweden

Maurizio Zompatori - Bologna, Italy

Ivana Zavaroni - Parma, Italy

LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio
Parma, Italy

EDITORIAL OFFICE MANAGER

Natalie Cerioli
Mattioli 1885 SpA - Casa Editrice
Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 892111
Fax ++39 0524 892006
contact@actabiomedica.it

PUBLISHER

Mattioli 1885 SpA Casa Editrice
Strada di Lodesana, 649/sx, Loc. Vaio
43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 892111
Fax ++39 0524 892006
E-mail: edit@mattioli1885.com



Mattioli 1885

spa - Strada di Lodesana 649/sx
Loc. Vaio - 43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/892111
fax 0524/892006
www.mattioli1885.com

DIREZIONE GENERALE

Presidente
Paolo Cioni

DIREZIONE EDITORIALE

Vice Presidente e Direttore Scientifico
Federico Cioni
Editing Staff
Valeria Ceci
Natalie Cerioli
Cecilia Mutti
Anna Scotti

MARKETING E PUBBLICITÀ

Vice Presidente e Direttore Sviluppo
Massimo Radaelli
Direttore Generale e del Personale
Antonio Messa
Marketing Manager
Luca Ranzato
Segreteria Marketing
Martine Brusini
Responsabile Distribuzione
Massimiliano Franzoni
Responsabile Area ECM
Simone Agnello



EXECUTIVE COMMITTEE OF
THE SOCIETY OF MEDICINE
AND NATURAL SCIENCES OF
PARMA

PRESIDENT

Almerico Novarini

VICE-PRESIDENT

Silvia Iaccarino

PAST-PRESIDENT

Maria Luisa Tanzi

GENERAL SECRETARY

Maria Luisa Tanzi

TREASURER

Luigi Roncoroni

MEMBERS

Giorgio Zanzucchi

Giorgio Cocconi

Angelo Franzè

Enrico Cabassi

Patrizia Santi

INDEX

Volume 80 / Quaderno 2/2009

Speciale HIV - Parte I

Reviews

- 5 *Marco Borderi, Fabio Vescini*
Tossicità renale ed impatto osseo della terapia antiretrovirale nel paziente HIV+
- 11 *Paolo Maggi*
Valutazione cardiovascolare nel paziente HIV-positivo
- 17 *Paola Cinque*
Il sistema nervoso come organo bersaglio per HIV in epoca cART
- 25 *Fabrizio Starace, Manuela De Stefano*
Valutazione neuropsicologica del paziente con infezione da HIV

Tossicità renale ed impatto osseo della terapia antiretrovirale nel paziente HIV+

Marco Borderi¹, Fabio Vescini²

¹U.O. Malattie Infettive - Bologna; ²Centro per lo Studio delle Malattie Metaboliche dell'Osso - Gorizia

Riassunto. Sono sempre più frequenti, nelle persone con infezione da HIV in terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART), le segnalazioni di alterazioni a carico degli apparati renale e scheletrico. È oggi, perciò, necessario che ogni clinico attento assuma tutte le informazioni possibili atte ad indagare sempre meglio le correlazioni esistenti tra ogni singolo antiretrovirale e questi due apparati. Analizzando gli effetti degli antiretrovirali su apparato renale e sistema scheletrico, e tenendo in considerazione le strette correlazioni esistenti fra questi, si possono registrare in letteratura e cercare di spiegare una serie di problematiche che si osservano spesso in corso di terapia antiretrovirale, quali nefrolitiasi, ipofosfatemia, ipovitaminosi D, osteoporosi, osteomalacia. Oltre all'effetto diretto del virus e delle alterazioni a carico del sistema immunitario, anche gli antiretrovirali, a diverso titolo e in diversa misura, possono arrecare danno agli apparati renale e scheletrico. Possono provocare nefrolitiasi, gli NRTI possono inibire la DNA-polimerasi- γ mitocondriale, tenofovir può inibire il riassorbimento del fosforo a livello del tubulo renale prossimale o ridurre il GFR, gli inibitori della proteasi possono inibire l' α -1 idrossilasi renale, tutti possono contribuire a disregolare il sistema del TNF. È pertanto necessario oggi eseguire un controllo basale al paziente che preveda, oltre ai consueti parametri virologici e immunologici, anche esami e determinazioni volti allo studio dello stato degli apparati renale e scheletrico. L'interessamento di questi da parte degli antiretrovirali impone oggi al clinico un'attenzione sempre maggiore alla scelta del regime terapeutico ottimale, ed un monitoraggio sempre più stretto e mirato di ogni singolo paziente in terapia.

Parole chiave: Infezione da HIV, HAART, rene, osso, osteopenia, osteoporosi, tossicità

Con l'avvento della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART) e il progressivo e costante cambiamento epidemiologico dell'infezione da HIV nei paesi occidentali, si è reso progressivamente necessario e mandatorio da parte dei clinici integrare il consueto follow-up virologico e immunologico delle persone in terapia antiretrovirale con l'acquisizione e lo studio di elementi e informazioni ulteriori volti al monitoraggio di un numero sempre maggiore di altri organi e apparati. Specie in questi ultimi anni si sta tendendo sempre più verso un concetto quanto mai olistico e 'comprensivo' del paziente, inteso come una persona affetta da una patologia cronica sistemica

che deve essere trattata a lungo termine con una terapia polifarmacologica composta da molecole che possono dare ripercussioni su svariati apparati.

Fra questi, senza alcuna ombra di dubbio, il rene e il sistema scheletrico sono fra gli organi che necessitano di un'attenzione particolare, poiché sempre più spesso il clinico si trova ad affrontare domande quali: come monitorare correttamente questi apparati? Che cosa fare quando compaiono delle alterazioni, e come definirle? Qual è il ruolo diretto del virus e quale quello degli antiretrovirali? Quando intervenire sulla terapia in corso? Quando richiedere una consulenza specialistica? Quando impostare una terapia specifica?

Il rene

L'attenzione sul rene è progressivamente cresciuta in questi ultimi anni per una serie di fattori quali l'alta prevalenza di persone coinfecte con virus epatici B o C (ove l'impegno epatico impone il massimo rispetto dell'emuntorio renale, e quindi l'impiego di farmaci meno nefrotossici possibile) e l'aumento dei pazienti di età avanzata (ove già fisiologicamente si registra una riduzione inevitabile del filtrato glomerulare).

Va affermato sin da subito e con chiarezza che la patologia renale di gran lunga più frequente nel paziente con infezione da HIV è senza alcun dubbio la cosiddetta "nefropatia HIV-correlata" (HIVAN), riconducibile ad un danno diretto del virus, ma è altrettanto vero che anche alcuni antiretrovirali, se non saggiamente utilizzati, possono in diversa misura arrecare un danno al rene.

La nefrotossicità intrinseca di alcuni antiretrovirali, infatti, è nota già da tempo: indinavir, a titolo di esempio, ma anche atazanavir, efavirenz, od altri ancora, possono causare una litiasi nel tubulo renale distale, in virtù essenzialmente di alcune caratteristiche quali il legame proteico o la solubilità pH-dipendente del farmaco: infatti, sia la deplezione idrica sia l'alcalinizzazione delle urine sono note per favorire la cristallizzazione e la conseguente nefrolitiasi.

Per altri antiretrovirali, quali tenofovir, il discorso è invece diverso e riconducibile essenzialmente a due ordini di fattori, legati alla possibile inibizione del riassorbimento del fosforo nel tubulo prossimale renale o all'eventualità di una riduzione del filtrato glomerulare (GFR) (1).

Tenofovir è un inibitore nucleotidico della transcriptasi inversa correlato strutturalmente ad adefovir e cidofovir, noti già da tempo per essere associati in diversa misura alla sindrome di Fanconi (2). È descritto come tenofovir in alcuni soggetti possa causare una disfunzione a livello del tubulo prossimale renale e interferire in questo modo con l'assorbimento del fosforo, che per il 70% avviene comunemente proprio in questa sezione del tubulo. Va detto come questo fenomeno raramente porti alla sindrome di Fanconi (ipofosfatemia, acidosi, ipokaliemia, proteinuria, glicosuria normoglicemica), ma debba ugualmente esse-

re monitorato attentamente e regolarmente, in virtù del rischio potenziale di osteomalacia con conseguente aumento del rischio fratturativo, come più avanti verrà specificato (3-5). Occorre soprattutto che il clinico ponga attenzione alle possibili lievi ma persistenti alterazioni della fosfatemia e della fosfaturia, spesso completamente asintomatiche, che possono però ugualmente tradursi in un nocimento per il sistema scheletrico se protratte nel tempo e non monitorate adeguatamente.

In alcuni casi è stata notata un'associazione fra inibizione del riassorbimento del fosforo e livelli plasmatici di tenofovir elevati: il più delle volte il quadro laboratoristico si normalizza alla sospensione del farmaco, ma sono stati anche descritti casi in cui è residuo un danno.

Dai dati più recenti disponibili in letteratura, sappiamo che se non viene eseguito uno screening completo ed un attento follow-up del paziente, la possibilità di un danno tubulare in alcune casistiche può arrivare sino al 20% (6).

In uno studio di coorte su soggetti in terapia con regimi contenenti tenofovir e funzionalità renale nella norma al basale, l'incidenza di ipofosfatemia di grado 2 o 3 è risultata pari a 16,7 per 100 persona/anno, contro l'8 del gruppo di controllo senza tenofovir ($p=0,11$) (7).

Occorre ricordare, infine, che alcuni casi di sindrome di Fanconi possono non essere riconosciuti, poiché non sono accompagnati da rialzi della creatinina sierica, e che è sempre importantissimo ricercare l'eventuale presenza di proteinuria, vale a dire di quella condizione in cui l'urina contiene una quantità anormale di proteine (soprattutto albumina) a causa della fuga delle proteine nelle urine, solitamente nel caso di danno glomerulare; nel danno tubulare indotto da farmaci è possibile il verificarsi di proteinuria tubulare in cui l'albumina non sia la principale proteina urinaria (8-9).

Oltre al monitoraggio delle alterazioni tubulari, l'altro aspetto che merita attenzione è il controllo del GFR, poiché ogni sua riduzione correla ad una pari riduzione dell'attività dell' α -1-idrossilasi renale, enzima fondamentale del ciclo della vitamina D; l'ipovitaminosi D (già di per se molto frequente nella popolazione generale italiana e, ancor più, fra le persone con in-

fezione da HIV) può a sua volta interferire negativamente sul bilancio del fosforo.

Inoltre, l' α -1-idrossilasi renale è un enzima della famiglia del citocromo P450, per cui può venire inibito in quanto tale dalla maggior parte degli inibitori della proteasi (10).

Come ben noto, il monitoraggio del GFR non deve essere fatto dal semplice controllo dei valori della creatinina sierica, poiché la relazione fra questi due parametri non è affatto lineare, in quanto diverse persone con valori di creatinemia sierica nella norma presentano in realtà già una riduzione importante del GFR, ma andrà sempre valutato verificando la clearance della creatinina o mediante la raccolta delle urine nelle 24 ore o, più semplicemente, attraverso l'applicazione delle apposite formule internazionali quali la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) o la Cockcroft-Gault Equation (CG).

Le Linee Guida di terapia antiretrovirale, infatti, sottolineano l'importanza del monitoraggio periodico e costante della clearance della creatinina nei pazienti in terapia con regimi contenenti tenofovir, ma sono segnalati anche casi di alterazioni del tubulo prossimale in presenza di GFR normali (11).

Relativamente a tenofovir, già dal CROI 2006 è stata posta attenzione da parte dei clinici alla differenza esistente fra due gruppi principali di pazienti: quelli arruolati negli studi clinici, con una buona clearance della creatinina al basale, in cui l'incidenza di danno renale è obiettivamente modesta, e quelli arruolati negli studi retrospettivi, di coorte, osservazionali, ove l'incidenza è sensibilmente maggiore, spesso per via della presenza contemporanea di più concause (età più avanzata, etnia, uso di farmaci nefrotossici quali antinfiammatori non steroidei, amphotericina B, aminoglicosidi, acyclovir, trimethoprim-sulfametossazolo, foscarnet, indinavir, ACE-inibitori, mezzi di contrasto) (12-18).

In altri studi recenti, infine, sono stati riconosciuti come fattori di rischio per nefrotossicità nei pazienti che assumevano regimi contenenti tenofovir anche: comorbidità varie quali epatite o diabete, ipertensione, anamnesi di infezione opportunistica, uso concomitante o precedente di inibitori della proteasi, basso nadir di linfociti CD4+, alti livelli plasmatici di HIV-RNA (19-20).

Questo sottolinea l'importanza di effettuare un corretto screening a tutti i pazienti prima di iniziare o cambiare un regime antiretrovirale.

Inoltre, tutti questi aspetti sono doppiamente importanti non solo per la tutela dell'apparato renale per se, ma ancor più perché la patologia renale non può che ripercuotersi inevitabilmente sulla mineralizzazione del sistema scheletrico, per via degli stretti link esistenti tra questi due apparati.

L'osso

Fin dai primi anni '90 è stata descritta, nei pazienti con infezione da HIV, una patologia ossea, caratterizzata sia da una riduzione della densità minerale ossea (BMD), sia da alterazioni del turnover. L'eziopatogenesi della malattia è stata ascritta all'azione osteotossica del virus, grazie anche alla dimostrazione della sua capacità di infettare gli osteoblasti (21). In effetti, un'importante meta-analisi pubblicata nel 2006 ha mostrato che i pazienti sieropositivi hanno un aumento del rischio di sviluppo dell'osteoporosi superiore di 3,7 volte rispetto ai sieronegativi (22). Questo stesso lavoro, tuttavia, mette in evidenza che anche la terapia antiretrovirale ha un ruolo negativo sull'osso, e che esso eccede l'azione osteotossica dell'HIV.

Nel 1996 l'introduzione della HAART ha profondamente modificato l'evoluzione della storia naturale dell'infezione da HIV, con una considerevole riduzione della morbilità e della mortalità. Questo regime terapeutico comprende, tipicamente, l'associazione fra due inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (N(n)RTI) e un altro farmaco appartenente alla classe degli inibitori della proteasi (PI), ovvero a quella degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI).

I pazienti trattati con HAART, tuttavia, presentano, rispetto ai naïve, una maggiore prevalenza di osteopenia/osteoporosi, che è più evidente con l'uso di alcuni farmaci (22).

Per prima cosa, bisogna considerare il ruolo degli N(n)RTI, in quanto costituenti fondamentali del cosiddetto 'backbone' della HAART.

Gli NRTI sono stati i primi farmaci disponibili per la cura dell'infezione da HIV, ma con l'andare del

tempo essi hanno rivelato importanti effetti collaterali che originano dalla loro azione tossica a livello mitocondriale.

I mitocondri svolgono molte importanti funzioni, quali, ad esempio, la produzione di energia, la fosforilazione ossidativa, la regolazione della crescita cellulare e dell'apoptosi. Essi possiedono un DNA proprio, diverso dal DNA nucleare, detto appunto DNA mitocondriale (mtDNA), che ha una provenienza ereditaria materna. Il mtDNA svolge la propria replicazione mediante l'azione di un enzima, la DNA-polimerasi- γ , mentre, a livello nucleare, è attiva una DNA-polimerasi- α (23-24). Gli NRTI sono in grado di inibire l'azione delle DNA-polimerasi eucariotiche; studi *in vitro* hanno dimostrato che l'azione inibitoria massima si esercita sulla DNA polimerasi- γ e, con intensità decrescente, sulla DNA polimerasi- β , sulla DNA polimerasi- α ed, infine, sulla DNA polimerasi- ϵ (25). Tuttavia la potenza inibitoria degli NRTI varia a seconda del singolo farmaco, essendo più elevata per le cosiddette "D drugs" (zalcitabina, didanosina e stavudina) e più blanda per le "non-D drugs" (lamivudina, zidovudina e abacavir) (25).

Un discorso a parte merita tenofovir. Questo farmaco, un analogo nucleotidico, svolge un'azione inibitoria sulla DNA-polimerasi- γ veramente bassa; tuttavia esso può produrre un danno osseo attraverso meccanismi eziopatogenetici diversi, che comprendono la riduzione del GFR e la tossicità tubulare, in grado di indurre deplezione dei fosfati ed osteomalacia. Alcuni studi hanno in effetti dimostrato un'azione osteotossica del tenofovir ed un incremento del rischio fratturativo nei pazienti trattati con questo farmaco (26-28), mentre un importante lavoro, durato 7 anni, non è stato in grado di confermare questi rilievi (29).

Comunque, quale che sia il farmaco utilizzato, il blocco inibitorio degli NRTI causa una deplezione del mtDNA e, di conseguenza, un grave danno funzionale nel mitocondrio (30), che si estrinseca attraverso una ridotta incorporazione del piruvato nel ciclo di Krebs a favore di una sua conversione in acido lattico.

L'iperlattatemia ha un'incidenza del 15-20% per anno, nei pazienti in terapia con NRTI, mentre una vera e propria acidosi metabolica viene rilevata con una frequenza pari solamente allo 0,4% per anno di trattamento (31-32). Nel 2001 Carr e collaboratori hanno

dimostrato una correlazione fra l'uso di NRTI, la presenza di acidosi lattica e una diminuzione della densità minerale ossea, che risultava particolarmente ridotta nei pazienti trattati con l'associazione di stavudina e didanosina (33). Questo studio, pur presentando parecchi limiti metodologici, conferma la ben nota azione negativa esercitata dall'acidosi metabolica sull'osso.

Un eccessivo carico protonico, infatti, chiama l'osso a svolgere molteplici azioni che hanno, come scopo, quello di ridurre il carico acido (34). In condizioni di acidosi acuta, infatti, la parte più esterna dell'osso scambia ioni a carica positiva (sodio e potassio), ma anche valenze negative (carbonato e bifosfato) con i protoni, riducendo rapidamente l'acidità ambientale. In situazioni di acidosi cronica vengono attivati i meccanismi del rimodellamento osseo, con incremento dell'attività osteoclastica e inibizione di quella osteoblastica, al fine di mobilitare un numero considerevole di tamponi ossei, compreso il calcio; tale situazione produce una progressiva riduzione della densità minerale ossea e, in ultima analisi, potrebbe essere alla base del danno osseo indotto dagli NRTI.

Oltre agli N(n)RTI, anche i PI possono contribuire al danno osseo.

Già nel 2000, contemporaneamente all'introduzione in commercio dei PI, Tebas e collaboratori descrissero un'aumentata prevalenza di osteopenia nei pazienti trattati con questi farmaci, rispetto a quelli in terapia con NRTI e NNRTI (35). Brown e Qaqish hanno confermato questa ed altre osservazioni riportando, nei pazienti trattati con PI, un rischio di osteoporosi aumentato di 1,6 volte, rispetto a quelli che non assumono questi farmaci (22). Pare quindi assodato che i PI abbiano un effetto osteotossico, anche se parecchie perplessità sono state sollevate sulla reale portata di questa osservazione, che spesso è stata desunta da studi retrospettivi, con casistiche inadeguate, e si è rivelata spesso statisticamente significativa solo nelle analisi univariate, perdendo significatività nelle multivariate (36-37).

Ragionando in termini fisiopatologici, tuttavia, i PI sembrano avere realmente la potenzialità di indurre un danno osseo. Esistono evidenze *in vitro*, infatti, circa la loro capacità di inibire il differenziamento, in senso osteoblastico, delle cellule stromali, le quali, di conseguenza, vengono dirottate verso un destino cel-

lulare adipocitario: da ciò deriva una ridotta neo-deposizione di osso (38-39).

Anche il riassorbimento osseo osteoclasto-mediato riceve un'accelerazione da parte di questi farmaci. Alcuni lavori *in vitro* hanno dimostrato una marcata mobilitazione del calcio da colture ossee trattate con i PI (39), mentre altri hanno evidenziato sia un incremento delle citochine pro-osteoclastogenetiche, sia un'umentata attivazione del sistema RANKL-OPG-TRAIL, che è il regolatore del reclutamento, della differenziazione e dell'attivazione dei precursori osteoclastici (40-41).

Un'altra azione potenzialmente negativa dei PI è quella di inibire l'attività enzimatica dei citocromi P450. Il metabolismo della vitamina D, infatti, dipende sull'attività di due di questi enzimi: la 25(OH)- e la 1,25(OH)-idrossilasi, che attraverso la loro azione permettono, rispettivamente, la conversione epatica del colecalciferolo in 25(OH)-vitamina D e la produzione renale della 1,25(OH)₂-vitamina D, detta anche calcitriolo (10, 42-43). La carenza di questo importante ormone può causare la comparsa di osteomalacia, di osteoporosi o di un'associazione di entrambe le patologie (la cosiddetta osteoporomalacia).

Resta, però, il problema di dimostrare *in vivo* che queste azioni sono realmente in grado di indurre una perdita di massa ossea. In tutti gli studi pubblicati non è possibile identificare pazienti trattati esclusivamente con PI e quindi, i molti fattori confondenti (altri farmaci somministrati, differenze fra maschi e femmine, diverso peso corporeo, gravità dell'infezione, AIDS, ecc...) possono essere alla base della estrema variabilità dei risultati ottenuti nello studio della prevalenza di osteopenia e osteoporosi.

In conclusione, sono necessari studi ulteriori per meglio definire le varie componenti multifattoriali della patologia renale e ossea nelle persone con infezione da HIV, in virtù dell'alta prevalenza delle alterazioni a carico di questi due apparati, dei margini di intervento sulle concause note del quadro, e delle possibilità di diagnosi e di terapia che oggi abbiamo a disposizione, per scegliere il regime ottimale per ogni singolo paziente e per non farsi trovare impreparati nel prossimo futuro di fronte a questi nuovi importanti aspetti emergenti legati all'infezione da HIV e al suo trattamento.

Bibliografia

1. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (11): 1559-85.
2. Ortiz A, Justo P, Sanz A, et al. Tubular cell apoptosis and zidovudine-induced acute renal failure. *Antivir Ther* 2005; 10: 185-90.
3. Créput C, Gonzalez-Canali G, Hill G, Piketty C, Kazatchkine M, Nochy D. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir. *AIDS* 2003; 17: 935-7.
4. Barrios A, García-Benayas T, González-Lahoz J, Soriano V. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 960-3.
5. James CW, Steinhaus MC, Szabo S, Dressier RM. Tenofovir-related nephrotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 415-8.
6. Rodriguez Novoa S, Labarga P, Soriano V, et al. Predictors of Kidney Tubulopathy in HIV Patients Treated with Tenofovir: A Pharmacogenetic Study. *CROI 2009- oral 37*.
7. Buchacz K, Brooks JT, Tong T, et al. And the HIV Outpatient Study (HOPS). Investigators Evaluation of hypophosphataemia in tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-exposed and TDF-unexposed HIV-infected out-patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 2006; 7: 451-6.
8. Fux C, Opravil M, Cavassini M, et al. Tenofovir and PI Use Are Associated with an Increased Prevalence of Proximal Renal Tubular Dysfunction in the Swiss HIV Cohort Study. *CROI 2009: poster 743*.
9. Fine D, Smith K, Patel P, et al. Assessment of Renal Findings of Abacavir/Lamivudine Compared with Tenofovir/Emtricitabine in Combination with Once-daily Lopinavir/Ritonavir over 96 Weeks in the HEAT Study. *CROI 2009: poster 744*.
10. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheki KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003; 17 (4): 513-20.
11. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, et al. Kidney tubular abnormalities in HIV patients treated with tenofovir with normal glomerular function – results of a prospective study on 284 patients. *Glasgow HIV9 2009: poster 128*.
12. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1070-3.
13. Thompson M, Haubrich R, Margolis D, et al. Differences in Calculated Glomerular Filtration Rates in Efavirenz- or Tenofovir-treated Adults in ESS40006. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2006: Abstract 777.

14. Guest J, Rimland D, Patterson B, Desilva K. Tenofovir-induced Nephrotoxicity in the First Year of Therapy. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2006: Abstract 778.
15. Heffelfinger J, Hanson D, Voetsch A, McNaghten A, Sullivan P. Renal Impairment Associated with the Use of Tenofovir. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2006: Abstract 779.
16. Crane H, Harrington R, Van Rompaey S, Kitahata M. Didanosine and Lower Baseline Body Weight Are Associated with Declining Renal Function among Patients Receiving Tenofovir. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2006: Abstract 780.
17. Nelson M, Cooper D, Schooley R, et al. The Safety of Tenofovir DF for the Treatment of HIV Infection: The First 4 Years. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2006: Abstract 781.
18. Röling J, Schmid H, Fischereider M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and HAART-induced nephropathy. *CID* 2006; 42: 1488-95.
19. Castellano C, Williams W, Kepler TB, Kim S, Szczech L, Hicks C. Clinical predictors of Tenofovir-associated nephrotoxicity in HIV-1 infected patients. XVII IAC, Oral WEAB0104.
20. Calmy A, Norris R, Fux C, Vallier N, Samaras K, Hesse K. Osteopenia and Proximal Renal Tubular Disease are Independently Associated with TDF Therapy. XVII IAC, Poster THPE0193.
21. Mellert W, Kleinschmidt A, Schmidt J, et al. Infection of human fibroblasts and osteoblast-like cells with HIV-1. *AIDS* 1990; 4: 527-35.
22. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20 (17): 2165-74.
23. Martin JL, Brown CE, Matthews-Davis N, Reardon JE. Effects of antiviral nucleoside analogs on human DNA polymerases and mitochondrial DNA synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2743-9.
24. Johnson AA, Ray AS, Hanes JW, et al. Toxicity of nucleoside analogues and the human mitochondrial DNA polymerase. *J Biol Chem* 2001; 276: 40847-57.
25. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000; 22: 685-708.
26. Jones S, Restrepo D, Kasowitz A, et al. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly. *Osteoporos Int* 2008; 19: 913-8.
27. Calmy A, Norris R, Fux C, Vallier N, Samaras K, Hesse K. Osteopenia and proximal renal tubular disease are independently associated with tenofovir therapy. XVII IAS International Conference. Mexico City 2008 Abstract.
28. Guillemi S, Ng F, Zhang W, et al. Risk Factors for Reduced Bone Mineral Density In HIV-Infected Individuals In The Modern HAART Era. 15th CROI 2008 poster # 969.
29. Madruga JVR, Cassetti I, Suleiman J, et al. The Safety and Efficacy of Switching Stavudine to Tenofovir DF in Combination with Lamivudine and Efavirenz in HIV-1-Infected Patients: A Four-Year Follow-up. XVII IAC, Poster TUPE0054.
30. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med* 1995; 1: 417-22.
31. Moyle GJ, Datta D, Mandalia S, Morlese J, Asboe D, Gazzard BG. Hyperlactatemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors. *AIDS* 2002, 16: 1341-9.
32. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Inf Dis* 2001, 33: 1931-7.
33. Carr A, Miller J, John A. et al. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-anti-retroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 703-9.
34. Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13 (4): 423-36.
35. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy *AIDS* 2000; 14: F63-F67.
36. Nolan D, Upton R, McKinnon E, et al. Stable or increasing bone mineral density in HIV-infected patients treated with nelfinavir or indinavir. *AIDS* 2001; 15: 1275-80.
37. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors *AIDS* 2008, 22: 395-402.
38. Malizia AP, Cotter E, Chew N, Powderly WG, Doran PP. HIV protease inhibitors selectively induce gene expression alterations associated with reduced calcium deposition in primary human osteoblasts. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23 (2): 243-50.
39. Jain RG, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem* 2002; 277 (22): 19247-50.
40. Malizia AP, Vioreanu MH, Doran PP, Powderly WG. HIV1 protease inhibitors selectively induce inflammatory chemokine expression in primary human osteoblasts. *Antiviral Res* 2007; 74 (1): 72-6.
41. Gibellini D, Borderi M, De Crignis E, et al. RANKL/OPG/TRAIL plasma levels and bone mass loss evaluation in antiretroviral naive HIV-1-positive men. *J Med Virol* 2007; 79 (10): 1446-54.
42. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM, et al. Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450: high risk associated with ritonavir. *J Clin Pharmacol* 1998, 38: 106-11.
43. Dusso A, Vidal M, Powderly WG, Yarasheski KE, Tebas P. Protease inhibitors inhibit in vitro conversion of 25(OH)-vitamin D to 1,25 (OH)₂-vitamin D *Antiviral Therapy* 2000; 6: 10-8.

Indirizzo per la corrispondenza:
 Dr. Marco Borderi
 U.O. Malattie Infettive
 Bologna
 E-mail: marco.borderi@aosp.bo.it

Valutazione cardiovascolare nel paziente HIV-positivo

Paolo Maggi

Clinica delle Malattie Infettive, Università degli Studi di Bari

Riassunto. La problematica del rischio cardiovascolare nel paziente HIV-positivo sta diventando di sempre maggiore attualità, sebbene innumerevoli siano le controversie relative all'entità del fenomeno, alle sue cause e ai meccanismi di danno vascolare. Nel presente lavoro riportiamo una sintesi della nostra decennale esperienza di ricerca in questo campo, basata sullo studio morfologico delle pareti arteriose dei nostri pazienti con metodica eco color Doppler. Nei nostri primi studi emergeva già chiaro sia il ruolo diretto dell'infezione che di terapie basate sui PI sul danno arterioso. In una fase successiva le nostre indagini si sono rivolte allo studio della struttura delle lesioni arteriose ed alla forte componente infiammatoria che le caratterizzava. Gli ultimi studi da noi effettuati hanno messo in evidenza l'importanza del ruolo di fattori quali l'immunodeficit e l'immunoricostituzione sull'insorgenza delle lesioni arteriose precoci.

Parole chiave: HIV, aterosclerosi, eco color Doppler, rischio cardiovascolare

Il rischio cardiovascolare nei paziente HIV-positivi è una problematica emergente ma, per molti versi, ancora controversa. Infatti, pur essendo ormai imponente la letteratura su questo argomento, gli studi epidemiologici spesso ci forniscono risultati contraddittori. La stessa possibile correlazione di un maggior rischio cardiovascolare e dell'uso di terapie antiretrovirali basate sui PI o sull'uso di alcuni NRTI, come abacavir, presenta tuttora non pochi lati oscuri.

Lo studio PREVALEAT (PREmature VAScular LEsions and Antiretroviral Therapy) nasceva oltre dieci anni fa con l'intento di studiare la problematica cardiovascolare nel paziente HIV-positivo che, a quell'epoca iniziava ad emergere. Il principio-guida dello studio è molto semplice e si basa sull'idea che una valutazione diretta, di tipo morfologico, dello stato dei vasi arteriosi dei nostri pazienti, potesse aiutarci a comprendere meglio di ogni altra indagine la presenza di un eventuale stato di sofferenza vascolare e le caratteristiche della sua progressione.

Lo studio si avvale della metodica eco color Doppler, dei tronchi sovraortici. Questa indagine è universalmente considerata il *gold standard* nello studio

morfologico della parete arteriosa, soprattutto a livello delle arterie carotidi. Infatti, a fronte di una spesa molto contenuta, permette una diagnosi precisa in termini di attendibilità, specificità e accuratezza.

L'esame abbina la tecnica ecografia con l'esame Doppler che viene eseguito contestualmente. Come è noto, le indagini ultrasonografiche, sono pressoché innocue per il paziente e, dunque, possono essere ripetute frequentemente, consentendo un monitoraggio stretto dei pazienti a rischio ma anche, in termini scientifici, di seguire la storia naturale di un processo patologico.

La condizione dello strato mio-intimale arterioso è un dato di fondamentale importanza nella stratificazione del rischio di eventi cardiovascolari. Infatti, un valore di ispessimento dello strato mio-intimale anche minimo (superiore a 0,9 mm) è la spia di processi degenerativi della parete vasale, considerati fattore di rischio per l'insorgenza di ictus o infarto miocardico acuto. Le placche ateromasiche carotidiche (>1.2 mm) sono invece la manifestazione di un danno vascolare ormai conclamato e rappresentano un importante fattore di rischio per eventi trombo-embolici cerebrovascolari.

Utilizzando questa metodica, il processo di ispessimento patologico della parete arteriosa può essere seguito in tutto il decorso della sua storia naturale, dall'iniziale ispessimento mio-intimale, fino all'insorgenza della placca.

La diagnostica ultrasonografica con eco color Doppler può tuttavia fornire dati preziosi solo se affidata a mani esperte. I vasi carotidei devono essere infatti scandagliati accuratamente sia in asse lungo che in asse corto ed ogni lesione individuata va studiata con attenzione per evitare sovrastime o sottostime del danno. Le carotidi extracraniche sono vasi ideali da studiare, perché facilmente esplorabili con questa tecnica. Poiché inoltre i danni dello strato mio-intimale delle arterie sono quasi sempre sistemici, le condizioni delle carotidi sono lo specchio dello stato di salute o di malattia di tutto l'albero arterioso di un organismo, soprattutto delle arterie coronarie che condividono con le carotidi la caratteristica anatomica di essere arterie di tipo parenchimatico.

Un altro aspetto che fa di questa tecnica, come si diceva, un *gold standard* è che, certamente, rispetto ad altre metodiche come l'arteriografia, l'angio-TAC e l'angio-RMN è meno invasivo, molto meno costoso e non richiede la somministrazione del mezzo di contrasto. Il paziente non richiede alcuna preparazione specifica: è sveglio, collaborante, non deve rimanere a digiuno e può fare l'indagine in qualsiasi momento del giorno.

Lo studio ultrasonografico delle arterie rende possibile una valutazione completa della morfologia dei vari strati della parete vasale anche a forte ingrandimento. I vasi possono essere esplorati sia sul piano longitudinale che trasversale.

A completamento delle immagini ecografiche della parete che la macchina ci fornisce (diciamo il "contenitore"), possiamo analizzare visivamente il flusso ematico (cioè il "contenuto" del vaso) che viene registrato e codificato come colore che riempie il lume. Questo ci aiuta ad evidenziare, con visualizzazione indiretta, eventuali formazioni ipoecogene che possono esserci sfuggite all'esame ecografico, perché la loro ecogenicità è molto vicina a quella del sangue e, quindi, non sono distinguibili da esso.

Un'ulteriore risorsa di questa diagnostica è data dalla possibilità di studiare il flusso ematico, non solo

come segnale Doppler, ma anche con la metodica *power*. In questo caso lo strumento codifica in colore il segnale derivato dalla densità delle cellule in movimento. Esso permette di visualizzare segmenti stenotici subocclusivi, all'interno dei quali il flusso registrato è veramente molto scarso e a bassissima velocità, per cui non può essere rilevato in maniera attendibile dalla sonda Doppler.

L'indagine eco color Doppler infine consente inoltre di valutare l'emodinamica dei vasi studiati (l'indice di pulsazione, l'indice di resistenza, la velocità del flusso minima, media e massima).

Lo studio PREVALEAT è iniziato nel 1999 e, periodicamente, ha pubblicato i suoi risultati (1-5). Uno degli ultimi lavori di stampo epidemiologico (4), ha presentato una casistica di 293 pazienti al loro primo regime terapeutico da almeno 12 mesi. Essi mostrano una differenza altamente significativa tra la percentuale di lesioni in pazienti in terapia con inibitori delle proteasi (52.5%) e pazienti in terapia con non nucleosidici (15.2%). Nel gruppo-controllo di pazienti naive, o trattati con terapie sub-ottimali a base di due nucleosidici, la percentuale di lesioni riscontrate (14.3%) non era statisticamente differente da quella dei pazienti trattati con non nucleosidici. In realtà i dati di questo studio vanno attentamente interpretati, anche perché alla luce dell'analisi statistica emergono una serie di indizi che suggeriscono una genesi del danno più complessa rispetto a quella legata alla semplice attività dei farmaci, quantunque mediata dal dismetabolismo. Infatti, applicando il modello di regressione logistica, tra i fattori di rischio indipendenti nell'infezione da HIV, l'età è apparsa come la variabile maggiormente correlata con il rischio di lesioni vascolari, dopo l'uso dei PI, con un aumento di OR di 1.09 per ogni anno. Ciò significa che i pazienti di 50 anni hanno un rischio tre volte maggiore di sviluppare patologie vascolari rispetto ai pazienti di 40 anni. È interessante anche il fatto che il valore della conta dei linfociti CD4+ sembra avere un ruolo nel danno vascolare, con un rischio più alto per i pazienti con valori tra 200 e 500 cell/ μ l (O.R.: 2.45 I.C. 1.23-4.89).

Considerando le placche ateromasiche come una variabile dipendente nel modello di regressione logistica, ancora una volta la terapia con PI si è confermata come il principale fattore di rischio, seguita dall'età.

Ma anche in questo modello statistico sono emersi aspetti degni di nota: per esempio, tra i pazienti con placca è emerso il ruolo dello stadio CDC. Infatti i pazienti del gruppo B sembrano avere un aumentato rischio di sviluppare placche ateromasiche rispetto ai pazienti dei gruppi A e C. (O.R.:2.45 CI:0.93-6.46). L'ipertrigliceridemia, pur essendo correlata alla presenza del danno vascolare, non sembra comunque avere un ruolo diretto nella genesi delle lesioni, perché statisticamente strettamente correlata con le terapie basate su PI (χ^2 Mantel-Haenszel $p=0.228$).

Ulteriori indizi ci sono giunti dai primi interventi di chirurgia vascolare su pazienti con placche carotidee stenose per più del 70% del lume vasale. In uno studio da noi pubblicato nel 2005 (5), in cui abbiamo descritto l'intervento di resezione e reimpianto di un tratto di carotide interna in due pazienti HIV-positivi con elevato grado di stenosi, abbiamo osservato l'inaspettato pattern istologico delle due "placche" asportate, che sono apparse essere, in realtà, lesioni infiammatorie con ricca componente linfocitaria e senza le caratteristiche tipiche dell'ateromasia. In entrambi i casi l'istologia evidenzia lesioni intimali con frammentazione della lamina elastica interna, atrofia e frammentazione delle fibre elastiche della media con fibrosi e tessuto cicatriziale, fibrosi dell'avventizia, diffuso infiltrato infiammatorio con linfomonociti e plasmacellule lungo tutto lo spessore della parete vasale e attorno ai *vasa vasorum*.

Indubbiamente queste lesioni, che sembrerebbero avere molto più le caratteristiche dell'arterite, che quelle dell'aterosclerosi tradizionale, getta nuova luce sulla patogenesi del danno e anche sulle possibilità di intervento.

Il rilievo istologico di lesioni più simili a quelle arteritiche che ateromasiche, ci ha indotto ad iniziare una serie di valutazioni sulle caratteristiche ultrasonografiche delle placche dei nostri pazienti. Infatti, descrittivamente, esse presentavano caratteristiche nettamente diverse da quelle delle classiche lesioni ateromasiche, ma era necessario rendere oggettive e statisticamente analizzabili le differenze che notavamo all'esame ecografico delle placche dei nostri pazienti. Pertanto, abbiamo selezionato un sottogruppo di pazienti dello studio PREVALEAT in cui avevamo previamente diagnosticato placche carotidee. Le lesioni so-

no state classificate usando uno score alfanumerico da noi messo a punto (ELC). In breve, abbiamo esaminato le seguenti caratteristiche ultrasonografiche: ecogenicità delle lesioni rispetto alla parete del vaso, presenza di coni d'ombra nella lesione, caratteristiche della porzione parietale ed endoluminale (se omogenea o disomogenea), profilo della superficie endoluminale e presenza o assenza di un piano di clivaggio tra l'intima-media e gli strati sottostanti. I risultati ottenuti nei pazienti HIV-positivi sono stati poi confrontati con il dato storico relativo a pazienti HIV-negativi, affetti da aterosclerosi o arteriti, che sono stati sottoposti a intervento chirurgico, dopo monitoraggio ecografico, seguiti presso la Cattedra di Chirurgia Vascolare della nostra Università. Le diagnosi di aterosclerosi ed arteriti nei pazienti HIV-negativi era stata confermata con l'indagine istologica post-chirurgica arteriosa.

Un totale di 61 pazienti del gruppo PREVALEAT erano eligibili per lo studio. I gruppi-controllo erano costituiti da 37 pazienti ateromasici e 10 pazienti con arterite. Nei pazienti HIV le lesioni erano significativamente iso-ipoecogene ($p=0.001$), omogenee tanto nel versante parietale ($p=0.001$) che endoluminale ($p=0.001$) e presentavano una superficie liscia o, al massimo, leggermente irregolare, mentre le lesioni nei pazienti ateromasici apparivano significativamente iso-iperecogene (0.01) o iperecogene con presenza di coni d'ombra ($p=0.001$), irregolari sia nel versante parietale che endoluminale e avevano una superficie irregolare ($p=0.001$) e frequentemente ulcerata ($p=0.025$) con piano di clivaggio ($p=0.001$). Peraltro, confrontando le lesioni dei pazienti HIV-1 con quelle dei pazienti affetti da arterite, non si evidenziavano differenze statisticamente significative. Infine, confrontando le caratteristiche delle lesioni all'interno del gruppo di pazienti HIV-1 abbiamo osservato che non esistevano differenze statisticamente significative tra i pazienti in regimi di trattamento basati su PI e quelli in terapia con regimi alternativi o naïve alla terapia antiretrovirale. I risultati di questo studio ultrasonografico delle placche carotidee (6) sono stati recentemente da noi confermati su una casistica più ampia costituita da 110 pazienti HIV-positivi e 91 HIV-negativi, di cui 61 aterosclerotici e 30 arteritici (7).

Le diverse caratteristiche delle immagini ultrasonografiche sono evidentemente dovute alle differenze

strutturali delle lesioni. Il maggior grado di ecogenicità osservato nelle placche aterosclerotiche classiche è proporzionale al contenuto in fibre e i coni d'ombra sono dovuti alla presenza di calcificazioni. Per converso, nei pazienti HIV-positivi e in quelli con arteriti abbiamo visto lesioni generalmente iso-/ipoecogene, senza coni d'ombra. Questo implica la presenza di un contenuto riccamente cellulare. Lo stesso aspetto omogeneo delle lesioni negli HIV-positivi e nelle arteriti contrasta con il tipico aspetto non-omogeneo delle placche ateromasiche, composte di tessuto molto più eterogeneo, cellulare e acellulare con materiale lipidico e fibroso.

D'altro canto, la placca ateromasica è un fenomeno che coinvolge solo l'endotelio e la porzione luminale dell'intima, e questo rende conto della tipica presenza di un piano di clivaggio tra la lesione e i tessuti sottostanti. Invece, negli HIV-positivi e nei pazienti con arteriti il piano di clivaggio è generalmente assente e ciò indica che la lesione è omogenea e coinvolge a tutto spessore la parete del vaso. Un fattore molto importante è l'aspetto friabile, irregolare e frequentemente ulcerato all'indagine ecografica, e queste caratteristiche sono alla base del rischio di distacco di emboli dalla placca. Al contrario, la superficie liscia delle lesioni negli HIV-positivi e nelle arteriti e l'assenza di ulcerazioni suggeriscono un basso potenziale per il distacco di emboli.

In conclusione, i nostri studi hanno posto in evidenza una sostanziale differenza tra la struttura ultrasonografica delle lesioni epiaortiche nei pazienti HIV-positivi e quella delle placche aterosclerotiche e, confermando la nostra precedente esperienza chirurgica, ne hanno evidenziato la sostanziale somiglianza con le lesioni artritiche. Questo potrebbe portare sostanziali ricadute in termini di patogenesi, storia naturale terapia e prevenzione di tali lesioni.

In un articolo pubblicato nel 2006 (8) abbiamo tentato di combinare insieme i pezzi di quello che sembrava a tutta prima un complesso *puzzle*, e provammo a generare un'ipotesi unitaria sul danno endoteliale nel paziente HIV-positivo. In realtà noi siamo spesso schiavi delle terminologie che utilizziamo. In particolare, tutt'ora identifichiamo con il termine "aterosclerosi" quel complesso concatenamento di eventi che, nei decenni determina la formazione della placca

ateromasica, fattore causale della malattia cardiovascolare e cerebrovascolare. Il termine "aterosclerosi", seguendo una terminologia medica ottocentesca, utilizza il suffisso "osi" che indica la presenza di una patologia degenerativa e che, in genere, si contrappone alle patologie con suffisso "ite" che indicano invece eventi infiammatori. Tuttavia, a dispetto del suo suffisso in "osi", le attuali conoscenze sul processo aterosclerotico ci indicano che si tratta di un processo dominato da eventi infiammatori, dalle sue primissime fasi fino alla formazione della placca instabile e alla sua embolizzazione. Se questo è vero, dovremmo attenderci che i nostri pazienti possano manifestare eventi infiammatori a livello dell'endotelio arterioso ancor più importanti rispetto a quelli riscontrati nella popolazione libera. Alla luce di questa considerazione e dei nostri dati, ipotizzammo che le lesioni arteriose nei pazienti HIV-positivi potrebbero svilupparsi in due tappe successive: la prima caratterizzata da una infiammazione particolarmente florida, come abbiamo documentato con i nostri dati istologici ed ultrasonografici, dovuta, almeno ipoteticamente all'azione dell'infezione diretta di HIV, da eventi immunorcostitutivi, eventualmente da effetti di alcuni farmaci virus; e la successiva, caratterizzata da lesioni tipiche del classico processo aterosclerotico, dovuta all'insorgenza delle alterazioni dismetaboliche dovute essenzialmente alla terapia antiretrovirale.

Negli ultimi due anni, i nostri studi si sono concentrati sull'ipotesi del danno infiammatorio arterioso nei pazienti HIV-positivi. Pertanto abbiamo preso in esame due ipotetici meccanismi causali caratteristici di questi pazienti: 1) l'azione diretta del virus e 2) gli eventi immunorcostitutivi.

I dati dello studio DAD, ma anche quelli emersi da studi di interruzione strutturata della terapia antiretrovirale hanno mostrato una maggior incidenza di infarti del miocardio in pazienti con basso numero di CD4+. E questo avvalorava l'ipotesi di un effetto diretto del virus sul rischio cardiovascolare. Ma cosa avviene a livello della parete arteriosa di questi pazienti? Per documentarlo abbiamo recentemente condotto uno studio (9) su 172 pazienti HIV-positivi naive alla terapia antiretrovirale. I pazienti, oltre ad essere stati sottoposti ad eco color Doppler dei vasi sovra aortici, sono stati valutati per i fattori di rischio tradizionali, per i

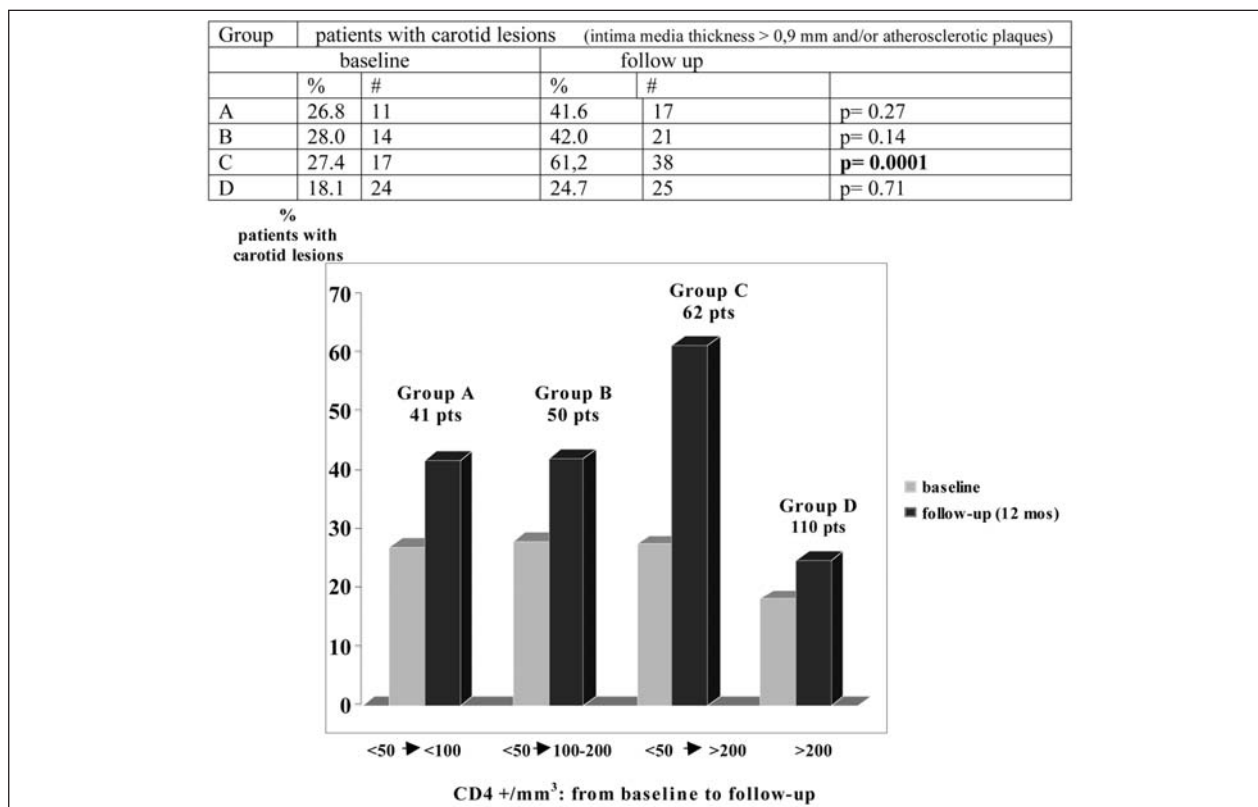


Figura 1. Distribuzione delle lesioni carotidee subcliniche al baseline e al follow-up con l'analisi statistica (10)

parametri immuno-virologici ed è stato calcolato il loro Framingham risk score (FRS). 36 pazienti sono risultati portatori di lesioni aterosclerotiche subcliniche all'indagine ultrasonografica. La presenza di lesioni era significativamente correlate al sesso maschile ($p=0.0047$), all'età (0.003), alla vita sedentaria (0.05), alla gravità della malattia intesa come gruppo C della classificazione CDC o $CD4+ < 150$ cellule/ mm^3 e $VL > 100.000$ copie/ml (0.04). Tuttavia l'associazione statisticamente più significativa era con il FRS stimato (< 0.0001). Questi dati rafforzano l'ipotesi che l'infezione da HIV di per sé è un fattore di rischio per la malattia aterosclerotica, pur con un ruolo forte giocato dai fattori di rischio tradizionali, stimabili con il calcolo del FRS.

Infine il ruolo dell'immunoricostruzione è stato oggetto di una nostra presentazione al CROI 2009 (10). In questo studio abbiamo valutato 263 pazienti che iniziavano una terapia antiretrovirale al baseline e dopo 12 mesi. Al 12° mese di trattamento i pazienti che

avevano presentato < 50 $CD4+$ al baseline sono stati divisi in tre gruppi basati sul livello di $CD4+$ raggiunto al follow-up: A) pazienti con < 100 $CD4+$ (# 41); B) pazienti con 100–200 $CD4+$ (# 50) e C) pazienti con > 200 $CD4+$ (# 62). Un quarto gruppo era composto da 110 pazienti che avevano iniziato la terapia con > 200 $CD4+$ ed erano rimasti, al follow-up con valori superiori a questo (gruppo D). Tutti i pazienti erano trattati con regimi basati su PI, mentre i farmaci di backbone erano bilanciati fra i gruppi. Come osserviamo nella figura 1, i pazienti del gruppo C erano quelli che mostravano un incremento significativo delle lesioni aterosclerotiche al follow-up. Confrontando poi i pazienti con < 50 cellule al baseline (A+B+C) con i pazienti del gruppo D, i primi mostravano un incremento significativo di lesioni rispetto ai secondi ($p=0.00001$). In sintesi, i pazienti che iniziano la terapia con un grado più elevato di immunodeficit tendono a sviluppare più facilmente lesioni aterosclerotiche subcliniche rispetto a chi inizia la terapia in condizioni immuni relativamen-

te migliori. Inoltre una più brusca immunoricostruzione sembra predisporre alla comparsa delle stesse lesioni. I nostri dati rafforzano l'ipotesi che gli eventi infiammatori che caratterizzano tanto l'immunodeficit che l'immunoricostruzione giochino un ruolo nel danno endoteliale nei pazienti HIV-positivi.

Bibliografia

1. Maggi P, Fiorentino G, Saracino A, et al. Precocious lesions of the carotid vessels in HIV-1 patients treated with protease inhibitors. *Antiviral Therapy* 1999; 4 (supplement 2): 54-5.
2. Maggi P, Serio G, Epifani G, et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000; 14: 123-8.
3. Maggi P, Fiorentino G, Epifani G, et al. Premature vascular lesions in HIV-1-infected patients: a clockwork bomb that will explode? *AIDS* 2002; 16: 947-8.
4. Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A on behalf of the PREVALEAT group. Colour-doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS* 2004; 18: 1023-8.
5. Regina G, Impedovo G, Angiletta D, et al. Surgical experience with carotid stenosis in young HIV-1 positive patients under antiretroviral therapy: an emergine problem? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 167-70.
6. Maggi P, Perilli F, Lillo A, et al. An ultrasound-based comparative study on carotid plaques in HIV-positive patients vs atherosclerotic and arteritis patients: atherosclerotic or inflammatory lesions? *Coronary Artery Diseases* 2007; 18 (1): 23-9.
7. Maggi P, Perilli F, Lillo A, Volpe A, Pastore G, Regina G. B-mode ultrasound study of carotid plaques in HIV-positive patients for detection of inflammatory endothelial lesions. *Current HIV Research* (in press).
8. Maggi P, Maserati R, Antonelli G. Atherosclerosis in HIV patients: a new face for an old disease? *AIDS Reviews* 2006; 8: 204-9.
9. Gadaleta A, Quirino T, Ricci E, et al. Cardiovascular risk assessment in antiretroviral-naive patients. IV workshop nazionale sulle reazioni avverse da farmaci antiretrovirali. Milano 22-23/1/09. Abstract O05
10. Maggi P, Perilli F, Lillo A, et al. The role of immune reconstitution in the onset of subclinical atheromasic lesions. XVI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) Montreal 8-11/2/ 2009. Abstract 727.

Indirizzo per per la corrispondenza:
 Dr. Paolo Maggi
 Clinica delle Malattie Infettive
 Università degli Studi - Policlinico
 P.zza Giulio Cesare, 11 - 70125 Bari
 E-mail: p_maggi@yahoo.com

Il sistema nervoso centrale come organo bersaglio per HIV in epoca cART

Paola Cinque

Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Riassunto. Il sistema nervoso centrale (SNC) rappresenta sia un importante organo bersaglio che un reservoir per l'infezione da HIV. In epoca pre-cART (*combined antiretroviral treatment*) l'infezione del SNC causava, soprattutto in pazienti in stadio avanzato di malattia, la demenza HIV-correlata (HIV-D) e problemi neurocognitivi di entità variabile. L'incidenza di HIV-D si è ridotta significativamente dopo l'introduzione di cART, in associazione ad una soppressione della replicazione virale nel liquor cerebrospinale nella maggior parte dei pazienti. Tuttavia, studi recenti in pazienti trattati hanno mostrato, da una parte, la presenza di replicazione virale e immunoattivazione nel liquor, seppur a bassi livelli, in un'elevata proporzione di casi e, dall'altra, un'elevata frequenza di disordini neurocognitivi. Ciò potrebbe riflettere la persistenza di un'infezione produttiva, seppur a basso livello, nel SNC e, di conseguenza, richiedere l'utilizzo di farmaci antiretrovirali che abbiano i requisiti di penetrare attraverso le barriere cerebrali e di inibire in modo efficace la replicazione virale nelle cellule bersaglio di HIV nel SNC.

Parole chiave: Sistema nervoso centrale, liquor cerebrospinale, disturbi neurocognitivi, demenza HIV-correlata

1. La storia naturale dell'infezione da HIV del SNC

HIV raggiunge il SNC nelle fasi precoci dell'infezione da HIV. Già durante l'infezione primaria è infatti documentata la presenza del virus nel liquor e, non infrequentemente, vengono osservate in questa fase sindromi neurologiche come meningiti asettiche o meningoencefaliti (1). Inoltre, la presenza del virus è stata documentata nel tessuto cerebrale già dopo pochi giorni dalla trasmissione dell'infezione (2). Durante la fase cronica, HIV persiste nel SNC senza tuttavia causare danni a livello neuropatologico o sintomatologia clinica. Il DNA provirale è infatti dimostrabile in questa fase nel SNC di pazienti con infezione da HIV deceduti per motivi non AIDS-correlati durante le fasi asintomatiche di malattia (3).

È durante le fasi più avanzate dell'infezione, ed in particolare nei pazienti con meno di 200 CD4/ μ L, che HIV può causare danno tissutale e sintomi neurologi-

ci. A livello tissutale, si riconoscono l'encefalite micro-nodulare, caratterizzata dalla presenza di noduli microgliali, e la leucoencefalopatia da HIV (4). Clinicamente, i sintomi associati all'infezione del SNC sono inizialmente e prevalentemente di tipo cognitivo, e tendono a progredire nel tempo fino ad una forma di demenza, la cosiddetta demenza HIV-correlata (HIV-D), o AIDS dementia complex (ADC), caratterizzata dalla presenza di gravi disturbi cognitivi, motori e/o del comportamento (5).

I meccanismi che portano al danno tissutale e a demenza sono complessi e non ancora completamente chiariti. È noto che HIV dà luogo, nei macrofagi, ad un'infezione cronica produttiva. In seguito all'infezione, i macrofagi divengono attivati e producono una varietà di fattori solubili, come citochine, chemochine e molecole neurotossiche. La liberazione di questi fattori porta a danno neuronale, direttamente o indirettamente, mediante l'attivazione di altre cellule del SNC,

come gli astrociti. Il rilascio di citochine e chemochine contribuisce a perpetuare l'infiammazione richiamando cellule infiammatorie al sito di infezione. Fattori neurotossici di origine cellulare, così come possibilmente anche alcune proteine virali (per esempio *tat*, o gp120) sembrano essere determinanti nel mediare il danno a carico dei neuroni, che non sono infettati da HIV. La disfunzione e, infine, la morte neuronale, costituiscono il substrato biologico dei disordini cognitivi e della demenza HIV-associata (6).

La comprensione della storia naturale dell'infezione da HIV del SNC e dei meccanismi patogenetici sottostanti si è avvalso dello studio di marcatori biologici, principalmente liquorali, come i marcatori virologici (HIV-1 RNA), di immunoattivazione (neopterina, beta-2 microglobulina, monocyte chemoattractant protein-1/MCP-1 e altre chemochine) e di danno neuronale (catena leggera del neurofilamento/NFL). Così in pazienti con HIV-D vi sono livelli elevati di tutti i marcatori, mentre nelle fasi asintomatiche si possono osservare concentrazioni elevate di HIV-1 RNA, ma in genere solo moderatamente aumentate dei marcatori di immunoattivazione e basse o non determinabili di NFL (7-11). Queste osservazioni hanno contribuito a disegnare un modello patogenetico secondo il quale, durante le fasi sintomatiche di infezione del SNC, la replicazione a livello intratecale è verosimilmente sostenuta dai macrofagi del SNC, mentre, nelle fasi asintomatiche, questa sarebbe principalmente a carico dei linfociti circolanti tra periferia e compartimento intratecale, responsabili comunque di un certo grado di immunoattivazione locale, ma non di danno neuronale (12).

2. L'infezione da HIV del SNC in epoca cART: gli effetti a breve-medio termine

È noto come l'introduzione della cART abbia causato una riduzione drammatica delle patologie HIV-correlate, tra cui la HIV-D. Nello studio EuroSIDA sulle modificazioni dell'incidenza delle patologie del SNC, che ha analizzato oltre 9000 pazienti nel periodo 1994-2002, la riduzione di incidenza annuale per HIV-D, pari al 45%, è risultata essere significativamente più rilevante che nelle infezioni opportunistiche

che del SNC, pari al 37% (13). Questa osservazione suggerisce un duplice effetto della cART nell'inibizione della replicazione virale, sia a livello sistemico, impedendo il passaggio di virus dalla periferia al SNC, che a livello centrale, impedendone la replicazione nei macrofagi.

Nei pazienti che iniziano cART si osserva in genere una riduzione dei livelli di HIV-1 RNA nel liquor, fino alla negativizzazione nella maggior parte dei casi (14), e dei livelli dei marcatori di immunoattivazione. In pazienti con HIV-D o disordini neurocognitivi minori, queste modificazioni si accompagnano solitamente ad un recupero cognitivo funzionale, in parallelo ad una risposta viro-immunologica all'infezione sistemica da HIV (11). Nei pazienti con HIV-D, o con infezione da HIV in stadio avanzato, inoltre, si osserva spesso una riduzione dei livelli di HIV-1 RNA liquorale più lenta rispetto a quanto osservato nel plasma, diversamente da quanto osservato in pazienti asintomatici, in cui la replicazione virale si riduce parallelamente nei due compartimenti, sistemico e liquorale (15). È verosimile che la risposta "dissociata" sia la conseguenza dell'origine macrofagica del virus presente a livello liquorale, poiché i macrofagi sostengono la replicazione virale e rispondono alla terapia antiretrovirale con una cinetica diversa rispetto ai linfociti periferici (12).

3. L'infezione da HIV del SNC in epoca cART: effetti a lungo termine

Nonostante gli effetti positivi di cART nel breve termine, i primi anni di terapia antiretrovirale sono stati accompagnati dalla preoccupazione che la soppressione della replicazione a livello intratecale potesse non permanere nel lungo periodo. Questa preoccupazione era giustificata dal fatto che diversi farmaci antiretrovirali non sono teoricamente in grado di raggiungere concentrazioni terapeutiche nel SNC e quindi di inibire sufficientemente la replicazione di HIV a questo livello. Questo potrebbe favorire la selezione di ceppi virali resistenti a livello locale e la loro conseguente diffusione a livello sistemico. Nonostante l'evidenza di una lenta risposta virologica a livello liquorale nei primi mesi di terapia, si è invece osservato, nel

tempo, che la risposta veniva mantenuta a lungo nella maggior parte dei pazienti, spesso anche a fronte di una ripresa della replicazione periferica (16).

Tuttavia, alcuni recenti studi che hanno valutato l'andamento nel tempo sia dei marcatori liquorali che della funzione cognitiva in pazienti trattati per diversi anni, spesso con viremia soppressa, suggeriscono come il SNC ancora rappresenti un'organo sensibile agli effetti di HIV e delle sue complicanze.

Studi liquorali

Negli ultimi anni sono state messe a punto metodiche ultrasensibili per la rilevazione di bassi livelli di HIV-1 RNA, al di sotto dei limiti di sensibilità delle metodiche convenzionali, in grado di stimare la cosiddetta viremia residua. Queste metodiche sono state anche applicate all'analisi del liquor; gli studi effettuati, tuttavia, non hanno mostrato risultati pienamente concordanti. Uno studio iniziale, condotto in 13 pazienti trattati con cART per diversi anni e in soppressione virologica, non mostrava evidenza di replicazione residua (tra 20 e 2 copie/mL) in alcun paziente. Questo dato contrastava con quello ottenuto su plasma, in cui vi era evidenza di replicazione virale tra le 2.3 e le 8.2 copie/mL in 5 pazienti (17). Un secondo studio, più recente, condotto in 300 pazienti con livelli liquorali di HIV-1 RNA inferiori a 50 copie/mL, mostrava invece la presenza di replicazione residua nel 41% dei casi, mediante l'utilizzo di una metodica con un limite di sensibilità di 2 copie/mL. Lo stesso studio mostrava, inoltre, che la presenza di >2 copie/mL nel liquor, ma <2 copie/mL nel plasma (24% dei casi esaminati), era più frequentemente associata alla presenza di disordini neurocognitivi (18). Quest'ultima osservazione è compatibile con la presenza di replicazione virale a basso livello nel SNC, dissociata dalla replicazione a livello sistemico e con l'ipotesi che questa situazione possa portare, nel tempo, a danno neuronale e conseguente disfunzione neurologica.

In linea con questa ipotesi, altre osservazioni suggeriscono la presenza di un'infezione cronica da HIV del SNC in pazienti trattati con replicazione virale soppressa. Sempre a livello liquorale, le concentrazioni di alcuni marcatori di immunoattivazione, come la neopterinina o la produzione intratecale di immunoglo-

buline, seppur ridotti rispetto a quanto osservato in pazienti non trattati, sono risultati alterati in una proporzione significativa di casi studiati (19).

Studi sulla funzione cognitiva

La presenza e la gravità dei disordini cognitivi associati all'infezione da HIV sono indagabili mediante l'uso di test neuropsicologici, che valutano la funzionalità di diversi domini cognitivi specificamente alterati dall'infezione da HIV, quali per esempio l'attenzione, la memoria, l'apprendimento, il linguaggio, la velocità di reazione. Vi sono diverse batterie di test utilizzati nella pratica clinica per studiare pazienti con infezione da HIV, da più semplici, che richiedono un tempo di esecuzione di 20-30 minuti, a più complessi, che indagano più domini, e utilizzano più di un test per ogni dominio, richiedendo tempi di somministrazione più lunghi (20, 21).

Recentemente, è stata proposta una nuova classificazione dei disordini cognitivi HIV-correlati (HIV-associated neurocognitive disorders, HAND)(22). Questa classificazione tiene conto della necessità, da una parte, di classificare per gravità i disturbi neurocognitivi utilizzando criteri oggettivi, e, dall'altra, di abbassare la soglia di definizione di questi disturbi per una loro precoce identificazione. Sono state quindi proposte tre nuove categorie: la demenza HIV-correlata (*HIV-associated dementia, HIV*), i disordini cognitivi lievi (*mild cognitive impairment, MCI*) e i disordini cognitivi asintomatici (*asymptomatic neurocognitive impairment, ANI*), questi ultimi caratterizzati dalla presenza di alterazioni ai test neurocognitivi, ma senza compromissione delle attività quotidiane (22).

Sia utilizzando la terminologia classica, che questi più recenti criteri di classificazione, disturbi cognitivi di gravità lieve, moderata o grave sono stati riportati, negli ultimi anni, in percentuali variabili dal 25% a oltre il 50% dei casi, con una variabilità versimilmente attribuibile a differenze metodologiche tra i diversi studi (20, 21, 23-26).

Quali sono le basi biologiche di queste alterazioni funzionali in pazienti che apparentemente mostrano una risposta ottimale alla terapia? Come già ipotizzato, è possibile che, anche in pazienti con viremia liquorale soppressa, vi sia una persistente replicazione

virale che, associata a un persistente basso livello di immunoattivazione possa condurre, nel tempo, ad alterazioni della funzione neuronale. È anche possibile, tuttavia, che l'attivazione intratecale sia anche una conseguenza dell'immunoattivazione sistemica. In alternativa, è ipotizzabile che l'alterazione funzionale sia la conseguenza a lungo termine di un danno stabilito precedentemente, per esempio durante fasi di infezione non controllata, ipotesi sostenuta dall'osservazione di un'associazione significativa tra presenza di alterazioni neurocognitive e basso nadir dei linfociti CD4 (20, 23).

Infine, fattori diversi dall'infezione da HIV, per esempio l'invecchiamento, le comorbidità e gli stessi trattamenti antiretrovirali, potrebbero svolgere, da una parte, un ruolo confondente nel riconoscimento dei disordini cognitivi HIV-associati e, dall'altra, potenziarne gli effetti. L'invecchiamento rappresenta sicuramente un fattore rilevante, essendo associato ad una più lunga esposizione all'infezione da HIV e alla conseguente immunoattivazione, ad un indebolimento delle difese immunitarie e ad un'aumentata predisposizione ad altre forme di demenza tipiche dell'età avanzata, come la malattia di Alzheimer (27). Le coinfezioni, come le infezioni da virus epatitici, e da HCV in particolare, potrebbero contribuire alla disfunzione cognitiva mediante meccanismi non ancora chiariti, ma che potrebbero riconoscere come evento principale, come per HIV, l'infezione dei macrofagi cerebrali e la conseguente immunoattivazione (28, 29). I disturbi psichiatrici, l'alcolismo e la tossicodipendenza possono verosimilmente concorrere con HIV nel causare danno neurocognitivo e, infine, la terapia antiretrovirale stessa potrebbe essere associata a disturbi neuropsichiatrici o aumentare il rischio di disordini cerebrovascolari, attraverso possibili effetti negativi sul metabolismo lipidico.

4. Efficacia dei singoli farmaci a livello del SNC

Un aspetto fondamentale nel ruolo neuroprotettivo della terapia antiretrovirale riguarda l'efficacia relativa dei singoli farmaci usati nelle combinazioni terapeutiche. È chiaro che non tutti i farmaci sono in grado di oltrepassare le barriere cerebrali e di inibire la replicazione virale nelle cellule target del SNC con la

stessa efficienza. La penetrazione nel SNC di un farmaco ("neuropenetrazione") e l'efficacia virologica a questo livello ("neuroefficacia") sono, in teoria fondamentali per determinarne l'effetto neuroprotettivo. Diversi studi hanno correlato l'utilizzo di regimi farmacologici con diversa "neuropenetrazione" con l'efficacia della terapia stessa, valutata sia in termini di replicazione virale che di alterazioni neuropsicologiche. Tuttavia, i risultati di questi studi, non sono risultati univoci e non hanno chiarito la questione in modo definitivo (30-32).

Sono diversi i fattori che determinano il livello di neuropenetrazione e la neuroefficacia di un farmaco, così come sono diversi le informazioni disponibili per poter classificare un farmaco come più o meno efficace nel SNC. Le informazioni ad oggi disponibili derivano da studi clinico-epidemiologici e virologici, da studi di farmacocinetica e da studi in vitro. Per quanto riguarda le informazioni sull'efficacia virologica, queste sono disponibili solo per pochi farmaci antiretrovirali che sono stati valutati in monoterapia, come la zidovudina (AZT), la didanosina (ddI) e alcuni inibitori delle proteasi, lopinavir/r e atazanavir/r (33-35) o in studi di sottrazione, come la stavudina (36).

Per quanto riguarda invece gli studi di farmacocinetica, questi hanno valutato le concentrazioni liquorali di un farmaco, sia in rapporto alle concentrazioni plasmatiche, che alle concentrazioni in grado di inibire la replicazione virale in vitro. Va tenuto conto tuttavia, che il rapporto liquor: plasma è variabile a seconda dell'intervallo di tempo trascorso dalla somministrazione del farmaco e che questo rapporto non tiene conto della frazione di legame con le proteine plasmatiche, mentre di fatto solo la frazione libera, non legata alle proteine, è quella attiva e in grado di superare le barriere cerebrali. Inoltre, la presenza di concentrazioni adeguate a livello liquorale non necessariamente si traduce in attività antiretrovirale a livello cellulare (37).

Per i farmaci di cui non si hanno informazioni sull'efficacia clinica o virologica, né se ne conoscono le concentrazioni liquorali, l'efficienza di penetrazione attraverso le barriere cerebrali può venire stimata in base alle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco stesso, in particolare la lipofilità, il legame proteico ed il peso molecolare. Un'elevata lipofilità, un basso coefficiente di legame con le proteine plasmatiche e un

basso peso molecolare sono tutti prerequisiti di un farmaco che teoricamente ne aumentano la neuropenetrazione (38). Inoltre, il passaggio dei farmaci attraverso le barriere cerebrali avviene mediante due meccanismi principali: la diffusione e il trasporto attivo. Quest'ultimo si avvale di diverse proteine di membrana, tra le quali una delle più studiate è la glicoproteina p (Pgp), una proteina che limita il trasporto di diverse molecole attraverso le membrane cellulari funzionando come pompa di efflusso. Diversi farmaci antiretrovirali sono degli eccellenti substrati per la Pgp (39) e di conseguenza l'ingresso di alcuni farmaci attraverso le barriere cerebrali può risultare limitato.

Tenendo conto delle informazioni disponibili relative alla penetrazione ed efficacia, stimate o dimostrate, dei farmaci antiretrovirali nel SNC, ne è stato recentemente proposto un sistema di classificazione in base alla loro "neuroefficacia". I singoli farmaci antiretrovirali sono così stati classificati in tre gruppi, con un punteggio di 1/elevato (che nella classificazione iniziale includeva zidovudina, abacavir, nevirapina, indinavir/r, lopinavir/r, amprenavir/r, fosamprenavir/r, atazanavir/r), 0.5/intermedio (lamivudina, emtricitabina, stavudina, efavirenz, indinavir, amprenavir, fosamprenavir e atazanavir non boosterati) e 0/basso (didanosina, tenofovir, nelfinavir, saquinavir e saquinavir/r, tipranavir/r e enfuvirtide) (40). Sommando i punteggi dei singoli farmaci viene calcolata la "neuroefficacia" di un regime terapeutico, o *CNS penetration-effectiveness* (CPE) score (40, 41). Per valutarne il significato nel monitoraggio terapeutico dell'infezione da HIV del SNC, il CPE score è stato confrontato con i livelli di replicazione virale nel liquor, ed è stato osservato che punteggi più elevati di CPE si associavano ad una frequenza più elevata di soppressione virale nel liquor (41). Poiché la presenza di replicazione virale è associata ad una più elevata probabilità di sviluppare disturbi neurocognitivi (41), appare verosimile che esista una correlazione anche tra questi ultimi e CPE score. Tuttavia questa associazione non è stata confermata in uno studio recente di pazienti con alterazioni neurocognitive che iniziavano cART o che modificavano una terapia già in corso. Al contrario, un CPE score maggiore di 2 correlava con uno score neurocognitivo peggiore durante il corso dello studio (42). Le ragioni di questi risultati non sono chiare e potrebbero riflet-

tere, come suggerito dagli stessi autori, un effetto casuale in un campione di pazienti inadeguato, solo 26. In alternativa, è tuttavia possibile che il danno neurocognitivo sia la conseguenza di un danno cronico irreversibile e che quindi si manifesti indipendentemente dall'efficacia della terapia antiretrovirale in corso. Infine, queste osservazioni potrebbero semplicemente rivelare alcuni limiti intrinseci di questa classificazione.

È importante sottolineare che lo score CPE, così come qualsiasi altro possibile sistema classificativo dell'efficacia dei farmaci antiretrovirali, rappresenta uno strumento dinamico, soggetto a variazioni continue derivanti dall'evoluzione naturale delle conoscenze e dello sviluppo di nuove molecole. Per questo motivo, e per la mancanza, al momento, di criteri univoci di attribuzione a ciascun farmaco di un punteggio di neuroefficacia, ma anche di una definitiva validazione clinica, questo sistema classificativo richiede di essere utilizzato con prudenza nella pratica clinica.

Bibliografia

1. Pilcher CD, Shugars DC, Fiscus SA, et al. HIV in body fluids during primary HIV infection: implications for pathogenesis, treatment and public health. *AIDS* 2001;15: 837-45.
2. Davis LE, Hjelle BL, Miller VE, et al. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1992; 42: 1736-9.
3. Sinclair E, Gray F, Ciardi A, Scaravilli F. Immunohistochemical changes and PCR detection of HIV provirus DNA in brains of asymptomatic HIV-positive patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53: 43-5.
4. Budka H, Wiley CA, Kleihues P, et al. HIV-associated disease of the nervous system: review of nomenclature and proposal for neuropathology-based terminology. *Brain Pathol* 1991; 1: 143-52.
5. Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology* 1991; 41: 778-85.
6. Gonzalez-Scarano F, Martin-Garcia J. The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 69-81.
7. Brew B, Pemberton L, Cunningham P, Law M. Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. *J Inf Dis* 1997; 175: 963-6.
8. Cinque P, Vago L, Ceresa D, et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels: correlation with HIV encephalitis. *AIDS* 1998; 12: 389-394.

9. Cinque P, Vago L, Mengozzi M, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 correlate with HIV-1 encephalitis and local viral replication. *AIDS* 1998; 12: 1327-32.
10. Abdulle S, Mellgren A, Brew BJ, et al. CSF neurofilament protein (NFL) - a marker of active HIV-related neurodegeneration. *J Neurol* 2007; 254: 1026-3.
11. Price RW, Spudich S. Antiretroviral therapy and central nervous system HIV type 1 infection. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 3: S294-30.
12. Price RW. The two faces of HIV infection of cerebrospinal fluid. *Trends Microbiol* 2000; 8: 387-91.
13. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004; 55: 320-8.
14. Mellgren A, Antinori A, Cinque P, et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 infection usually responds well to antiretroviral treatment. *Antivir Ther* 2005; 10: 701-7.
15. Staprans S, Marlowe N, Glidden D, et al. Time course of cerebrospinal fluid responses to antiretroviral therapy: evidence for variable compartmentalization of infection. *AIDS* 1999; 13: 1051-61.
16. Spudich S, Lollo N, Liegler T, Deeks SG, Price RW. Treatment benefit on cerebrospinal fluid HIV-1 levels in the setting of systemic virological suppression and failure. *J Infect Dis* 2006; 194: 1686-96.
17. Yilmaz A, Svennerholm B, Hagberg L, Gisslén M. Cerebrospinal fluid viral loads reach less than 2 copies/ml in HIV-1-infected patients with effective antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006; 11: 833-7.
18. Letendre S, McClernon D, Ellis R. Persistent HIV in the Central Nervous System during Treatment is Associated with Worse ART Penetration and Cognitive Impairment. Presented at the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009 Febr 8-11; Montreal, Canada
19. Edén A, Price RW, Spudich S, Fuchs D, Hagberg L, Gisslén 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: 1779-83.
20. Robertson K, Smurzynski M, Parsons TD. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007, 21: 1915-21.
21. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, et al. 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* 2007; 45: 174-82.
22. Antinori, A., Arendt, G., Becker, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69: 1789-99.
23. Heaton R, Franklin D, Clifford D, et al. HIV-associated Neurocognitive Impairment Remains Prevalent in the Era of Combination ART: The CHARTER Study. Presented at the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009 Febr 8-11; Montreal, Canada
24. Vassallo M, Langton A, Pradier C, et al. Neuradapt: A Prospective Study concerning HIV-related Neurocognitive Impairment. Presented at the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009 Febr 8-11; Montreal, Canada
25. Bonnet F, Amieva H, Bruyand M, et al. High Prevalence of Mild Neurocognitive Disorders in HIV-infected Patients, ANRS CO3 Aquitaine Cohort. Presented at the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009 Febr 8-11; Montreal, Canada
26. Dulioust A, Lerolle N, Dolphin P, et al. High Frequency of Neurocognitive Disorders in Older HIV-infected Patients despite a Sustained Virological and Immunological Response on cART: The Sigma Study. Presented at the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009 Febr 8-11; Montreal, Canada
27. Brew BJ, Crowe SM, Landay A, Cysique LA, Guillemin G. Neurodegeneration and ageing in the HAART era. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009; 4: 163-74
28. Hilsabeck RC, Castellon SA, Hinkin CH. Neuropsychological aspects of coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 1: S38-44.
28. Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol* 2009; 83: 1312-9.
30. Antinori A, Giancola ML, Grisetti S, et al. Factors influencing virological response to antiretroviral drugs in cerebrospinal fluid of advanced HIV-1-infected patients. *AIDS* 2002; 16: 1867-76.
31. Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, et al. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol* 2004; 56: 416-23.
32. Giancola ML, Lorenzini, Balestra P, et al. Neuroactive Antiretroviral Drugs Do Not Influence Neurocognitive Performance in Less Advanced HIV-Infected Patients Responding to Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 332-7.
33. Gisslén M, Norström G, Svennerholm B, Hagberg H. The effect of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in cerebrospinal fluid after initiation of zidovudine or didanosine. *J Infect Dis* 1997; 175: 434-7.
34. Letendre SL, van den Brande G, Hermes A, et al. Lopinavir with Ritonavir Reduces the HIV RNA Level in Cerebrospinal Fluid. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1511-7.
35. Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, et al. The role of compartment penetration in PI-mono-therapy: the Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. *AIDS* 2007; 21: 1309-15.
36. Gisolf EH, Enting RH, Jurriaans S, et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA during treatment with ritonavir/saquinavir or ritonavir/saquinavir/stavudine. *AIDS* 2000; 14: 1583-9.
37. Hoetelmans RM. Sanctuary sites in HIV-1 infection. *Antivir Ther* 1998; 3 Suppl 4: 13-7.
38. Enting RH, Hoetelmans RM, Lange JM, Burger DM, Beijnen JH, Portegies P. Antiretroviral drugs and the central nervous system. *AIDS* 1998; 12: 1941-55
39. Varatharajana L, Thomas S. The transport of anti-HIV

- drugs across blood–CNS interfaces: Summary of current knowledge and recommendations for further research. *Antivir Res* 2009; 82: A99–A109
40. Letendre S, Capparelli E, Best B, et al. Better Antiretroviral Penetration into the Central Nervous System Is Associated with Lower CSF Viral Load. Presented at the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2006 Febr 5-8; Denver, CO.
41. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008; 65: 65-70.
42. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB et al., for the AIDS Clinical Trials Group 736 Study Team. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS* 2009.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dr.ssa Paola Cinque
Dipartimento di Malattie Infettive
Istituto Scientifico San Raffaele
Milano
E-mail: cinque.paola@hsr.it

Valutazione neuropsicologica del paziente con infezione da HIV

Fabrizio Starace¹, Manuela De Stefano²

¹ Direttore, UOC Psichiatria A.O. Cotugno, Napoli; ² Dottoranda in Neuroscienze, II Divisione di Neurologia, Seconda Università degli Studi di Napoli

Riassunto. La presenza di una compromissione obiettiva (cioè rilevabile attraverso test neuropsicologici) delle funzioni cognitivo-motorie, in corso di infezione da HIV, è rimasta stabile o è addirittura aumentata in epoca post-HAART, riguardando fino al 44% delle persone sieropositive senza diagnosi di AIDS. L'esigenza di disporre di uno strumento diagnostico valido, attendibile e di non complessa somministrazione, che disponga già di parametri normativi italiani, è diffusamente avvertita tra i clinici. In questo contributo – dopo una rassegna dei criteri diagnostici attualmente disponibili ed un'analisi critica dei principali problemi metodologici che ostacolano la confrontabilità dei risultati ottenuti – viene proposta una Batteria Neuropsicologica per i disturbi cognitivi HIV-associati che esplora i domini cognitivi vulnerabili all'azione neurotossica dell'HIV.

Parole chiave: Disturbi cognitivi, test neuropsicologici, demenza, HIV

Introduzione

Lo specifico tropismo dell'HIV per il Sistema Nervoso Centrale (SNC) è all'origine dei deficit cognitivi e motori associati all'infezione da HIV. In base al grado di compromissione neuropsichiatrica indotta essi si distinguono classicamente in disturbo cognitivo-motorio lieve e demenza (1).

Anche se l'insorgenza di sindromi demenziali, piuttosto frequente sino alla fine degli anni '90, si è significativamente ridotta dopo l'introduzione della HAART (2), la prevalenza di compromissioni obiettive di una o più funzioni cognitivo-motorie, di entità tale da non giustificare una diagnosi di demenza, è rimasta stabile o è addirittura aumentata (3), riguardando fino al 44% delle persone con infezione da HIV senza diagnosi di AIDS (4). Il rallentamento psicomotorio è l'aspetto più frequente: esso si può mettere in evidenza mediante test motori cronometrati con una componente cognitiva; l'attenzione passiva è di solito intatta, il linguaggio è relativamente preservato, mentre la memoria verbale e visiva e la concentrazione

ne possono essere compromesse. Tali deficit, associati a un danno delle strutture sottocorticali, possono determinare un grado lieve o moderato di alterazione delle prestazioni nelle attività della vita quotidiana, valutabile tra il grado 0,5 e 2 della Scala MSK (5).

D'altro canto, l'azione specifica del virus sulle strutture limbiche, di cui è riconosciuto il ruolo nella modulazione delle emozioni, è considerata possibile causa dei disturbi della sfera affettiva in corso di infezione da HIV. Sia i deficit cognitivi che i disturbi affettivi possono essere ulteriormente aggravati per effetto di abuso cronico di sostanze psicoattive, per la coinfezione con HCV, per gli effetti collaterali di alcuni farmaci antiretrovirali (6).

Criteri diagnostici per il "Disturbo cognitivo/motorio lieve associato all'infezione da HIV"

Nel tentativo di uniformare le procedure diagnostiche e di migliorare validità ed attendibilità degli studi che indagavano la prevalenza di disturbi cognitivo/

motori lievi, all'inizio degli anni '90 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (7) (Tabella 1) e successivamente un Gruppo di Lavoro della American Academy of Neurology (8) hanno proposto un set di criteri diagnostici operativi per il "Disturbo cognitivo/motorio lieve associato all'infezione da HIV". Questo è caratterizzato dalla presenza di anormalità cognitive/motorie (valutate mediante esame neurologico e/o l'applicazione di una batteria di test neuropsicologici) che causano solo una lieve compromissione nelle attività quotidiane. La vita sociale è lievemente pregiudicata, ma non tanto da rendere la persona dipendente dagli altri, oppure la sua prestazione lavorativa è moderatamente compromessa ed il soggetto è in grado di continuare a svolgere il proprio lavoro abituale. Egli può alimentarsi, vestirsi e mantenere l'igiene personale, maneggiare il danaro, fare acquisti nei negozi, utilizzare i mezzi pubblici o guidare un'automobile, ma occasionalmente possono essere compromesse attività quotidiane complesse come scrivere fatture, tenere la contabilità degli assegni, rispettare gli appuntamenti o gli orari di assunzione dei farmaci. Tali problemi interferiscono con le attività quotidiane parecchie volte alla settimana, per un periodo di almeno 1 mese, ed occasionalmente richiedono una qualche assistenza.

In sostanziale analogia, i criteri dell'AAN richiedono la presenza in anamnesi di almeno 2 sintomi co-

Tabella 1. Criteri diagnostici WHO per il disturbo cognitivo-motorio lieve HIV-associato

- A. Evidenza di almeno uno dei seguenti sintomi cognitivi soggettivi, che persista da più di un mese:
 - 1 - Deficit di memoria;
 - 2 - Deficit di concentrazione;
 - 3 - Rallentamento dei processi mentali;
 - 4 - Apatia.
- B. Positività dell'esame neurologico (rallentamento dei movimenti fini, alterazione dei riflessi) o dei test neuropsicologici (attenzione, velocità di elaborazione delle informazioni, velocità motoria, memoria, abilità visuospatiali).
- C. Il soggetto è capace di effettuare tutte le attività lavorative o della vita quotidiana tranne le più complesse.
- D. Evidenza laboratoristica di infezione sistemica da HIV.
- E. Assenza di altri fattori eziologici. È necessario escludere la depressione, e i sintomi non devono essere attribuibili all'uso di droghe per via endovenosa. Non vengono soddisfatti i criteri per la demenza o la mielopatia associate all'infezione da HIV.

gnitivi, eventualmente riportati da un accompagnatore, includendo tra questi anche "cambiamenti della personalità, irritabilità o labilità emozionale". Anche questi criteri richiedono la verifica oggettiva della performance cognitiva mediante applicazione di test neuropsicologici, fornendo tuttavia una più ampia gamma di domini cognitivi nei quali verificare la presenza di deficit.

Sia i criteri WHO che quelli proposti dall'AAN, tuttavia, presentano criticità applicative che hanno ostacolato la confrontabilità dei risultati ottenuti. In primo luogo, mancano indicazioni operative circa il numero minimo di domini cognitivi nei quali, ai fini diagnostici, devono essere rilevati eventuali deficit. Inoltre, non vi è accordo circa la definizione di deficit neuropsicologico. La soglia di anormalità adottata varia a seconda dei diversi gruppi di ricerca e talvolta in studi diversi condotti dal medesimo gruppo: una prestazione viene considerata compromessa se peggiore rispetto ai valori normativi di riferimento di 1, 1,5 o anche 2 deviazioni standard. Inoltre, i punteggi standardizzati (z-scores) ottenuti ai diversi test somministrati vengono spesso sommati aritmeticamente per ottenere un indice unico di compromissione utilizzabile ai fini dell'analisi statistica (NPZ4 o NPZ8, a seconda del numero di test impiegati). Tale metodica rischia di "mascherare" la rilevazione di compromissione cognitiva in una determinata area se il soggetto esaminato presenta – come spesso accade nelle forme lievi e/o iniziali di declino cognitivo – performances migliori della norma in un'altra area.

Ancora, esiste una disparità nei test adoperati, come dimostrato dall'analisi riportata in tabella 2 e condotta su un ristretto numero di studi recenti. I test più frequentemente impiegati appaiono essere il Digit Symbol ed il Trail Making A e B, per la velocità di elaborazione delle informazioni e le funzioni esecutive, la Fluenza fonologica per il linguaggio e la Grooved Pegboard per la velocità ed il controllo motorio fine. Minore accordo si rileva sui test da applicare per l'indagine dell'attenzione e memoria di lavoro, per la memoria verbale e per la memoria visiva.

Anche le procedure di somministrazione dei test possono risultare rilevanti ai fini della valutazione; ad esempio, la lunghezza degli intervalli per le prove di "delayed recall" utilizzati nei test di apprendimento e

memoria, il tempo di presentazione dello stimolo, il numero delle prove. E ancora, l'ampiezza della valutazione neuropsicologica è certamente importante: una lunga e dettagliata batteria di test potrebbe essere più sensibile e consentire l'identificazione di deficit iniziali in alcuni soggetti, ma potrebbe dare risultati inattendibili in altri, a causa della stanchezza e della scarsa collaborazione. Non va dimenticato, infine, che maggiore è il numero di test adoperati, più elevata è la probabilità di ottenere "falsi positivi".

Una questione di carattere più generale riguarda la possibilità che un deficit cognitivo possa essere evidenziato ai test neuropsicologici ma non determini una significativa interferenza con le attività della vita quotidiana.

Nel tentativo di dare soluzione almeno ad alcune delle criticità esposte, un gruppo di lavoro del National Institute of Mental Health e del National Institute of Neurological Diseases and Stroke (4) ha recentemente proposto un set di criteri diagnostici per il De-

Tabella 3. Deficit neurocognitivo asintomatico HIV-associato*

1. Danno acquisito nelle funzioni cognitive, che coinvolge almeno due ambiti di abilità, rilevati attraverso una performance di almeno 1.0 DS inferiore al valore appropriato secondo i parametri di riferimento per età-istruzione, su test neuropsicologici standardizzati. La valutazione neuropsicologica deve riguardare almeno i seguenti domini: linguaggio verbale; attenzione/memoria di lavoro; astrazione/esecuzione; memoria (apprendimento; richiamo); velocità dell'elaborazione dell'informazione; percezione sensoriale, abilità motorie.
2. Il danno cognitivo non interferisce con le attività quotidiane.
3. Il danno cognitivo non soddisfa i criteri per il delirium o la demenza.
4. Non vi sono evidenze di un'altra causa preesistente**.

* Se esiste una precedente diagnosi di Deficit neurocognitivo asintomatico, ma al momento l'individuo non sembra presentarne i criteri, può essere effettuata anche la diagnosi di Deficit neurocognitivo asintomatico in remissione.

** Se l'individuo con sospetto Deficit neurocognitivo asintomatico soddisfa anche i criteri per un episodio depressivo maggiore o per dipendenza da sostanze, la diagnosi di Deficit neurocognitivo asintomatico dovrebbe essere rinviata ad un successivo esame condotto in fase di remissione della depressione maggiore o dopo almeno 1 mese dalla sospensione dell'uso di sostanze.

ficit neuro-cognitivo asintomatico HIV-associato e per il Disturbo neuro-cognitivo lieve HIV-associato (Tabella 3 e 4).

Lo stesso gruppo di lavoro del National Institute of Mental Health e del National Institute of Neurological Diseases and Stroke (4) ha proposto, a titolo esemplificativo, un certo numero di test neuropsicologici, suddivisi per dominio cognitivo indagato; su questa base, ed in relazione alla necessità di disporre di uno strumento sufficientemente articolato, di non complessa somministrazione, che disponga già di parame-

Tabella 4. Disturbo neuro-cognitivo lieve HIV-associato*

1. Danno acquisito nelle funzioni cognitive, che coinvolge almeno due ambiti di abilità, rilevati attraverso una performance di almeno 1.0 DS inferiore al valore appropriato secondo i parametri di riferimento per età-istruzione, su test neuropsicologici standardizzati. La valutazione neuropsicologica deve riguardare almeno i seguenti domini: linguaggio verbale; attenzione/memoria di lavoro; astrazione/esecuzione; memoria (apprendimento; richiamo); velocità di elaborazione delle informazioni; abilità motorie. Tipicamente questo potrebbe corrispondere su una scala MSK ad un punteggio compreso tra 0.5 e 1.0.
2. Il danno cognitivo produce almeno una lieve interferenza nello svolgimento delle funzioni quotidiane (almeno uno dei seguenti):
 - a) Percezione soggettiva di riduzione dell'acuità mentale, di inefficienza al lavoro, nelle faccende domestiche o nelle relazioni sociali.
 - b) Osservazione da parte di conoscenti che il soggetto ha subito una riduzione dell'acuità mentale, con conseguente inefficienza al lavoro, nelle faccende domestiche o nelle relazioni sociali.
3. Il danno cognitivo non soddisfa i criteri per il delirium o la demenza.
4. Non vi sono evidenze di un'altra causa preesistente**.

* Se esiste una precedente diagnosi di Disturbo neuro-cognitivo lieve, ma al momento l'individuo non sembra presentarne i criteri, può essere effettuata anche la diagnosi di Disturbo neuro-cognitivo lieve in remissione.

** Se l'individuo con sospetto Disturbo neuro-cognitivo lieve soddisfa anche i criteri per un grave episodio di depressione maggiore con significative limitazioni funzionali o con manifestazioni psicotiche, o dipendenza da sostanze, la diagnosi di Disturbo neuro-cognitivo lieve può essere rimandata ad un esame successivo condotto in fase di remissione della depressione maggiore o dopo almeno 1 mese dalla sospensione dell'uso di sostanze.

Tabella 5. Batteria neuropsicologica per i disturbi cognitivi HIV-associati

Area funzionale	Test	Riferimenti bibliografici e valori normativi
Produzione e fluency verbale	COWAT FAS	Carlesimo et al., (19)
Funzioni esecutive	TMT B	Giovagnoli et al., (20)
Velocità di processamento delle informazioni	Symbol digit modalities test TMT A	Nocentini, et al., (21) Giovagnoli et al., (20).
Attenzione e memoria di lavoro	Digit span	Orsini et al., (22)
Apprendimento e memoria verbale	REY AVLT	Carlesimo et al., (19)
Velocità e controllo motorio fine	Grooved Pegboard D & ND	Ruff & Parker. Perceptual and motor skills. 1993. In: Strauss et al. (23)

tri normativi italiani, viene qui proposta la batteria neuropsicologica per i disturbi cognitivi HIV-associati (Tabella 5).

Fluidità Verbale Fonologica

Questo test ha come finalità la valutazione dell'ampiezza del magazzino di memoria semantico-lessicale, della capacità di accesso al lessico e dell'organizzazione lessicale. La prova di fluency viene usata come test frontale per valutare la capacità del paziente di generare una strategia di ricerca appropriata. Il test è sensibile ad un disturbo del linguaggio in soggetti con deficit frontali, nella schizofrenia, nella corea di Huntington, nella malattia di Alzheimer, nel morbo di Parkinson. Al soggetto, viene chiesto di denominare in un minuto quante più parole possibile che inizino con una determinata lettera (F, A, S), senza citare nomi di persona né nomi di città.

Trail Making Test forma A e B

Questo test misura la Velocità di elaborazione delle informazioni visuo-spaziali, la flessibilità cognitiva, la capacità di coordinazione motoria, il controllo motorio fine, l'attenzione sostenuta e l'attenzione selettiva. Il TMT è composto da due parti, A e B. Nella Parte A, il soggetto deve unire in sequenza con una matita i numeri dall'1 al 25 nel più breve tempo possibile. In caso di errore deve essere immediatamente corretto dall'esaminatore (questo contribuisce ad aumentare il

tempo impiegato e quindi a determinare un decremento del punteggio). Nella Parte B viene presentato al soggetto un foglio dove sono rappresentati numeri e lettere disposti in modo casuale. Il soggetto, per eseguire il test, deve compiere simultaneamente due compiti: collegare sia in ordine progressivo, che alternato, numeri e lettere (cioè: 1-A-2-B-3-C- ecc...), unendo, quindi, in maniera alternata i numeri (dall'1 al 13) e le lettere (dalla A alla N).

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Il Symbol Digit Modalities Test (SDMT) è uno strumento diagnostico breve, semplice e veloce da somministrare. Questo test ha dimostrato in molti studi la sua grande sensibilità nel rilevare la presenza di danno cerebrale, ed i cambiamenti nel funzionamento cognitivo nel corso del tempo e in risposta al trattamento farmacologico. Poiché come stimoli sono presentati numeri e simboli geometrici, è un test "culture free". In questo test si chiede ai soggetti di associare simboli e numeri in 90 secondi in forma orale.

Digit Span

Questo test è stato usato nelle batterie Wechsler per la valutazione del QI (Wechsler, 1955, 1981). L'esaminatore legge coppie di numeri di lunghezza crescente. Il paziente deve ripetere la sequenza di numeri immediatamente dopo la presentazione. Quando il paziente ripete correttamente la sequenza, l'esamina-

tore passa alla sequenza successiva più lunga finché il soggetto non fallisce le due sequenze di una determinata lunghezza o finché non ha ripetuto correttamente la sequenza di nove cifre. Il numero di cifre che il soggetto riesce a ripetere correttamente corrisponde al suo span di memoria di cifre.

Rey Auditory Verbal Learning Test

Il test è costituito da 7 prove. Alla prima prova, l'esaminatore legge le parole e chiede al soggetto esaminato di ripeterglielie. Dopo la prima prova, le parole vengono rilette altre 4 volte e viene chiesta la rievocazione di tutte le parole, incluse le parole dette precedentemente. Dopo le 5 prove, al soggetto esaminato vengono somministrate prove visuo-spaziali per circa 15 minuti, e successivamente gli viene chiesto di rievocare le parole che gli erano state lette. Dopo altri 10 minuti, verrà somministrata una prova di riconoscimento in cui al soggetto verranno presentate verbalmente 45 parole, ovvero le 15 parole presentate alla prima prova insieme a 30 distrattori.

Grooved Pegboard Test D&ND

È costituito da una tavola sulla quale si trovano 25 piccoli fori circolari. Il soggetto deve, il più velocemente possibile, infilare nei fori, 10 piccoli pioli metallici. L'esecuzione del test avviene usando entrambi gli arti, prima con la mano dominante e poi con quella non dominante, per 2 volte.

Bibliografia

- Maj M, Starace F, Sartorius N. *Mental Disorders in Hiv-1 Infection And AIDS (Who Expert Series on Biological Psychiatry)*. Hogrefe & Huber, Bern, 1993.
- Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001; 56 (2): 257-60.
- Ferrando SJ, Lyketsos CG. HIV-associated neurocognitive disorders. In: Cohen MA & Gorman JM. *Comprehensive Textbook of AIDS Psychiatry*. Oxford University Press, 2007.
- Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69 (18): 1789-99.
- Price RW, Brew BJ. The AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 1988; 158 (5): 1079-83.
- Price RW, Spudich S. Antiretroviral Therapy and Central Nervous System HIV-1 Infection. *J Infect Dis* 2008; 197 (Suppl 3): S294-S306.
- World Health Organization. Report of the second consultation on the neuropsychiatric aspects of HIV-1 infection (Geneva, January 11-13, 1990). Geneva, World Health Organization, 1990.
- Janssen RS, Cornblath DR, Epstein LG, et al. Nomenclature and research case definitions for neurological manifestations of human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991; 41: 778-85.
- Paul R, Flanigan TP, Tashima K, et al. Apathy correlates with cognitive function but not CD4 status in patients with human immunodeficiency virus. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2005; 17: 114-8.
- Woods SP, Childers M, Ellis RJ, Guaman S, Grant I, Heaton RK; HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. A battery approach for measuring neuropsychological change. *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21 (1): 83-9.
- Perry W, Carlson MD, Barakat F, et al. Neuropsychological test performance in patients co-infected with hepatitis C virus and HIV. *AIDS* 2005; 19 (suppl 3): S79-S84.
- Kissel EC, Pukay-Martin ND, Bornstein RA. The relationship between age and cognitive function in HIV-infected men. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2005; 17: 180-4.
- Giancola ML, Lorenzini P, Balestra P, et al. Neuroactive antiretroviral drugs do not influence neurocognitive performance in less advanced HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 332-7.
- Moore DJ, Masliah E, Rippeth JD, Gonzalez R, Carey CL, Cherner M, Ellis RJ, Achim CL, Marcotte TD, Heaton RK, Grant I and the HNRC Group. Cortical and subcortical neurodegeneration is associated with HIV neurocognitive impairment. *AIDS* 2006; 20: 879-87.
- Parsons TD, Braaten AJ, Hall CD, Robertson KR. Better quality of life with neuropsychological improvement on HAART. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 11.
- Sacktor N, Skolasky R, Selnes OA, et al. Neuropsychological test profile differences between young and old human immunodeficiency virus-positive individuals. *Journal of NeuroVirology* 2007; 13: 203-9.
- McCutchan JA, Wu JW, Robertson K, et al. HIV suppression by HAART preserves cognitive function in advanced, immune-reconstituted AIDS patients. *AIDS* 2007; 21 (9): 1109-17.
- Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, et al. Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology* 2004; 63: 2084-90.

19. Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G, et al. The mental deterioration battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *Eur Neurol* 1996; 36: 378-84.
20. Giovagnoli AR, Del Pesce M, Mascheroni S, Simoncelli MI, Laiacona M, Capitani E. Trail Making Test: normative values from 287 normal adult controls. *Ital Journal of Neurol Sciences* 1996; 17: 305-9.
21. Nocentini U, Giordano A, Di Vincenzo S, Panella M, Pasqualetti P. The Symbol Digit Modalities Test – Oral Version: Italian normative data. *Functional Neurology* 2006; 21 (2): 93-6.
22. Orsini A, Grossi D, Capitani E, Laiacona M, Papagno C, Vallar G. Verbal and spatial immediate memory span: Normative data from 1355 adults and 1112 children. *The Italian Journal of Neurological Sciences* 1987; 8.
23. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A Compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. (3rd. ed.). Oxford University Press, New York, 2006.

Indirizzo per per la corrispondenza:
Prof. Fabrizio Starace
UOC Psichiatria, A.O. Cotugno
Via Quagliariello, 54
80131 Napoli
E-mail: fabrizio.starace@tin.it

