

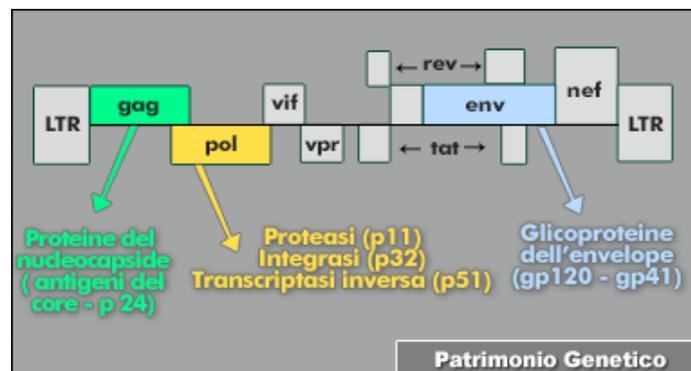
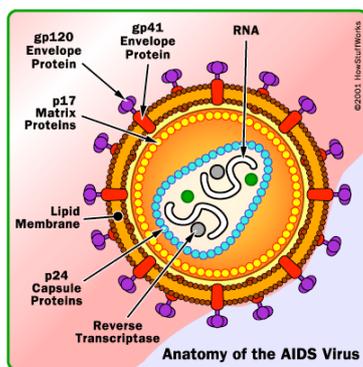
# Infezione da HIV e sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)

Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus

La sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) è una malattia infettiva contagiosa causata dal virus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) e caratterizzata da un progressivo e grave deficit immunitario con conseguente comparsa di infezioni opportunistiche, manifestazioni neurologiche e neoplasie particolari.

## Eziologia

HIV è un retrovirus a RNA appartenente alla sottofamiglia dei *Lentiviridae*. Esistono due tipi di HIV (HIV-1 e 2) e numerosi sottotipi. Il tipo HIV-2 ha un minore potere patogeno ed una distribuzione geografica limitata all'Africa occidentale. Il virus HIV possiede tre sequenze genetiche principali: *gag* che codifica per le componenti del capsido nucleo-proteico, *env* che codifica per le glicoproteine di superficie essenziali per l'adesione alla cellula bersaglio, *pol* che codifica per gli enzimi fondamentali del ciclo replicativo virale (trascrittasi inversa, proteasi, integrasi). Il virus HIV possiede altri sei geni accessori (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*) che codificano la sintesi di alcune proteine essenziali per la replicazione virale e che, probabilmente, sono alla base della sua spiccata patogenicità. HIV-1 possiede un'elevata velocità di replicazione, cui segue anche una potenziale estrema variabilità genetica; nello stesso individuo, infatti, si ritrovano popolazioni virali correlate ma geneticamente differenti (*quasispecie*), con un grado di divergenza genomica del 2-10%.



Il virus HIV è contenuto (in quantità utili alla trasmissibilità) nelle secrezioni genitali (maschili e femminili), nel sangue e nel latte materno; tutte le condizioni che permettono il contatto di questi liquidi biologici con le mucose o con le lesioni di continuo della cute comportano un rischio di trasmissione dell'infezione. La via di trasmissione più frequente (anche nei Paesi industrializzati) è la via sessuale (sia etero che omosessuale); rapporti genito-genitali, oro-genitali ed ano-genitali non protetti con una persona infetta possono trasmettere l'infezione con un'efficienza di 0,1-1% per singolo rapporto; le donne hanno un rischio 9 volte superiore di contrarre l'infezione per via sessuale qualora il proprio partner maschile sia sieropositivo per HIV rispetto alla situazione inversa; il numero di partner, la frequenza e la tipologia di rapporti sessuali influenzano significativamente il rischio di trasmissione sessuale di HIV. La trasmissione per via ematica si realizza per lo più attraverso lo scambio di siringhe infette tra pazienti tossicodipendenti con un'efficienza di trasmissione pari a 1-5% per singolo scambio con individuo infetto; la

trasmissione trasfusionale, qualora disponibile il controllo virologico di sangue ed emoderivati, è assente. Purtroppo, però, il controllo virologico di sangue ed emoderivati è obbligatorio nei Paesi industrializzati, ma non è disponibile nei Paesi a risorse limitate (si fa solo il test rapido) ove è maggiormente diffusa l'infezione da HIV. Infine vi è la trasmissione materno-infantile che, in assenza di interventi preventivi, si realizza nel 25-40% dei casi, potendo avvenire in corso di gravidanza, al parto e con l'allattamento materno; una corretta diagnosi precoce in corso di gravidanza può permettere l'attuazione di un percorso di profilassi capace di ridurre il rischio di trasmissione verticale di HIV a meno dell'1% dei casi.

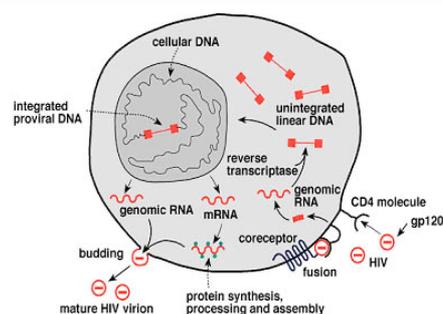
## Patogenesi

Le cellule suscettibili all'infezione sono quelle che esprimono in superficie l'antigene CD4; questo si trova in gran misura nei linfociti T helper (T-CD4+), nei monocito-macrofagi e, in minor misura, nelle cellule dendritiche follicolari del tessuto linfoide e nelle cellule di Langherans del derma. Le cellule dendritiche follicolari e di Langherans infette costituiscono un reservoir dell'infezione nel quale il virus rimane in uno stato di latenza per anni ed è quindi difficilmente aggredibile.



L'infezione di HIV della cellula bersaglio necessita dell'interazione tra glicoproteine virali (gp120 e gp41) e recettori (CD4) e corecettori (CCR5 sui linfociti T-CD4 e CXCR4 sui monocito-macrofagi), per la creazione di un legame virus-cellula stabile; segue la fusione del capside virale e la penetrazione dell'RNA virale nel citoplasma cellulare. A questo punto la retrotrascrittasi trasforma l'RNA virale in DNA che, grazie all'azione dell'integrasi virale, si inserisce nella sequenza di DNA dell'ospite ove rimane quiescente (DNA provirale). A seguito dell'attivazione cellulare secondaria a stimoli infiammatori, il DNA provirale viene trascritto e tradotto dall'apparato cellulare unitamente al DNA della cellula ospite; si formano quindi le proteine virali che vengono assemblate dalle proteasi virali per la formazione di virioni che vengono espulsi dalla cellula per gemmazione e portando a morte la cellula ospite.

## Replication Cycle of HIV



In caso di trasmissione sessuale, le prime cellule che si infettano probabilmente sono le cellule dendritiche-follicolari dei linfatici associati alla mucosa genitale e rettale; segue una rapida diffusione ematica e il coinvolgimento di tutti i tessuti linfoidi dell'organismo e il rapido aumento della viremia plasmatica. Questa fase corrisponde alla fase acuta o primaria dell'infezione. Segue uno stato di latenza dell'infezione (mediamente di 8-10 anni) grazie alla risposta immune specifica, dapprima T-citotossica e poi anticorpale, che permette un parziale controllo della replicazione virale. La durata di questa fase di relativo equilibrio sarà tanto più breve quanto più elevato sarà il plateau di replicazione virale (HIV-RNA plasmatico) che, peraltro, presenta un'elevata variabilità interindividuale (passando da 500-1.000 copie/ml a oltre 1.000.000 copie/ml): pertanto il raggiungimento della soglia di rischio (linfociti T CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) al di sotto della quale compaiono le infezioni opportunistiche tipiche della fase conclamata della malattia (AIDS) è assai variabile. Esiste tuttavia una modesta percentuale di pazienti (< 2%) che, per ragioni ad oggi non chiarite e sicuramente multifattoriali, viene denominata *ELITE controllers* in quanto presenta un plateau di replicazione virale molto basso (HIV-RNA plasmatico < 50 copie/ml) in assenza di terapia antiretrovirale.

I meccanismi cardine della patogenesi dell'infezione da HIV sono schematicamente riassumibili nella sua grande capacità di evadere la risposta immunitaria e di integrarsi in cellule di latenza da dove non è eliminabile, nonché nella sua capacità di distruggere progressivamente i linfociti T-CD4. Nei pazienti HIV+ è presente uno stato di immunoattivazione cronica che, mantenendo un'attivazione cellulare persistente (linfociti T-helper, linfociti T-citotossici, cellule B) principalmente nei tessuti linfoidi, favorisce la replicazione virale; lo stato di infiammazione cronica conseguente costituisce una condizione pro-apoptotica e favorisce fenomeni di auto-reattività contro i linfociti T-CD4 anche per fenomeni di mimetismo molecolare tra strutture *self* e prodotti della replicazione virale. Nessun dato sperimentale ad oggi è disponibile per giustificare questa iperattivazione immunitaria; secondo alcuni autori la disfunzione delle cellule T regolatorie (Treg) sarebbe la causa dell'iperattività ed autoreattività anti-CD4; secondo altri, l'eccessiva funzione T *suppressor* determinerebbe un'inefficiente risposta anti-HIV specifica, con conseguente replicazione di HIV che determinerebbe una cronica stimolazione del sistema immunitario.

## **Epidemiologia**

La malattia è stata riconosciuta come nuova e distinta entità clinica nel 1981 negli USA ed il virus HIV veniva isolato ed individuato quale agente eziologico dell'AIDS nel 1983. I dati epidemiologici forniti da UNAIDS per il 2009 (Global Report 2010) sono i seguenti:

**GLOBAL REPORT**

**Global summary of the AIDS epidemic | 2009**

Number of people living with HIV	Total	33.3 million [31.4 million–35.3 million]
	Adults	30.8 million [29.2 million–32.6 million]
	Women	15.9 million [14.8 million–17.2 million]
	Children (<15 years)	2.5 million [1.6 million–3.4 million]

People newly infected with HIV in 2009	Total	2.6 million [2.3 million–2.8 million]
	Adults	2.2 million [2.0 million–2.4 million]
	Children (<15 years)	370 000 [230 000–510 000]

AIDS deaths in 2009	Total	1.8 million [1.6 million–2.1 million]
	Adults	1.6 million [1.4 million–1.8 million]
	Children (<15 years)	260 000 [150 000–360 000]

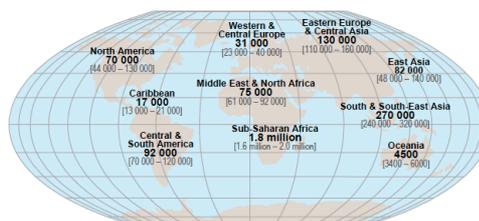
**Adults and children estimated to be living with HIV | 2009**



**Total: 33.3 million** [31.4 million – 35.3 million]



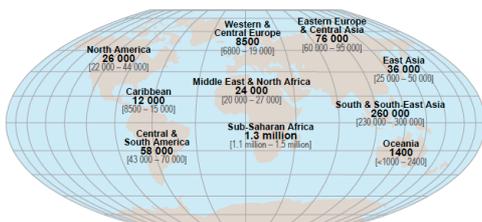
**Estimated number of adults and children newly infected with HIV | 2009**



**Total: 2.6 million** [2.3 million – 2.8 million]



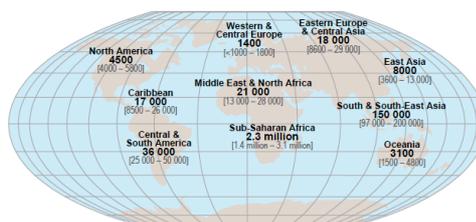
**Estimated adult and child deaths from AIDS | 2009**



**Total: 1.8 million** [1.6 million – 2.1 million]



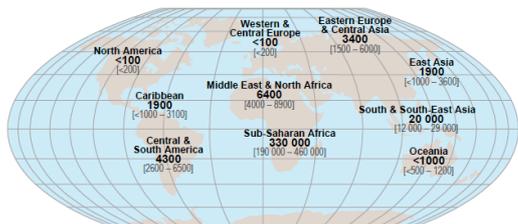
**Children (<15 years) estimated to be living with HIV | 2009**



**Total: 2.5 million** [1.6 million – 3.4 million]



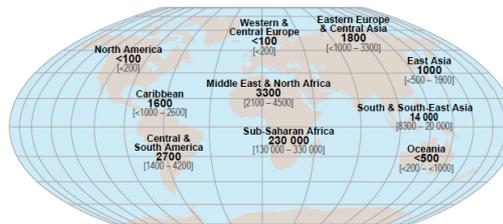
**Estimated number of children (<15 years) newly infected with HIV | 2009**



**Total: 370 000** [230 000 – 510 000]



**Estimated deaths in children (<15 years) from AIDS | 2009**



**Total: 260 000** [150 000 – 360 000]



Come mostrato dalle figure di cui sopra, sulla base dei dati dell'OMS/UNAIDS, nel 2009, nel mondo si stimavano esser viventi 33,3 milioni di persone HIV positive (2,5 milioni bambini), con circa 1,8 milioni di decessi/anno (260.000 bambini) e circa 2,6 milioni di nuove infezioni/anno (circa 370.000 bambini). L'infezione da HIV è pandemica, con una notevole concentrazione di casi

nell’Africa sub-Sahariana ove si ritrova circa il 70% del carico di morbilità e mortalità della malattia relativo alla popolazione adulta ed il 90% relativo alla popolazione pediatrica. Nei Paesi endemici l’infezione è diffusa nella popolazione generale ed è trasmessa per lo più per via eterosessuale.

Nei Paesi industrializzati, compresa l’Italia, l’infezione è comparsa inizialmente in specifici gruppi di popolazione (omosessuali e tossicodipendenti per via venosa), mentre attualmente la trasmissione eterosessuale è responsabile di circa il 50% dei casi di infezione. Pertanto, piuttosto che di categorie a rischio di HIV, è più corretto parlare di comportamenti a rischio che possono essere assunti da chiunque in assenza di una precisa presa di coscienza del rischio legato ad un definito comportamento sessuale. Nei Paesi industrializzati l’accesso alle terapie di combinazione antiretrovirale ha permesso di abbattere la mortalità per AIDS a partire dal 1996. In Italia, dall’inizio della diffusione di HIV al 2008, si sono registrati circa 40.000 decessi da AIDS; le persone attualmente viventi con infezione da HIV/AIDS sarebbero 110-130.000; il numero di nuove infezioni all’anno è da tempo stabile intorno ad un valore di circa 3.500-4.000 nuovi casi l’anno.

## Aspetti clinici

La classificazione clinico-laboratoristica maggiormente utilizzata a livello internazionale è quella proposta dal CDC di Atlanta che fornisce una stadiazione dei pazienti HIV+ in base al numero di linfociti T-CD4 (categoria 1: T-CD4 > 500/mmc; categoria 2: T-CD4 200-499/mmc; categoria 3: T-CD4 < 200/mmc) e ad una serie di patologie infettive e neoplastiche opportunistiche (Tabella 1). L’insorgenza di un’infezione opportunistica può essere esogena, oppure derivare da una riattivazione endogena di un’infezione non più controllata dal sistema immunitario.

Tabella 1 - Categorie cliniche di classificazione dell’infezione da HIV negli adulti e adolescenti

<b>Categoria Clinica</b>	<b>Manifestazioni cliniche</b>
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infezione asintomatica</li> <li>- Linfadenopatia generalizzata persistente</li> <li>- Infezione acuta sintomatica o pregressa</li> </ul>
<b>B*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Angiomatosi bacillare</li> <li>- Candidosi orofaringea</li> <li>- Candidosi vaginale persistente o poco responsiva a terapia</li> <li>- Displasia cervicale o CIN</li> <li>- Sintomi costituzionali (febbre, diarrea, calo ponderale) persistenti da &gt; 1 mese</li> <li>- Leucoplachia villosa orale</li> <li>- Porpora trombocitopenia idiopatica</li> <li>- Infezione de listeria</li> <li>- Malattia infiammatoria pelvica</li> <li>- Neuropatia periferica</li> <li>- Herpes zoster interessante più di un dermatomero</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Candidosi bronchiale, tracheale, polmonare o esofagea</li> <li>- Carcinoma della cervice uterina invasivo</li> <li>- Coccidiomicosi disseminata o extrapolmonare</li> <li>- Criptococchi extrapolmonare</li> <li>- Criptosporidiosi intestinale (durata &gt; 1 mese)</li> </ul>

- |  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Malattia da CMV (escluso fegato, milza, linfonodi) o retinite</li> <li>- Encefalopatia HIV-correlata</li> <li>- Herpes simplex: ulcere cutanee (durata &gt; 1 mese), bronchiti, polmoniti, esofagiti</li> <li>- Istoplasmosi disseminata o extrapolmonare</li> <li>- Isosporiasi intestinale (durata &gt; 1 mese)</li> <li>- Leucoencefalite multifocale progressiva</li> <li>- Linfoma (Burkitt, immunoblastico, cerebrale primitivo)</li> <li>- Micobatteriosi atipica disseminata o extrapolmonare</li> <li>- Polmonite da <i>Pneumocystis jiroveci</i></li> <li>- Polmoniti ricorrenti (più di un episodio per anno)</li> <li>- Sarcoma di Kaposi</li> <li>- Sepsì ricorrente da <i>Salmonella spp</i></li> <li>- Toxoplasmosi cerebrale</li> <li>- Tubercolosi</li> <li>- Wasting syndrome (cachessia) da HIV</li> </ul> |
|--|--|

\* condizioni cliniche non C attribuibili a HIV o indicative di un difetto dell'immunità cellulo-mediata, oppure condizioni il cui decorso clinico o trattamento è complicato dall'infezione da HIV

## Patologie HIV-correlate

Il virus HIV, oltre a causare danni immunologici e conseguente predisposizione alle infezioni e neoplasie opportunistiche, è di per sé responsabile di quadri clinici specifici.

**L'infezione acuta o primaria da HIV** è una sindrome simil-influenzale o simil-mononucleosica della durata variabile da 1-2 settimane ad alcuni mesi; la durata di malattia, in assenza di specifico riferimento anamnestico riconducibile a recente comportamento a rischio, è spesso l'unico fattore clinico utile a distinguerla da una comune virosi. Clinicamente il paziente può presentare febbre, astenia, artromialgie, linfadenopatia multidistrettuale, talora nausea, vomito, diarrea, esantema fugace morbilliforme o roseoliforme. In questa fase il test HIV del paziente è negativo, potendosi positivizzare 2-6 settimane dopo l'esordio dei sintomi. Raramente sono stati descritti casi di infezione primaria da HIV con deplezione acuta dei linfociti T-CD4 tale da determinare insorgenza di patologie opportunistiche in questa fase; altrettanto raramente in questa fase di malattia sono state descritte manifestazioni neurologiche quali meningite a liquor limpido, encefalite, poliradicolopatie che possono anche lasciare esiti permanenti. L'infezione acuta da HIV generalmente ha un decorso autolimitante ed è seguita dalla fase di latenza clinica della durata media di 8-10 anni. Con la progressiva riduzione dei linfociti T-CD4, oltre al rischio di insorgenza di patologie opportunistiche, si possono osservare danni diretti da HIV che generalmente coinvolgono il sistema nervoso centrale (encefalopatia da HIV o **AIDS Dementia complex** non reversibile) e l'apparato gastroenterico (diarrea cronica con sindrome da malassorbimento che conduce alla **wasting syndrome**); è frequente anche una retinopatia da HIV, generalmente clinicamente silente, visualizzabile solo all'esame oftalmoscopico sotto forma di essudati cotonosi retinici. Meno comuni in fase di infezione acuta da HIV, sebbene gravi ma reversibili con la terapia antiretrovirale, sono quadri di glomerulonefrite che si presenta con una sindrome nefrosica severa, la miocardite che può esitare in una miocardiopatia dilatativa e l'ipertensione polmonare.

## Infezioni opportunistiche

Gli aspetti terapeutici relativi alle principali infezioni opportunistiche sono riassunti nella Tabella 2.

Per quel che riguarda l'apparato respiratorio, le infezioni opportunistiche più ricorrenti sono la polmonite da *Pneumocystis jiroveci*, le polmoniti batteriche ricorrenti, le infezioni da micobatteri polmonari; più raro il riscontro di polmonite da CMV, polmoniti micotiche (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp*, *Histoplasma capsulatum*). La **polmonite da *P. jiroveci*** è frequentemente una delle prime manifestazioni opportunistiche dell'AIDS in pazienti con linfociti T CD4 < 200/mmc. È una polmonite di tipo interstiziale ad andamento subacuto caratterizzata da un'esordio insidioso, dispnea da sforzo ingravescente fino a quadri di marcata insufficienza respiratoria, modesti rialzi termici. L'esame obiettivo toracico è spesso silente. Gli esami di laboratorio sono generalmente poco alterati ad eccezione della lattico deidrogenasi (LDH) che è spesso elevata. Il quadro radiografico è silente nelle fasi iniziali, mentre nelle fasi più avanzate di malattia compare una marcata interstiziopatia diffusa con una maggiore accentuazione in sede iloperilare; alla TC del torace vi è un aspetto di tipo reticolo-nodulare a "vetro smerigliato" e possono esser visibili aree pseudocistiche o falde di pneumotorace. La diagnosi di certezza si basa su analisi molecolari (DNA-PCR) su campioni di lavaggio bronco-alveolare, talvolta anche su campioni di espettorato indotto. Altra manifestazione respiratoria opportunistica è rappresentata dalle **polmoniti batteriche ricorrenti** con la medesima eziologia della popolazione generale o da batteri inusuali (*Rhodococcus equi*, *Nocardia spp*); queste ultime manifestazioni sono meno frequenti ma più gravi e caratterizzate da lesioni escavative e possibile coesistenza di focolai settici in altri distretti corporei. Per quel che riguarda la **tubercolosi**, i pazienti HIV positivi hanno un rischio di malattia da 25 a 30 volte superiore rispetto alla popolazione generale, con una maggiore incidenza di forme extrapolmonari (osso, meningi, reni, linfonodi profondi e superficiali, etc.). Le **micobatteriosi atipiche** compaiono generalmente in presenza di una conta di linfociti T-CD4 < 50/mmc; il quadro clinico-radiologico non è dissimile dalla tubercolosi e non sono infrequenti le localizzazioni extrapolmonari (epatiche, spleniche, gastroenteriche, midollari, linfonodali). La diagnosi di micobatteriosi si basa sull'aspetto clinico-radiologico, sull'isolamento micobatterico da emocolture e colture su biopsie dell'organo coinvolto.

Le infezioni opportunistiche del sistema nervoso centrale più frequenti sono la meningite da *Cryptococcus neoformans*, la nuerotossoplasmosi, la leucoencefalite multifocale progressiva, le encefaliti erpetiche (HSV, VZV, CMV); meno frequentemente si osservano le meningiti da *Listeria*, *M. tuberculosis*, VZV. La **meningite da *C. neoformans***, frequente con conta di linfociti T-CD4 < 100/mmc, è caratterizzata dal liquor cefalorachidiano (LCR) limpido e per la comparsa di febbre e cefalea intensa con moderata/assente rigidità nucale; è possibile la presenza di segni di disseminazione criptococcica la cui localizzazione più frequente è quella cutanea con comparsa di lesioni papuplo-nodulari piccole e diffuse. La diagnosi si basa sull'esame diretto del liquor mediante colorazione con inchiostro di china (India Ink), sull'esame colturale, sulla ricerca dell'antigene criptococcico con metodica immunoenzimatica. L'esame chimico-fisico del LCR mostra modesta/assente pleiocitosi con ipoglicorachia. Il quadro radiologico (TC o RMN) è spesso silente; talvolta può esser presente un criptococcoma cerebrale. La **toxoplasmosi cerebrale** può

esordire con cefalea intensa, rallentamento psicomotorio, crisi epilettiche, deficit neurologici focali. Talvolta il quadro neurologico è silente nonostante la presenza di multiple lesioni cerebrali. Le indagini radiologiche (TC o RMN) mostrano lesioni generalmente multiple (prevalentemente sottocorticali) associate a spiccato edema perilesionale. Qualora la localizzazione delle lesioni permetta l'esecuzione della rachicentesi, la realizzazione di esami molecolari (DNA-PCR) sul LCR permette di confermare la diagnosi eziologica con buona accuratezza; l'esame chimico-fisico del LCR, così come la sierologia anti-toxoplasma, sono di scarso ausilio diagnostico. La **leucoencefalite multifocale progressiva** è provocata dal *polyomavirus* JC ed interessa la sostanza bianca. L'esordio ed il decorso clinico sono insidiosi, la sintomatologia è prettamente neurologica e dipende dalla sede delle lesioni; generalmente possono esser presenti quadri di emiparesi, disturbi visivi, deficit della deambulazione, cognitivi e del linguaggio. La RMN mostra lesioni sottocorticali iperintense nelle acquisizioni in T2 e ipointense in T1. La diagnosi di certezza si basa sulla ricerca del virus JC sul LCR mediante PCR (positiva nel 70% dei casi). Al momento non esiste una terapia eziologica valida; solo il recupero immunologico realizzabile con la terapia antiretrovirale può migliorare il controllo dell'infezione. L'**encefalite da CMV** si osserva in genere in pazienti con linfociti T-CD4 < 50/mmc ed insorge con febbre, stato confusionale, letargia o psicosi acuta. La ricerca del CMV-DNA con PCR sul liquido cefalorachidiano è positiva in oltre il 90% dei casi. L'aspetto radiologico (TC o RMN) evidenzia spesso un'impregnazione contrastografica periventricolare.

L'infezione opportunistica più comune dell'occhio è la **retinite da CMV**, monolaterale o bilaterale. All'esame oftalmoscopico sono evidenti aree di essudazione a fiocco di cotone, iperemia ed emorragia di forma allungata (a fiamma); la diagnosi deve essere precoce in quanto il rischio di cecità aumenta significativamente con il ritardo diagnostico. Pertanto, tutti i pazienti con linfociti T-CD4 < 200/mmc, devono essere sottoposti a regolari controlli oftalmologici. Altre forme di infezioni oculari più rare possono esser dovute a *T. gondii*, *Candida spp*, *Treponema pallidum* e VZV (quest'ultima con significativa impronta necrotizzante).

Le infezioni opportunistiche dell'apparato gastroenterico sono frequenti e possono interessare tutto il tratto digerente. L'**esofagite e la stomatite da Candida spp** sono frequenti in pazienti con conta dei linfociti T-CD4 < 200/mmc. Il paziente con esofagite lamenta dolore retrosternale, disfagia con difficoltà ad alimentarsi; la diagnosi si basa sull'osservazione diretta di placche biancastre esofagee in sede di gastroscopia. La stomatite da *Candida spp* si manifesta con la comparsa di chiazze biancastre orali o linguali facilmente rimuovibili con mucosa sottostante iperemica; la diagnosi è sostanzialmente clinica e può esser confermata da un esame microbiologico colturale da tampone eseguito sulle lesioni. Altra forma d'interessamento esofageo è l'**esofagite da CMV** (più raramente da HSV), la cui presentazione clinica non è dissimile dalle forme da *Candida*, dalle quali può differire per la presenza di epigastralgia dovuta a coinvolgimento gastrico; la diagnosi si basa sull'esame microscopico con immunoistochimica di un prelievo biptico eseguito in gastroscopia. Abbastanza comune è anche la **leucoplachia villosa del cavo orale** (EBV-correlata), generalmente asintomatica, caratterizzata dalla presenza di strie longitudinali biancastre sui bordi della lingua. Le **enteriti** sono molto frequenti in fase avanzata di malattia e possono esser dovute a numerosi patogeni quali *Giardia lamblia*, *Isospora belli*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium parvum*, *Microsporidium spp*. I pazienti lamentano diarrea persistente associata a

nausea, dolore addominale e perdita di peso; talvolta può essere presente febbre, soprattutto nelle forme micobatteriche e da CMV. La diagnosi si basa sull'esame a fresco delle feci e sulla coprocultura; in caso di sospetta eziologia da CMV la diagnosi si basa sull'esame microscopico con immunoistochimica di un prelievo bioptico ottenuto mediante indagine endoscopica. Circa il 10% dei pazienti italiani sieropositivi per HIV è affetto anche da epatite B cronica e circa un terzo da epatopatia C cronica.

Le manifestazioni cutanee più ricorrenti sono l'herpes zoster multimetamerico, l'herpes simplex mucocutaneo persistente (> 1 mese), il mollusco contagioso (lesioni papulari multiple con ombelicatura centrale che interessano vaste aree cutanee, prevalentemente a livello del volto, tronco e zone genitali), condilomi e verruche volgari da HPV.

Tabella 2 – Terapia e profilassi secondaria delle principali infezioni opportunistiche in corso di infezione da HIV

Patologia	Terapia I scelta	Terapia II scelta	Profilassi secondaria
Polmonite da <i>P. jiroveci</i>	Cotrimossazolo (80/400 mg) 5 fl x 3/die ev o 2 cp x 3/die per os (durata 21 giorni)  Terapia steroidea nelle forme gravi	Clindamicina 600mg x 4/die ev + Primachina 15-30 mg base/die per os  Terapia steroidea nelle forme gravi	Cotrimossazolo (160/960 mg) 1 cp/die o, se allergia a sulfamidici, Pentamidina 300 mg aerosol una volta al mese (sospendere se CD4 > 200/mm <sup>3</sup> per almeno 3 mesi)
Infezione disseminata da MAC	Claritromicina 500 mg x 2 per os + Etambutolo 15 mg/kg/die in 3 somministrazioni per os + Rifabutina 300 mg/die per 9-12 mesi	Azitromicina 500 mg/die per os + Etambutolo 15 mg/kg/die per os + Fluorochinolone <sup>s</sup> per os per 9-12 mesi	Devono essere usati gli stessi farmaci della terapia agli stessi dosaggi (sospendere se CD4 > 100/mm <sup>3</sup> per almeno 6 mesi)
Malattia tubercolare	Per 2-3 mesi: Rifampicina 600 mg/die oppure Rifabutina 300 mg/die + Isoniazide 300 mg/die + Etambutolo 400-500 mg x 3/die + Pirazinamide 500 mg x 3/die  A seguire (per 4-12 mesi a seconda della localizzazione): Rifampicina 600 mg/die oppure Rifabutina 300 mg/die + Isoniazide 300 mg/die	Per 2-3 mesi: Rifampicina 600 mg/die oppure Rifabutina 300 mg/die + Isoniazide 300 mg/die + Etambutolo 400-500 mg x 3/die + Moxifloxacina 400 mg/die o Levofloxacina 500-750 mg/die  A seguire (per 4-12 mesi a seconda della localizzazione): Rifampicina 600 mg/die oppure Rifabutina 300 mg/die + Isoniazide 300 mg/die	
Meningite da criptococco	Terapia d'attacco: Amfotericina B liposomiale 4-6 mg/kg/die + flucitosina 25 mg/kg per os x 4/die per almeno 2 settimane  A seguire terapia di consolidamento: Fluconazolo 400 mg/die per os per 8 settimane	Terapia d'attacco: Fluconazolo 400-800 mg/die per os o ev + flucitosina 25 mg/kg per os x 4/die per 4-6 settimane  A seguire terapia di consolidamento: Itraconazolo 200 mg x 2/die per 8 settimane	Fluconazolo 200 mg/die per os oppure Itraconazolo 200 mg/die (sospendere se CD4 > 200/mm <sup>3</sup> per almeno 6 mesi)

Toxoplasmosi cerebrale	Pirimetamina 200 mg/die il 1° giorno, quindi 50-75 mg/die per os + Acido folinico + Sulfadiazina 1 g x 4/die oppure Bactrim F 2 cp x 2/die per os o 2 fl x 2/die ev	Pirimetamina 200 mg/die, quindi 50-75 mg/die per os + ac. folinico + Clindamicina 600 mg x 4/die ev oppure Azitromicina 900-1200 mg /die per os	Pirimetamina 25-50 mg/die + Sulfadiazina 500-1000 mg x 4/die + acido folinico (sospendere se CD4 > 200/mm <sup>3</sup> per almeno 3 mesi)
Malattia da CMV (retinite, encefalite, polmonite)	Valganciclovir 900 mg x 2/die per os per 14-21 giorni	Ganciclovir 5mg/kg x 2/die ev per 14-21 giorni oppure Cidofovir* 5 mg/kg/die ev per 2 settimane	Valganciclovir 900 mg/die per os oppure Ganciclovir 5 mg/kg/die ev 5 volte la settimana oppure Cidofovir* 5mg/kg a settimane alterne (sospendere se CD4 > 100/mm <sup>3</sup> per almeno 6 mesi)
Colite/ esofagite da CMV	Valganciclovir 900 mg/die per os (solo se le turbe dispeptiche non alterano l'assorbimento) o Ganciclovir 5mg/kg x 2/die ev per 3-6 settimane		
Candidosi orofaringea, esofagea	Fluconazolo 200-400 mg/die os o ev (per 14-21 giorni se esofagite)  Se resistenza: Voriconazolo 200 mg x 2/die per os o ev oppure Caspofungin 70 mg il 1° giorno e 50 mg/die ev a seguire	Itraconazolo sol orale 200 mg/die (per 14-21 giorni se esofagite)	

<sup>§</sup> Levofloxacin 500-750 mg/die; Moxifloxacin 400 mg/die; Ciprofloxacina 500-750 mg x 2/die

\* ogni dose deve essere somministrata associata ad idratazione salina ev e Probenecid 2 g per os 3 ore prima della somministrazione di Cidofovir, 1 g 2 ore e 8 ore dopo la somministrazione (in totale 4 g)

## Neoplasie HIV-correlate

Le neoplasie più frequenti in corso di infezione da HIV, secondarie al deficit di immunosorveglianza, sono il sarcoma di Kaposi (SK), i linfomi non-Hodgkin (LNH) ad alto grado di malignità, il linfoma cerebrale primitivo, il carcinoma della cervice uterina. Altre neoplasie segnalate nei pazienti con infezione da HIV includono i carcinomi a cellule squamose della bocca e dell'ano, i carcinomi basocellulari della cute, il melanoma maligno, gli astrocitomi cerebrali. Il **sarcoma di Kaposi** può manifestarsi anche in soggetti con linfociti T-CD4 > 200/mm<sup>3</sup>, è dovuto all'herpesvirus 8 (HHV-8) ed è più frequente nella popolazione omosessuale. Esordisce con lesioni cutanee nodulari ben rilevate rosso-violacee che tendono a confluire in placche; nell'arco di settimane/mesi si osserva diffusione ai linfatici locali e, quindi, disseminazione ematogena con interessamento viscerale più frequente a fegato, polmoni, apparato digerente. Le forme cutanee, qualora sia iniziata tempestivamente una corretta terapia antiretrovirale, generalmente regrediscono; in caso di coinvolgimento viscerale è necessario instaurare un trattamento chemioterapico che, però, non assicura un tasso di successo terapeutico soddisfacente. Il **linfoma non-Hodgkin** ad alto grado di malignità si osserva solo nelle fasi avanzate di immunodepressione. È aggressivo sin dal suo esordio (spesso già stadio III o IV), potendo presentare interessamento extranodale e multidistrettuale (polmone, apparato gastroenterico, fegato, encefalo, rene, miocardio). La prognosi è generalmente severa, sebbene migliorabile con una specifica e precoce chemioterapia associata

alla terapia antiretrovirale. Il **linfoma cerebrale primitivo** a cellule B ed alto grado di malignità si presenta clinicamente con cefalea ingravescente, deficit neurologici focali e compare in fasi avanzate di immunodepressione (linfociti T-CD4 < 50/mm<sup>3</sup>). L'esame TC o RMN dell'encefalo documenta una lesione (raramente più di una) a localizzazione profonda e periventricolare; la ricerca di EBV nel liquor cefalorachidiano è positiva in quasi il 100% dei casi. La prognosi è quasi invariabilmente infausta nonostante l'intervento radioterapico. Il **carcinoma della cervice uterina** è dovuto alla trasmissione sessuale di HPV (ceppi 16, 18, 45, 46); vista la facilità diagnostica grazie all'esecuzione del Pap-test, è importante sottoporre regolarmente (almeno una volta l'anno) tutte le donne HIV+ a tale esame.

## Diagnosi

La diagnosi di infezione da HIV viene normalmente eseguita mediante ricerca sierologica degli anticorpi anti-HIV-1 con metodica ELISA, seguita da conferma con metodo Western-blot nei casi di positività al primo test. Dopo l'infezione, il virus entra in un periodo di latenza (definito periodo finestra) durante il quale non vi è la produzione anticorpale; nella quasi totalità dei pazienti 3 mesi dopo l'infezione compaiono gli anticorpi che persistono per tutta la vita. Il test HIV deve essere proposto a tutti i pazienti che abbiano anamnesi positiva per malattie sessualmente trasmesse, nonché a tutte le persone che riferiscano rapporti sessuali non protetti con partners multipli e/o a serologia non nota. Il test deve essere inoltre proposto anche a tutte le donne in gravidanza vista l'efficacia dei regimi profilattici relativamente alla prevenzione della trasmissione materno-infantile di HIV. Le indagini molecolari (HIV-RNA quantitativo plasmatico) devono essere riservate ai pazienti con accertata diagnosi sierologica (valutazione dell'inizio di una terapia antiretrovirale o monitoraggio dell'efficacia virologica della terapia), oppure in caso di sospetto di infezione acuta. La conta dei linfociti T-CD4 fornisce un parametro fondamentale per la definizione dello status immunologico del paziente, sia per la valutazione dell'inizio di una terapia antiretrovirale, che per il monitoraggio dell'efficacia immunologica della terapia. Nei pazienti in terapia, alla soppressione della replicazione virale, segue un graduale aumento dei linfociti T-CD4 plasmatici, la cui durata è tanto maggiore quanto più basso era il numero dei T-CD4 all'inizio della terapia. I test di resistenza virologica (genotipici e fenotipici) sono utili a determinare l'eventuale presenza di mutazioni conferenti resistenza ai farmaci antiretrovirali; tali test devono essere eseguiti nei pazienti che iniziano una terapia, nonché nei pazienti in terapia che presentano fallimenti virologici e/o immunologici.

## Evoluzione clinica e prognosi

La comparsa di manifestazioni cliniche HIV correlate è parallela al declino immunologico espresso dal numero dei linfociti T-CD4+. Il periodo che intercorre tra l'infezione e le manifestazioni cliniche HIV-correlate (AIDS) ha una durata media di 5-10 anni (range 2 - oltre 20 anni). In generale sono individuabili tre distinti pattern di progressione dalla sieroconversione all'AIDS: i *progressori rapidi* in cui il declino immunologico e le manifestazioni di malattia possono sopraggiungere anche dopo soli 2 anni; i *progressori intermedi*, che rappresentano la condizione prevalente, in cui il tempo di incubazione è di circa 7-8 anni; i *progressori lenti*,

identificabili con la categoria dei *long-term non progressors* o *ELITE controllers* in cui l'intervallo tra sieroconversione e malattia è di oltre 20 anni.

La prognosi dell'infezione da HIV/AIDS è stata completamente cambiata dall'avvento delle terapie di combinazione antiretrovirale. Tuttavia il ritardo di diagnosi, la presenza di infezioni o neoplasie opportunistiche alla diagnosi, la compliance del paziente e la tossicità della terapia, la gestione delle eventuali resistenze virologiche, le comorbidità, rappresentano dei fattori che influenzano significativamente la prognosi individuale.

## Terapia

A partire dal 1996, grazie alla maggiore disponibilità di farmaci antiretrovirali appartenenti a diverse classi farmacologiche, nasce la terapia antiretrovirale di combinazione che ha determinato un cambio repentino e spettacolare della storia naturale dell'infezione da HIV. Tali regimi terapeutici devono però essere assunti per tutta la vita e necessitano di un'aderenza alla terapia pressoché totale (> 95%) da parte del paziente al fine di ridurre al minimo il rischio dell'emergenza di mutazioni virali conferenti resistenza. I farmaci antiretrovirali attualmente disponibili sono elencati nella tabella 3. Le terapie antiretrovirali sono inoltre gravate da una tossicità non certo trascurabile, le cui manifestazioni più frequenti sono anomalie metaboliche (dislipidemie, iperglicemia/diabete), anomala distribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia/lipoatrofia), epatotossicità, disturbi gastrointestinali, cardiovascolari, etc. Sono possibili anche fenomeni di immunoricostruzione (IRIS: *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*) osservabili nei pazienti in cui il rapido ripristino del pool di cellule T-CD4, causa una riacutizzazione di patologie opportunistiche silenti (tubercolosi, meningite criptococcica, infezioni da micobatteri atipici, infezione da CMV) come conseguenza di processi infiammatori secondari alla rinnovata capacità di rispondere al patogeno. La disponibilità di numerose molecole appartenenti a diverse classi farmacologiche, le interazioni con altri farmaci, la gestione della tossicità acuta e cronica, la gestione delle eventuali resistenze, rendono la terapia antiretrovirale di esclusiva pertinenza specialistica.

Tabella 3 – farmaci anti-HIV attualmente disponibili

<b>Classe</b>	<b>Principio attivo</b>
Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)	Abacavir (ABC); Didanosina (ddI); Emtricitabina (FTC); Lamivudina (3TC); Stavudina (d4T); Tenofovir (TFV); Zidovudina (AZT)
Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)	Efavirenz (EFV); Etravirina (ETV); Nevirapina (NVP)
Inibitori della proteasi (IP)	Atazanavir (ATV); Darunavir (DRV); Fosamprenavir (FSV); Indinavir (IDV); Lopinavir/ritonavir (LPV/r); Nelfinavir (NFV); Ritonavir (RTV); Saquinavir (SQV); Tipranavir (TPV)
Inibitori della fusione	Enfuvirtide (T-20)
Inibitori dell'integrasi	Raltegravir (RTG)
Antagonisti del recettore CCR5	Maraviroc

Nei Paesi a risorse limitate i principi attivi disponibili sono pochi, determinando di conseguenza una significativa riduzione delle opzioni terapeutiche disponibili.

## **Prevenzione**

La prevenzione dell'infezione primaria da HIV si basa essenzialmente sull'attuazione di comportamenti sessuali responsabili che prevedano, in caso di rapporti occasionali o con partners a sierologia non nota, l'utilizzo sistematico del preservativo dall'inizio alla fine del rapporto. Per quanto riguarda il rischio di trasmissione parenterale, questo è praticamente annullato in caso di trasfusione di sangue e derivati laddove vi sia l'obbligo di legge del controllo virologico; mentre permane laddove lo screening sul sangue e sugli emoderivati si basi esclusivamente sul test HIV in quanto il test può essere falsamente negativo in caso di sangue proveniente da persone che siano nel "periodo finestra" dell'infezione. Nei Paesi a risorse limitate ad alta prevalenza di HIV ed endemici per malaria, considerata la frequenza significativa di trasfusioni di sangue di cui possono abbisognare i pazienti affetti da attacchi malarici severi (specialmente bambini di età < 5 anni), il rischio di trasmissione parenterale di HIV può essere ben al di sopra di quanto si possa immaginare. Lo scambio di siringhe o l'utilizzo di oggetti contaminati (lame da barba, rasoi, bisturi o strumentazioni chirurgiche) possono anch'esse essere causa di trasmissione parenterale di HIV. Altra questione importante è la promozione della prevenzione della trasmissione materno-infantile di HIV, la cui efficacia necessita in prima istanza un più ampio ricorso al test in corso di gravidanza che deve essere fortemente raccomandato a tutte le donne al fine di preservare la salute sia della madre che del nascituro.

Da tutto ciò consegue l'importanza di promuovere campagne di informazione ed educazione della popolazione generale per attuare comportamenti sessuali responsabili; di promuovere la sicurezza biologica di sangue e derivati ad uso terapeutico; di favorire lo screening sistematico e precoce delle donne in gravidanza al fine di potenziare le attività di prevenzione della trasmissione materno-infantile di HIV.