

## Cerebrospinal Fluid escape in corso di HAART

Uno degli aspetti clinicamente più importanti dell'infezione da HIV del sistema nervoso nei pazienti in terapia antiretrovirale, è sicuramente il cosiddetto "CSF (*Cerebrospinal Fluid*), o CNS (*Central Nervous System*) escape", o "CSF discordance". Il "CSF escape" (questa è la definizione che preferiamo e che verrà usata in questo breve report) è definito dalla presenza di HIV-1 RNA nel liquor in pazienti in terapia antiretrovirale stabile con soppressione virologica; o di livelli di HIV-1 RNA liquorale  $\geq 1$  logaritmo in pazienti con HIV-1 RNA non soppresso a livello plasmatico.

Una prima raccolta sistematica di casi di CSF escape è stata effettuata da Canestri et al. nel 2010<sup>1</sup>, in cui vengono descritti retrospettivamente 11 pazienti osservati in due grandi centri di malattie infettive in Francia. Più recentemente, è stata descritta una serie di altri 10 casi provenienti da 4 diversi centri clinici in US, Italia e Svezia.<sup>2</sup> Questi casi sono stati osservati in un periodo di diversi anni, in grandi Centri clinici, indicando che i casi di CSF escape non rappresentano complessivamente, e fortunatamente, un evento frequente nella pratica clinica.

Tutti i pazienti descritti avevano sviluppato sintomi neurologici, che avevano portato agli approfondimenti diagnostici comprendenti l'esame del liquor. La presentazione neurologica e neuroradiologica mediante RMN era variabile, sia per tipo (encefalopatia, meningite, meningoencefalite), gravità ed esordio del quadro clinico, spesso acuto, come già osservato in corso di infezione primaria o di interruzione di terapia antiretrovirale. Nella maggior parte dei casi l'esame del liquor mostrava la presenza di cellule, fino a  $\geq 200/\mu\text{L}$ . Il carico virale liquorale variava da poche centinaia a migliaia di copie/ $\mu\text{L}$ , e, inoltre, 15 su 17 pazienti presentavano, nel liquor, mutazioni associate a farmacoresistenza.

Tutti i pazienti assumevano una terapia di combinazione con almeno 3 farmaci, tranne in due casi in monoterapia con lopinavir/r o darunavir/r.<sup>1</sup> Nonostante al momento del CSF escape il numero dei linfociti CD4 fosse generalmente elevato, quasi tutti i pazienti avevano un nadir di  $\text{CD4} < 200/\mu\text{L}$ , con una mediana di 55 e 35 cellule nei 2 studi sopra citati.

In tutti i casi, l'ottimizzazione della terapia antiretrovirale in base alle mutazioni di farmacoresistenza e delle caratteristiche di neuroefficacia e neuropenetrazione dei singoli farmaci portava ad una risoluzione dei sintomi. Dopo 3-4 mesi, inoltre, si assisteva ad una soppressione della replicazione virale a livello liquorale in 12 su 13 casi.

È possibile che casi di CSF escape si presentino anche in assenza di sintomi neurologici? Ciò avrebbe un'implicazione pratica importante, perchè, nel tempo, questa condizione potrebbe evolvere verso forme sintomatiche o portare alla disseminazione di virus resistente ed a fallimento virologico sistemico. Questa questione è stata in parte esaminata nello studio di *Eden et al.*,<sup>3</sup> in cui veniva valutato il carico virale liquorale in 69 pazienti asintomatici in terapia antiretrovirale stabile e con viremia plasmatica soppressa. Di questi casi, HIV-RNA era identificabile in 7 (10%, mediana 121 c/mL). Questi pazienti, rispetto agli altri pazienti in studio, erano stati trattati per un periodo più lungo, e avevano una storia di interruzione di terapia più frequente, fattori entrambi potenzialmente associato allo sviluppo di farmacoresistenza.

Se questi casi possano evolvere verso forme sintomatiche, è stato esaminato in uno studio successivo dello stesso gruppo,<sup>4</sup> in cui veniva valutata la presenza di replicazione virale liquorale in una serie di 56

pazienti asintomatici con determinazioni longitudinali nel tempo. HIV-RNA veniva identificato nel liquor nel 25% casi, ma in nessun caso ciò si associava allo sviluppo di sintomi o ad un fallimento virologico sistemico. Nella maggior parte dei casi il riscontro era in realtà occasionale, suggerendo una fluttuazione dei livelli replicativi al di sopra dei limiti di identificazione ("blips") senza evidente significato clinico o predittivo.

In conclusione, il CSF escape riflette un'infezione compartimentalizzata a livello intratecale, si può associare a malattia neurologica significativa, e questa può beneficiare in modo drammatico dell'ottimizzazione della terapia antiretrovirale in corso. Questo fenomeno è verosimilmente la conseguenza di una mancata sop-

pressione centrale della replicazione virale da parte dei farmaci in uso, che può essere la conseguenza sia delle caratteristiche di alcuni farmaci antiretrovirali, non ottimali in termini neuropenetrazione e neuroefficacia, che della presenza di ceppi virali resistenti, che necessiterebbero, a livello intratecale, di concentrazioni di farmaci più elevate di quelle normalmente raggiunte.

Dal punto di vista pratico, il CSF escape andrebbe considerato in pazienti trattati con sintomi o segni neurologici, anche lievi. Tuttavia, può essere utile, al momento dell'impostazione di una terapia antiretrovirale, valutare la possibilità di un futuro sviluppo di CSF escape anche in quei pazienti asintomatici, ma con possibili fattori di rischio per questa condizione, per esempio con un basso nadir di cellule CD4+.

## Bibliografia

1. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 773-738.

2. Peluso M, Ferretti F, Peterson J, Lee E, Gisslén M, Angoff N, Cinque P, Price R, Spudich S. Discordance between Plasma and Cerebrospinal Fluid HIV in Virologically Controlled Patients Presenting with Neurologic Symptoms. *CROI 2012, abstract 489*.

3. Edén A, Fuchs D, Hagberg L et al. HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2010; 202: 1819-1825

4. Edén A, Hagberg L, Svennerholm B, Price RW, Gisslén M. Longitudinal Follow up of Detectable HIV 1 RNA in Cerebrospinal Fluid in subjects on Suppressive Antiretroviral Therapy. *CROI 2012, abstract 488*.