

Lo screening e la neurodiagnostica nella pratica clinica

La diagnosi di disturbo neurocognitivo HIV-associato (HAND) in clinica

Confermare o escludere la presenza di un disturbo neurocognitivo HIV-associato (HAND) rimane uno dei problemi clinici più frequenti nella pratica clinica. La diagnosi di HAND rimane tutt'oggi una diagnosi di esclusione che comprende una valutazione completa del paziente attraverso una serie di accertamenti diagnostici strumentali. Nel corso degli ultimi mesi non vi sono state novità evidenti nell'approccio diagnostico al paziente con sospetto disturbo neurocognitivo HIV-associato. Sono, invece, state pubblicate delle revisioni critiche della letteratura^{1,2} che hanno fornito una messa a punto dello stato dell'arte sull'argomento. Una serie di questionari su sintomi autoriferiti sono disponibili per lo screening, possono essere somministrati facilmente sfruttando i tempi di attesa per visite o esami e possono fornire la base per ulteriori approfondimenti diagnostici. Test di screening brevi, che richiedono solo un minimo training dell'operatore, comprendono l'*HIV Dementia Scale* (HDS), l'*International HIV Dementia Scale* (IHDS) e il *Mini Mental State Examination* (MMSE). Per una valutazione precisa è necessario ricorrere a batterie di test neuropsicologici che esplorino almeno 5 aree cognitive con almeno due diversi test per area cognitiva. L'esame neuropsicologico rappresenta ancora oggi uno standard diagnostico importante. Richiede tuttavia personale specializzato e un tempo di esecuzione da 90 a 120 minuti, condizioni non facilmente realizzabili in molti centri clinici. Sono disponibili anche test computerizzati che tuttavia non sono sufficientemente standardizzati per sostituire l'esame neuropsicologico completo e batterie di test neuropsicologici brevi che hanno il vantaggio di richiedere un minor tempo di esecuzione. Un esame neurologico completo è fondamentale per valutare i test eseguiti e ricercare segni o sintomi di patologie confondenti. È importante anche effettuare un'attenta analisi per valutare la presenza di disturbi d'ansia e soprattutto di depressione. Una volta accertata la presenza di un deficit neuro-cognitivo dovranno essere eseguiti esami di laboratorio generali, esami del liquor ed esami di neuroimaging (preferibilmente RMN cerebrale) per definire meglio la situazione clinica ed escludere infezioni opportunistiche o neoplasie del SNC e/o encefalopatie tossiche e dismetaboliche.

Limiti e vantaggi degli attuali test di screening

Diversi test sono stati proposti sia per lo screening dei disturbi neurocognitivi HIV-associati sia per una valutazione del paziente in situazioni nelle quali un esame neuropsicologico completo non fosse possibile.

Vantaggi e limiti dei test di screening sono stati oggetto di revisioni sistematiche delle letterature^{2,3} e di diversi *abstracts* a congressi internazionali. I test di *screening* comprendono questionari basati su sintomi autoriferiti (che richiedono solo pochi minuti), le sopra riportate HDS, IHDS e il MMSE (che richiedono tra 5 e 10 minuti di tempo e un minimo training per gli operatori), batterie di test computerizzati (di durata variabile e che richiedono un certo *training* per gli operatori) e batterie di test neuropsicologici brevi (3 o 4 test neuropsicologici della durata di 15-20 minuti e che richiedono personale specializzato). Tra i test basati su sintomi autoriferiti quello che ha ricevuto maggior attenzione è il cosiddetto test delle tre domande,⁴ che consente di effettuare una prima valutazione del paziente con notevole rapidità e semplicità e per tale motivo è stato inserito in diverse Linee Guida tra le quali quelle EACS e quelle Italiane. Tuttavia, basarsi sul risultato di questionari non è certo un approccio ideale né tantomeno esaustivo, dal momento che la sensibilità del test delle tre domande per la HAND (forme sintomatiche e asintomatiche) è risultata solo del 15% nella coorte CHARTER.⁵ Anche l'HDS, l'IHDS e il MMSE, malgrado indubbi vantaggi di maggiore sensibilità e considerevole rapidità e semplicità, hanno limiti non trascurabili di accuratezza diagnostica, soprattutto nelle forme lievi o asintomatiche di HAND.^{3,6} Un approccio più accettabile sembra essere quello del ricorso a batterie di test brevi consistenti in 3 o 4 test neuropsicologici. Tali batterie brevi hanno mostrato adeguata sensibilità e specificità nel paziente con sospetta HAND.⁷ Infine le batterie di test computerizzate necessitano ancora di adeguata standardizzazione e hanno il limite di non poter testare adeguatamente le aree cognitive dell'apprendimento e della fluenza verbale.³

Importanza della valutazione dell'impatto funzionale del disturbo neurocognitivo

Una volta accertata la presenza di un disturbo neurocognitivo ed esclusa la presenza di patologie confondenti che possano giustificare di per sé il deficit, un passaggio fondamentale è rappresentato dalla valutazione dell'impatto funzionale del disturbo neurocognitivo sulle attività quotidiane. In accordo con gli attuali criteri di classificazione, se la compromissione funzionale sarà assente il paziente risulterà affetto da deficit neurocognitivo asintomatico (ANI), se risulterà lieve da disturbo neurocognitivo lieve (MND), se risulterà moderata o grave da demenza HIV-associata (HAD). La valutazione della compromissione funzionale si basa oltre che sull'esame clinico anche su dati autoriferiti rilevati con l'anamnesi e con l'ausilio di questionari.

Recenti lavori rafforzerebbero quanto riportato in passato facendo ipotizzare che dati autoriferiti dal paziente possono portare ad una sottostima del reale impatto funzionale del deficit neurocognitivo. Valutazioni condotte con misure più oggettive in pazienti con ANI fanno supporre che il deficit asintomatico potrebbe essere in realtà meno "asintomatico" di quanto riportato da analisi basate solo su questionari.⁸ Al contrario, analizzando l'effetto di differenti *cut-off* di valutazione di test neuropsicologici, è stato ipotizzato che *cut-off* troppo stringenti di soglia di anormalità potrebbero portare ad una diagnosi falsamente positiva di ANI e a sovrastima della sua prevalenza.⁹ Tali dati contrastanti si muovono nel solco delle attuali incertezze sulla reale natura e sulla storia naturale delle forme asintomatiche (ANI) di deficit neurocognitivo. Maggiori sforzi di ricerca in questo settore sono senz'altro necessari ed auspicabili.

Bibliografia

1. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med.* 2011 Nov; 19 (4): 137-42.
2. Valcour VG. Evaluating cognitive impairment in the clinical setting: practical screening and assessment tools. *Top Antivir Med.* 2011 Dec; 19 (5): 175-80.
3. Valcour V, Paul R, Chiao S, Wendelken LA, Miller B. Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2011 Oct; 53 (8): 836-42.
4. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS 2010 Jun 1; 24 (9): 1243-50.*
5. Perez-Vavlero I, Heaton R, Letendre S, et al. Validation of the EACS Guidelines 2011 Algorithm for detecting HAND in the CHARTER Cohort. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. *Seattle March 5-8 2012. Abstract 508.*
6. Haddow L, Floyd S, Copes A, Gilson R. A systematic review of the diagnostic accuracy of the HIV Dementia Scale and International HIV Dementia Scale. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. *Seattle March 5-8 2012. Abstract 501.*
7. Moore D, Roedger M, Eberly L, et al. Identification of an abbreviated test battery for the detection of HIV-associated neurocognitive impairment in an early-treated HIV cohort. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. *Seattle March 5-8 2012. Abstract 499.*
8. Blackstone K, Moore D, Woods S, et al. How "asymptomatic" is HIV-associated asymptomatic neurocognitive impairment? 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. *Seattle March 5-8 2012. Abstract 497.*
9. Meyer A-C, Boscardin J, Kwasa J, et al. Empirical and theoretical approaches to estimating false positive diagnoses of HIV-associated neurocognitive disorders using Frascati criteria: Kenya. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. *Seattle March 5-8 2012. Abstract 502.*