

Le nuove prospettive del Neuroimaging nel paziente HIV

Tecniche di neuroimaging

Le principali tecniche di neuroimaging sono la tomografia assiale computerizzata (TAC), la risonanza magnetica (RM), la tomografia computerizzata ad emissione di singoli fotoni (SPECT), la tomografia ad emissione di positroni (PET), l'ecografia/neurosonologia (Doppler carotideo e transcranico), la mielografia e l'angiografia convenzionale con catetere. Le tecniche di risonanza magnetica dal livello convenzionale (pesato in T1 vs. T2, spin-echo vs gradient echo) si sono evolute offrendo una vasta gamma di possibilità (ecoplanare, a diffusione, perfusione, spettroscopica, a trasferimento di magnetizzazione). Anche la TAC ha subito un'evoluzione con la tecnica spirale, in cui l'immagine è formata in una modalità elicale continua con maggior risoluzione e tempi più brevi di esecuzione.

La RM si basa sulle proprietà dei protoni di idrogeno in risposta a campi magnetici e impulsi di radiofrequenza. Uno dei principali progressi dell'ultima decade è stato la diffusione della RM ecoplanare, che consente un'acquisizione rapidissima delle immagini ed una varietà di nuove immagini (per sequenze di impulsi). Il valore della RM è stato accresciuto dallo sviluppo di tecniche avanzate, come la RM a diffusione, a perfusione e spettroscopica. Le tecniche di imaging funzionale comprendono la RM funzionale (fMRI), la SPECT e la PET. Nell'infezione da HIV queste tecniche avanzate hanno ad oggi un ruolo puramente di ricerca. La RM funzionale si basa sul rilevamento di variazioni focali di ossigenazione del sangue (ossiemoglobina/dossiemoglobina) in risposta all'esecuzione di un'attività, e rilevano quindi l'integrità, la tipologia e l'intensità delle risposte funzionali. La RM a perfusione utilizza il passaggio del gadolinio per misurare il flusso ed il volume ematico nella microcircolazione cerebrale.

La PET e la SPECT sono definite immagini di tecnica nucleare, basata sulla somministrazione di molecole radio marcate e sulla rilevazione della captazione di queste molecole da parte dei tessuti. Il ruolo principale di PET e SPECT è caratterizzare variazioni metaboliche nel cervello per masse patologiche o corrispondenti a decadimento cognitivo nella popolazione HIV positiva.

■ Risonanza Magnetica classica

La versione classica della RM è caratterizzata dai metodi spin-echo o gradient-echo che descrivono sequenze di impulsi pesate in T1 ed in T2. Le immagini pesate in T1 (T1WI) rilevano variazioni anatomiche, come l'effetto massa, lo spostamento della linea mediana o la cancellazione dei solchi, alcune forme di emorragia, calcificazioni, degenerazione grassa ed il passaggio del gadolinio attraverso le meningi o la barriera ematoencefalica. Le immagini pesate in T2 (T2WI) rilevano quasi tutte le patologie del SNC grazie alla loro sensibilità all'allungamento della depolarizzazione dei protoni dell'acqua. La maggior parte delle patologie del SNC sono caratterizzate da un aumento della componente acquosa per svariati processi patologici, quali edema, demielinizzazione, infiammazione, gliosi, forme degenerative, necrosi e si evidenziano perciò come immagini chiare in T2. *Short-tau inversion recovery* (STIR) per il midollo e *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) per il cervello sono tecniche che si basano sulla sensibilità della metodica T2 nel riconoscere l'aumentato contenuto di acqua ma comprendono anche impulsi di ritorno invertiti che distinguono il liquido cefalorachidiano. Le immagini in FLAIR forniscono un ottimo livello contrastografico per le patologie intracraniche nella popolazione HIV⁺ ed in altre patologie neurologiche.²

■ Risonanza Magnetica spettroscopica

La Risonanza Magnetica spettroscopica si basa sulla diversa reattività al campo magnetico di svariati metaboliti presenti nel sistema nervoso, rilevati con tecnica di soppressione del livello acqueo e con voxel (finestra di indagine) singoli o multipli. La MRs può essere effettuata con la maggioranza degli apparecchi ad 1.5-T con l'applicazione di software commerciali. Il tempo di acquisizione delle immagini è in genere inferiore a 8 minuti. I dati ottenuti son quantitativi (AUC, i picchi sono espressi come parti per milione, ppm) o semiquantitativi, ossia il rapporto fra il picco di un metabolita ed un altro (di solito la creatina). Nella clinica i metaboliti studiati sono il mio-inositolo (mI, 3,6 ppm, marcato-

re astrocitario, elevato nell'iponatremia, nella sclerosi multipla, nell'Alzheimer e nell'infezione da HIV, ridotto nell'encefalopatia epatica ed ipossica, nell'ictus e nei tumori), la colina (Cho, 3.25 ppm, che aumenta con l'accelerato *turn/over* cellulare essendo un marcatore di membrana ed è elevato nei tumori, nelle malattie neurodegenerative e nella flogosi), la creatina (Cr, 3.0 ppm, indice di attività cellulare e riferimento per gli altri parametri che sono solitamente espressi come X/Cr), glutamina/glutammato (2.2-2.4 ppm, marcatore di metabolismo, aumentato nell'encefalopatia epatica e ipossica e diminuito nell'Alzheimer), N-acetil-aspartato (NAA, 2.0 ppm, marcatore di integrità neuronale ed assonale, la cui riduzione si osserva nell'ictus, nei tumori e nelle malattie degenerative), ed il lattato (1.33-0.9 ppm, indice di glicolisi anaerobia, aumentato nell'ischemia ed in alcuni tumori). L'impiego clinico della MRs oggi è la discriminazione dei processi neoplastici da quelli non-neoplastici³ ed il riconoscimento precoce delle infezioni virali, come nella popolazione HIV, dove il suo impiego è tuttavia ancora sperimentale.

■ Risonanza Magnetica a diffusione

La RM a diffusione (DTI, *Diffusion Tensor Imaging*) si basa su gradienti particolari e sulla capacità della scansione ecoplanare nel rilevare la diffusione dell'acqua e permette di costruire immagini anche tridimensionali, usando il calcolo infinitesimale per definire distanze, angoli, volumi e studiare le curve di strutture anatomiche nelle quali una dimensione è molto maggiore delle altre due (es.: le fibre della sostanza bianca). Le molecole d'acqua in un tessuto biologico non sono libere di muoversi, trattenute dalle membrane biologiche e dalle strutture cellulari ed intracellulari, per cui complessivamente si osserva un'isotropia di movimento (moto Browniano): apparentemente, cioè, le molecole d'acqua non si muovono in una direzione particolare, ma lo fanno nella medesima misura in tutte e tre le direzioni. Invece strutture anatomiche omogenee, come i fasci di fibre nervose, presentano un'anisotropia, cioè una peculiare direzionalità che si riflette nella diffusione delle molecole d'acqua e che viene sfruttata per creare le im-

magini 3D del DTI. Se vengono applicati una serie di gradienti di diffusione (cioè variazioni del campo magnetico nel magnete della RMI) in maniera da fornire almeno 3 vettori direzionali (l'utilizzo di 6 gradienti è il minimo indispensabile e ulteriori gradienti migliorano l'accuratezza per l'informazione "diagonale"), è possibile calcolare, per ogni voxel, un tensore che descrive la forma tridimensionale della diffusione delle molecole d'acqua. Questa tecnica permette di rilevare aumenti o riduzioni dell'anisotropia, velocità e direzione della diffusione delle molecole d'acqua. La direzione delle fibre viene indicata dall'autovettore principale del tensore. Questo vettore può ricevere una codifica a colori, fornendo così una cartografia della posizione e direzione dei tratti (rosso per sinistra-destra, blu per superiore-inferiore, e verde per anteriore-posteriore). La brillantezza viene pesata dall'anisotropia frazionale che è una misura scalare del grado di anisotropia in un dato voxel. La "diffusività media" o "traccia" è una misura scalare della diffusione totale all'interno di un voxel. È oggi possibile acquisire le immagini in DTI e le mappe ADC del cervello in circa 30 secondi.

Fra le cause di rallentamento abbiamo l'edema citotossico, la presenza di infiammazione o pus, l'aumento della viscosità e le modificazioni spongiformi. Le cause di aumentata diffusività comprendono l'edema vasogenico e la necrosi. La DTI è utile nella popolazione HIV+ per differenziare le masse intracraniche infettive da quelle neoplastiche e per riconoscere precocemente l'ictus (es. da vasculite o da meningite). La principale applicazione del tensore di diffusione è la visualizzazione della sostanza bianca, per localizzare in maniera tratto-specifica eventuali lesioni e per stabilire la severità del danno cerebrale diffuso, per localizzare i tumori in rapporto ai tratti di materia bianca (infiltrazione, deflessione) e per pianificare interventi chirurgici per alcuni tumori cerebrali consentendo la rilevazione della prossimità e posizione relativa delle vie di conduzione rispetto al tumore (trattografia, che consente di ricostruire il tracciato di una fibra lungo la sua intera lunghezza). Le stime trattografiche dell'orientamento e della forza delle fibre sono incredibilmente accurate.

■ **Risonanza Magnetica a perfusione (PWI)**

Le scansioni RM a perfusione (PWI) descrivono la perfusione del microcircolo cerebrale dopo un bolo rapido di gadolinio che causa un effetto di sensibilizzazione.⁴ Una delle applicazioni della PWI è di integrare l'informazione ottenuta in DTI nell'ictus acuto.⁵ Tuttavia la PWI è anche utile nella popolazione HIV+ per valutare il flusso ematico e dunque le caratteristiche metaboliche delle masse intracraniche e delle alterazioni corticali correlate alla disfunzione cognitiva.

Applicazioni in HIV

■ **Come insorge il danno nell'infezione da HIV e come vi influisce la terapia antiretrovirale?**

Nell'infezione acuta da HIV si osserva, in RM spettroscopica, un aumento diffuso di Cho/Cr, senza una rilevante riduzione di NAA/Cr, progressivo durante le diverse fasi Fiebig (I-IV),⁶ senza tendenza alla riduzione se non con il trattamento antiretrovirale.⁷ In questa fase quindi vi è flogosi ma non perdita significativa di sostanza.⁸ In assenza di terapia antiretrovirale uno studio longitudinale su 83 pazienti ha mostrato che l'infezione cronica da HIV causa atrofia diffusa progressiva a carico della sostanza grigia e bianca, evidente già nei soggetti asintomatici, con particolare interessamento del nucleo caudato e del corpo calloso, e secondariamente delle regioni sottocorticali frontali, parietali e temporali anteriori, maggiormente a carico dell'emisfero destro, con compromissione della memoria, dell'ideazione e della motilità, anche nei sottotipi non-B.⁹ Il calo dei linfociti CD4+ era particolarmente correlato con la progressione della sofferenza neurologica.¹⁰ La perdita di sostanza cerebrale a livello del nucleo caudato¹¹ e dei nuclei della base¹² è progressiva ed importante in presenza di viremia rilevabile (max 8,2% anno) e viene rallentata ma non arrestata dalla terapia antiretrovirale (progressione massima 3,2%/anno), mentre solo uno

studio sembra dimostrare un certo grado di miglioramento con la HAART.¹³ Complessivamente, quindi, la durata dell'infezione da HIV e l'inizio tardivo della terapia antiretrovirale si associano al maggior danno,¹⁴ anche se la sofferenza neurologica è multifattoriale, comprendendo un danno correlato all'età,^{15,16} alla coinfezione HCV,¹⁷ all'abuso di sostanze, ed alla presenza di fenomeni vasculitici o di sofferenza vascolare tromboembolica.¹⁸

Alcuni studi hanno mostrato una correlazione del danno neurologico in *neuroimaging* e l'aumento di citochine infiammatorie nel sangue periferico,^{19,20} o la persistenza di DNA provirale integrato sotto terapia.²¹ Infine alcuni studi su soggetti in terapia hanno correlato il danno neurologico, soprattutto associativo in alcune specifiche regioni del corpo calloso, con sintomi neurologici fini quali l'apatia²² o deficit rilevabili attraverso lo studio della capacità di gerarchizzazione.²³ Nel complesso quindi gli studi dimostrano un danno più precoce e progressivo rispetto alla clinica (tests neuropsicologici) e sembrano suggerire la necessità di un inizio più precoce della terapia antiretrovirale.

Bibliografia

1. Thurnher MM, Thurnher SA, Fleischmann D et al. Comparison of T2-weighted and fluid attenuated inversion-recovery fast spin-echo MR sequences in intracerebral AIDS-associated disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997; 18: 1601-9.
2. Bakshi R, Ariyaratana S, Benedict RHB et al. Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging detects cortical and juxtacortical multiple sclerosis lesions. *Arch Neurol*, 2001; 58: 742-8.
3. Leclerc X, Huisman TA & AG Sorensen: The potential of proton magnetic resonance spectroscopy [(1)HMRS] in the diagnosis and management of patients with brain tumors. *Curr Opin Oncol*, 2002; 14, 292-298.
4. Sorensen AG, Buonnanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH, Lev MH, Huang-Hellinger FR, Reese TG, Weisskoff RM, Davis TL, Suwanwela N Can U, Moreira JA, Copen WA, Look RB, Finkelstein SP, Rosen BR & WJ. Koroshetz: Hyperacute stroke: evaluation with combined multi-section diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. *Radiology*, 1996; 199, 391-401.
5. Keston P, Murray AD & A. Jackson: Cerebral perfusion imaging using contrast-enhanced MRI. *Clin Radiol*, 2003; 58, 505-513.
6. V Valcour, N Sailasuta, T Chalermschai, M Marovich, S Lerdlum, D Suttichom, N Charannarong, L Jagodzinski, N Michael, J Ananworanich, and RV254/SEARCH 010 Study Group. HIV Brain Viral and Inflammatory Signature during Acute Infection. *Abs 54, CROI 2011, Boston, MA, 27 Feb-2 Mar, 2011.*
7. A Young, C Yiannoutsos, E Lee, J Peterson, R Price, R Walter, D Meyerhoff and S Spudich. Progressive Changes in Cerebral Metabolites and Effect of ART in Primary HIV-1 Infection: A Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Abs 76, CROI 2012, Seattle, WA, 5-8 March, 2012.*
8. Sailasuta N, Ananworanich J, Chalemchai T, DeGruttola V, Lerdlum S and Pothisri M. Brain tCho/Cr is elevated in acute HIV within the first month of infection. *Abs 158, CROI 2012, Seattle, WA, 5-8 March, 2012.*
9. Hoare J, Fouche JP, Spottiswoode B et al. White-Matter damage in Clade C HIV-positive subjects: a diffusion tensor imaging study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2011; 23 (3): 308-15.
10. Stout JC, Ellis RJ, Jernigan TL, Archibald SL, Abramson I, Wolfson T, McCutchan JA, Wallace MR, Atkinson JH, Grant I. Progressive cerebral volume loss in human immunodeficiency virus infection: a longitudinal volumetric magnetic resonance imaging study. HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Arch Neurol*. 1998 Feb; 55 (2): 161-8.
11. B Navia, J Harezlak, E Daar, T Campbell, G Schifitto, E Singer, M Taylor, S Letendre, R Cohen, and C Yiannoutsos. Predictors of HIV-associated Brain Injury in the Era of cART: The HIV Neuroimaging Consortium Cohort Study. *Abs 509, CROI 2012, Seattle, WA, March 5-8, 2012.*
12. Becker JT, Sanders J, Madsen SK, Ragin A, Kingsley L, Maruca V, Cohen B, Goodkin K, Martin E, Miller EN, Sacktor N, Alger JR, Barker PB, Saharan P, Carmichael OT, Thompson PM. Multicenter AIDS Cohort Study. Subcortical brain atrophy persists even in HAART-regulated HIV disease. *Brain Imaging Behav*. 2011 Jun; 5 (2): 77-85.
13. Wright P, Heaps J, Shimony J, and Ances B. The Effects of HIV and cART on the Corpus Callosum Using Diffusion Tensor Imaging. *Abs. 510, CROI 2012, Mar, 5-8, 2012 Seattle, WA, USA.*
14. Nagarajan R, Albert Thomas M, Sarma MK, Hayes J, Nielsen-Saines K, Michalik DE, Church JA, Deville J, Chang L and Keller MA. 2D Localized Correlated Spectroscopy (L-COSY) of the brain in HIV youths by profit quantitation. *Abs 450, CROI 2011, Boston, MA, 27 Feb-2 Mar, 2011.*
15. B Ances, M Ortega, F Vaida, J Heaps and R Paul. Independent Effects of HIV, Aging, and HAART on Brain Volumetric Measures. *Abs 514, CROI 2012, Seattle, WA, 5-8 March, 2012.*
16. J Becker, A Ragin, L Teverovisky, K Goodkin, L Kingsley, E Martin, E Miller, N Sacktor, O Selnes, N Shah and the Multictr AIDS Cohort Study. White Matter Lesions, Gray Matter Atrophy, and Cognition in HIV Disease. *Abs 512, CROI 2012, Seattle, WA, 5-8 March, 2012.*
17. Gongvatana A, Cohen RA, Correia S et al. Clinical Contributors to White Matter Integrity in HIV-Infected Individuals. *J Neurovirol*, 2011; 17 (5): 477-86.
18. Cysique LA, Moore DM, Moffat K, Carr A, Brew BJ and Rae C. New evidence for cardio-vascular-related brain injury in middle-aged HIV+ individuals: a 1-H MRS Study. *Abs. 492, CROI 2012, Seattle, WA, 5-8 March, 2012.*
19. Letendre S, Harezlak J, Taylor MJ, Schifitto G, Daar E, Campbell T, Rosario D, Gualtieri L, Yannoutsos G and Navia B. Biomarkers of immune activation contribute to patterns of neural injury in HIV-infected patients on stable ART: an in vivo proton MRS study. *Abs. 444, CROI 2012, Seattle, WA, 5-8 March, 2012.*
20. Gongvatana A, Correia S, Devlin KN, Dunsiger S, Ross S, Navia B, Tashima K, DeLaMonte S and Cohen RA. Clinical factors and plasma cytokine markers are related to brain volumes in HIV-Infected Individuals. *Abs 448, CROI 2012, Seattle, WA, 5-8 March, 2012.*
21. K Kallianpur, C Shikuma, V Valcour, B Shiramizu, J Taylor, D Chow, G Kirk, B Nakamoto and N Sailasuta. Detectable HIV DNA Is Associated with Reduced Cerebellar and Subcortical Gray Matter Volumes. *Abs 364, CROI 2012, Seattle, WA, 5-8 March, 2012.*
22. Hoare J, Fouche JP, Spottiswoode B, Joska JA, Shoeman R, Stein DJ and Carey PD. White matter correlates of apathy in HIV-positive subjects: a Diffusion Tensor Imaging Study. *J. Neuropsych Clin Neurosci*, 2012; 22: 313-20.
23. Mueller Oehring EM, Schulte T, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A and Sullivan EJ. Callosal degradation in HIV-1 infection predicts hierarchical perception: a DTI study. *Neuropsychologia*, 2010; 48: 1133-43.