

Il confronto con le Linee Guida per il management del deficit neurocognitivo HIV-correlato

Le Linee Guida Europee ed Italiane più recenti per il *management* della terapia antiretrovirale dei pazienti con infezione da HIV^{1,2} hanno recepito in chiara evidenza il ruolo e l'importanza del deficit neurocognitivo diverso dalla franca demenza associato all'infezione da HIV. Entrambe prendono atto che una proporzione prossima ad un terzo dei pazienti assistiti nella pratica clinica potenzialmente possono presentare deficit neurocognitivi lievi o moderati, senza chiaro impatto sulla qualità della vita e sul *social functioning* dei pazienti o con un impatto lieve-moderato ma già clinicamente apprezzabile.^{1,2} In particolare, le Linee Guida Italiane evidenziano come, per pazienti peraltro asintomatici e con una conta di linfociti CD4 >350/mmc, per i quali potrebbe non esservi altra indicazione all'immediato avvio del trattamento, questa scelta diventi un *must* basato su una mole di evidenze di tutto rilievo quando vi sia evidenza di una compromissione neurocognitiva di qualsiasi entità, chiaramente correlabile all'infezione da HIV e non ad uno dei ben noti *confounders* (tossicodipendenza, alcolismo, deficit cognitivo genetico o acquisito da demenza vascolare primitiva o altre forme di demenza (*rating* della raccomandazione AII)).¹ Avendo posto tale indicazione, le Linee Guida suggeriscono pertanto un percorso - raccomandato ed imprescindibile pertanto da parte del clinico - per lo *screening* del deficit neurocognitivo HIV correlato (*HIV associated neurocognitive disorder*, HAND) nella corrente pratica clinica.¹ Quelle Italiane raccomandano di utilizzare, da parte del clinico o di uno psicologo associato alla prassi di cura, gli strumenti di *screening* rappresentati dall'*International HIV Dementia Scale* (IHDS) o dal *Mini Mental State Exam* (MMSE). Il primo è stato validato nel 2005 su circa 200 pazienti HIV statunitensi ed ugandesi e presenta una sensibilità dell'80% ed una specificità del 55% per il depistaggio delle forme sintomatiche o severe di demenza da HIV; il secondo, più maneggevole per lo psicologo che per il clinico, è stato validato soprattutto per le demenze di tipo corticale e per questa ragione presenta un potenziale deficit di sensibilità in HIV, che lo rende non raccomandato da altre linee guida. Le Linee Guida Europee suggeriscono invece lo *screening* di tutte le forme di HAND mediante la somministrazione da parte del clinico di tre domande mirate,² e considerano sufficiente la risposta positiva ad una sola di esse per avviare un approfondimento dello

stato neurocognitivo.² In entrambe le Linee Guida, al depistaggio dei casi sospetti fa seguito la somministrazione dei test neuropsicologici (NP) in una batteria che possa valutare tutte le aree potenzialmente interessate dall'interferenza di HIV, ed un test validato del *social functioning* per i soggetti la cui positività per deficit neurocognitivi sia confermata alle prove NP (preferito l'*Instrumental Daily Life Activities*, IADL).

Entrambe le linee guida pongono inoltre un chiaro richiamo ad un'attenzione verso il fenomeno raro, ma diffusamente riportato e non trascurabile, dell'*escape* virale nel comparto centrale. I pazienti HIV positivi in trattamento apparentemente efficace (con viremia non rilevabile a livello del sangue periferico) che presentino sintomi e/o segni focali di tipo neurologico o psichiatrico, vanno indagati per la possibile presenza di un ceppo virale replicante in forma attiva nel comparto del SNC, sia per mancata penetrazione nel SNC dei componenti del regime antiretrovirale in essere, sia per sviluppo di un ceppo a livello del comparto del SNC con mutazioni di resistenza che lo rendano non controllato dai farmaci inclusi nel regime terapeutico.^{1,2} I pazienti a maggior rischio di tale evoluzione sembrano essere quelli con basse conte di CD4, bassi Nadir di CD4 ed età avanzata (>45 anni).¹⁻³ I pazienti con sospetto di *escape* nel SNC vanno sottoposti a *neuroimaging* avanzato, puntura lombare e modifica del regime antiretrovirale sulla scorta dei dati virologici ottenuti dagli isolati da SNC.¹⁻³

Da quanto profilato da entrambe le Linee Guida, inoltre, lo *screening* dei difetti neurocognitivi appare per il futuro un'attività imprescindibile ma allo stesso tempo difficoltosa ed impegnativa (tutti i pazienti negativi al primo *screening* devono essere ri-testati ogni anno) e potenzialmente fragile nel suo impianto. In generale, a fronte di una carenza di universale convergenza su di una singola batteria di *screening* e test NP validati, le procedure sono poco facilmente integrabili nelle prassi cliniche *routinarie* per il tempo implicato e la relativa complessità.⁴ Certo è che, sulla scorta degli attuali predittori di HAND già evidenziati dagli studi clinici, ancora una volta un'approfondita e tenace valutazione dei pazienti di età avanzata alla diagnosi (>50 anni) e/o con Nadir bassi di CD4 (<200/mmc), appare allo stato una esigenza clinica imprescindibile.⁴ In questo contesto, alcuni interessanti studi presentati al recente CROI

2012 si sono posti la domanda di quanto le 3 domande proposte dalle Linee Guida EACS e l'IHDS suggerite da quelle Italiane siano effettivamente efficienti nel depistaggio di tutti i casi di HAND, cioè non solo di quelli con franca demenza o impegno clinico da lieve a moderato, ma anche di quelli cosiddetti asintomatici per il basso impatto sul *social functioning*.⁵⁻⁷ Il più rilevante di questi studi, condotto su di un'ampia casistica di pazienti validati nella coorte CHARTER, ha mostrato che la sensibilità delle domande EACS vada considerata molto bassa (intorno al 15%) per le forme asintomatiche.⁵ Analogamente, un secondo studio condotto su poco più di 100 pazienti della coorte della *John Hopkins University School of Medicine*, ha mostrato che la IHDS sia poco affidabile per il depistaggio delle forme lievi di HAND, con una sensibilità del 44% ed una specificità del 75% per il *cut off* di 10,0 attualmente raccomandato.⁶ Questi dati sono preoccupanti, specie nell'ottica introdotta da due linee di recenti e valide evidenze. La prima documenta che il danno a carico del Sistema Nervoso Centrale causato dall'HIV è molto precoce, piuttosto specifico a carico di alcune aree sottocorticali di potenziale e rilevante impatto clinico e funzionale (giro del cingolo, amigdala e corpo calloso tra le altre) e con frequenti reperti correlabili a livello di neuroimaging.⁸ La seconda mostra come il danno

neurocognitivo classificato come asintomatico nelle precedenti serie possa essere potenzialmente rilevante su *outcomes* più fini e sensibili come la realizzazione professionale e la resa durevole in tale ambito.⁹

In conclusione, il confronto con le attuali Linee Guida permette di trarre le seguenti conclusioni provvisorie dal punto di vista operativo:

1. L'attenzione verso i deficit neurocognitivi HIV correlati nei pazienti trattati e non trattati è una priorità clinica riconosciuta ed imprescindibile, visto che il trattamento induce una remissione o un miglioramento dei sintomi nella maggioranza dei pazienti;
2. I pazienti con sospetto di *escape* virale nel SNC vanno caratterizzati nonostante la mancanza di test virologici ufficialmente validati sul SNC, dal momento che la modifica mirata del regime antiretrovirale può indurre remissione dei quadri nella maggioranza dei casi;
3. Lo *screening* dei deficit neurocognitivi, specie di quelli cosiddetti asintomatici, appare una priorità, al momento però priva o carente di strumenti di sicura efficacia, ed una sfida clinica di notevole portata, che meriterà un'attenzione di ricerca ed innovazione clinica adeguata.

Bibliografia

1. Antinori A, Marcotullio S, Ammassari A, Andreoni M, Angarano G, Carosi G, Cinque P, d'Arminio Monforte A, Di Perri G, Ensoli B, Ferrazzi E, Galli M, Mastroianni C, Matteelli A, Mazzotta F, Moroni M, Palù G, Puoti M, Puro V, Rizzardini G, Sagnelli E, Suter F, Vella S, Lazzarin A; Italian HIV Guidelines Working Group. Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. *New Microbiol.* 2011 Apr; 34 (2): 109-46.
2. EACS HIV management guidelines, scaricate a: http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/index.php?option=com_content&view=article&id=59&Itemid=41
3. Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, Peytavin G, Tubiana R, Pialoux G, Katlama C. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2010 Mar 1;50(5): 773-8.
4. 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.

5. Perez-Valero I, Heaton R, Letendre S, McKutchan JA, Clifford DB, McArthur J, Morgello S, Gelman B, Collier A, Grant I and the CHARTER Group. Validation of the EACS Guidelines 2011 algorithm for detecting HAND in the CHARTER Cohort. *Poster 508, CROI 2012*
6. B Smith, R Skolasky, H Roosa, R Moxley, O Selnes, J McArthur, N Sacktor. The International HIV Dementia scale as a screening tool for all forms of HIV-associated neurocognitive disorder. *Poster 595, CROI 2012.*
7. L Haddow, S Floyd, A Copas and R Gilson. A Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of the HIV Dementia Scale and International HIV Dementia Scale. *Poster 501, CROI 2012.*
8. V Valcour, S Chiao, HJ Rosen, K Nicolas, L Wendelken, O Alcantar, KP Rankin, TM Nir, PM Thompson, B Miller. Functional deficits identified in patients with Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI) track to changes in brain integrity and size. *Poster 505, CROI 2012.*
9. K Blackstone, DJ Moore, SP Woods, EE Morgan, DR Franklin, RJ Ellis, SS Letendre, I Grant, RK Heaton & the CHARTER Group. How "asymptomatic" is HIV-associated Asymptomatic Neurocognitive Impairment? *Poster 503, CROI 2012.*