



Prof. Dott. Pippi Luigi
Specialista in Malattie Infettive
luigipippi@libero.it

PATOLOGIA da HIV / AIDS

Introduzione	1
Epidemiologia	2
La trasmissione infettiva	3
Vie e modalità di trasmissione	4
Patogenesi	4
Clinica	5
Diagnosi	5
Terapia	6
Profilassi.....	6

Introduzione

La sigla HIV significa: Human Immunodeficiency Virus, virus dell'immunodeficienza umana.

La sigla AIDS: Acquired Immuno Deficiency Sindrome, sindrome dell'immunodeficienza acquisita.

Con il termine “ sieropositivo “ o “ sieropositività “ si indica la presenza di anticorpi suscitati in risposta all'infezione con il virus HIV da parte dell'individuo contagiato, ma non necessariamente una condizione di malattia.

La condizione di sieropositività deve essere tenuta distinta dal concetto di Aids che invece indica uno stato di malattia correlata con l'infezione da HIV.

Mentre all'inizio dell'epidemia era pressoché inevitabile l'evoluzione verso la malattia conclamata ed in un breve arco di tempo, al momento attuale, quando sono a disposizione farmaci molto attivi, non necessariamente il soggetto sieropositivo deve evolvere verso la condizione di Aids.

Il virus HIV fu isolato per la prima volta da ricercatori francesi nel 1983; i primi casi di Aids furono osservati negli Stati Uniti in una comunità gay alla fine degli anni ottanta, il primo caso in Italia risale al 1981 ed il primo caso osservato a Siena al 1985.

La condizione di sieropositività si definisce con la messa in evidenza degli anticorpi specifici anti HIV, la diagnosi di Aids si pone con il riscontro nel soggetto ammalato di alcune infezioni o neoplasie “opportunistiche“, cioè favorite nella loro insorgenza dalla condizione di compromissione dei poteri di difesa, correlandole con il grado della condizione di

immunodepressione, secondo una apposita classificazione redatta nei primi anni novanta e tuttora in vigore.

E' da tenere presente che, anche una volta formulata la diagnosi di Aids, questo non vuol dire che il soggetto non possa recuperare buone condizioni di salute.

Epidemiologia

La malattia nel corso degli anni si è diffusa con andamento pandemico, fino ad interessare tutti i continenti anche se con incidenza diversa a seconda delle varie regioni. Al momento attuale la malattia prevale nell' Africa Subsahariana.

Si definisce categoria di rischio il comportamento, le abitudini di vita del singolo individuo dalle quali dipende l'acquisizione dell'infezione. All'inizio dell'epidemia le principali categorie di rischio erano costituite da tossicodipendenti ed omosessuali, situazione che è progressivamente cambiata nel corso del tempo.

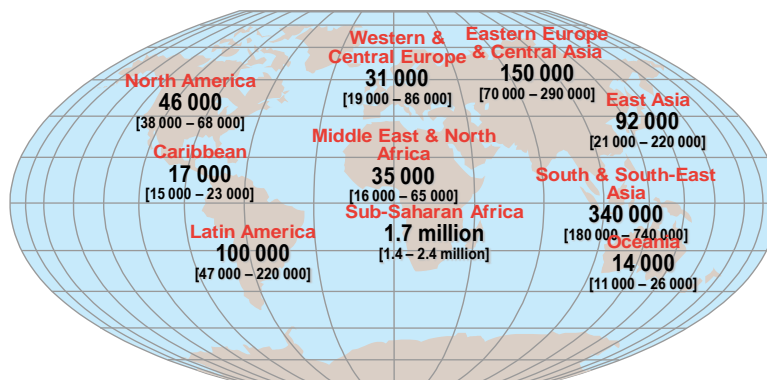
Attualmente la modalità prevalente per acquisire l'infezione è il contagio etero e omosessuale.

Nel corso del tempo sono state previste varie normative a tutela del singolo individuo; una di queste prevede che non sia possibile effettuare accertamenti circa la sieropositività senza il consenso della persona interessata.

Nella tabella sottostante sono riportate le stime dell'OMS dei casi di Aids in riferimento ai vari continenti e le stime sulle nuove infezioni per l'anno 2007.



Estimated number of adults and children newly infected with HIV, 2007



Total: 2.5 (1.8 - 4.1) million

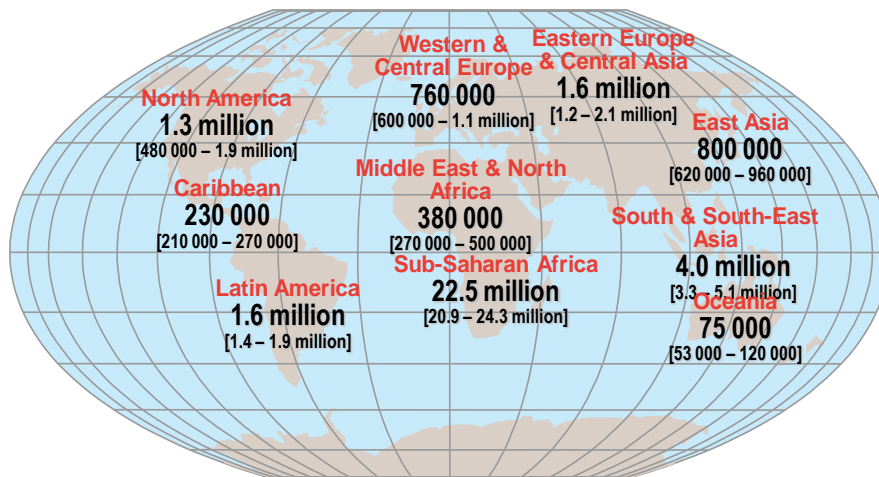
Secondo gli studi più recenti attualmente si ritiene che l'infezione da HIV/Aids costituisca la 4^a causa di morte nel mondo.

Il numero dei soggetti infettati nel mondo viene stimato in circa 35 milioni, dei quali 25 milioni vivono nell'Africa sub-Sahariana; i morti per anno sono stimati in 2-3 milioni.

Si ritiene che l'Aids costituirà la causa di morte per il 33 % dei ragazzi africani di 15 anni.

Si stima che in Italia si verifichino 2000-2500 nuovi casi di infezione per anno.

Adults and children estimated to be living with HIV, 2007



Total: 33.2 (30.6 – 36.1) million

Secondo le stime dell'OMS nel 2007 ogni giorno si sono verificati oltre 6800 nuovi casi di infezione da HIV, più del 96% dei quali nei Paesi in via di sviluppo; di questi circa 1200 in ragazzi sotto i quindici anni di età e circa 5600 nelle fasce di età oltre i 15 anni, dei quali almeno il 50 % interessa il sesso femminile.

La situazione attuale in Italia è la seguente: totale dei casi di Aids dall'inizio dell'epidemia 58.400, con 35.300 decessi pari al 60 %, e con una percentuale di donne di circa il 20/25%.

Nel 1995 i nuovi casi segnalati furono 5.653 e la principale modalità di trasmissione correlata con l'uso di droghe per via endovenosa.

Nel 2007 i nuovi casi ammontano a circa 1200, per oltre il 20 % costituito da stranieri e dove la principale modalità di trasmissione è costituita da rapporti sessuali.

La trasmissione infettiva

Per quanto attiene all'infezione da HIV si ritiene che dall'inizio dell'epidemia in Italia il numero delle infezioni sia risultato pari a circa 140 – 180.000.

Le persone con infezione da HIV (compresi i casi di Aids) nel 2007 risultano essere comprese tra 110 e 130.000, con una percentuale di donne pari a circa il 30/35%.

Nel 1987 le nuove infezioni furono circa 14-18000 la cui principale modalità di trasmissione era dovuta all'uso di droghe per via endovenosa.

Nel 2007 le nuove infezioni ammontano a circa 3500-4000, il 20 % delle quali in soggetti stranieri, e con principale modalità di trasmissione dovuta a rapporti sessuali.

Mentre nel 1997 il *principale fattore di rischio* era costituito dalla tossicodipendenza con il 58,1 %, seguito dai contatti eterosessuali al 20,7 % e poi omosessuali.

Nel 2007 la tossicodipendenza è scesa al 27,4 %, i rapporti eterosessuali sono aumentati al 43,7 %, portando il *fattore di rischio della trasmissione sessuale*, comprendendo anche i casi di omosessualità, complessivamente al 65,7 %.

Vie e modalità di trasmissione

Il virus si trasmette attraverso il sangue o con materiali biologici commisti a sangue o che contengano sangue anche in maniera non apparente.

Il virus pertanto si può trasmettere attraverso:

- le trasfusioni di sangue (evento oggi molto raro),
- l'uso di siringhe o altro materiale non monouso o comunque contaminato,
- per rapporti sessuali (omo o eterosessuali),
- per via verticale (da madre a figlio), anche se non può essere esclusa la trasmissione per motivi accidentali.

Nella trasmissione dell'infezione hanno indubbia importanza dei fattori concomitanti quali entità della carica virale, la fase iniziale o terminale della malattia, fasi nelle quali la viremia è più elevata, la concomitanza di patologie della sfera genitale e la concomitanza di una efficace terapia antivirale in atto, che ovviamente riduce la circolazione del virus.

Mentre ai fini della trasmissione assumono rilevante importanza il sangue, il liquido seminale ed il secreto vaginale in ordine decrescente di importanza, hanno invece scarsa rilevanza per la trasmissione il latte, il sudore, le lacrime e la saliva, a meno che non ci siano lesioni sanguinanti del cavo orale.

In presenza infine di coppie discordanti, come vengono definite le situazioni nelle quali uno dei due partner è sieropositivo e l'altro è negativo, è molto più alto il rischio di trasmissione da parte dell'uomo alla donna che non il contrario e, per le modalità del rapporto stesso, il rapporto omosessuale rispetto a quello eterosessuale. Va tenuto invece presente che la malattia non si trasmette con l'utilizzo di oggetti di uso comune, quali stoviglie, asciugamani, bagni o altri oggetti di uso domestico, né con gli atti della comune vita di relazione quali stringere la mano, parlare o sedere allo stesso tavolino.

Infine non viene trasmessa dalla puntura di insetti o graffi o morsi di animali.

Patogenesi

Il virus HIV, come tutti i virus, non possiede una capacità di replicazione autonoma, ma viene riprodotto nel nucleo della cellula ospite o cellula suscettibile all'infezione. Perché questo possa verificarsi il virus ha però la necessità di penetrare all'interno della cellula e giungere a livello del nucleo e per questo prioritariamente deve aderire alla parete cellulare. Questo processo di adesione avviene attraverso la fusione tra una specie di "protuberanza" propria del virus ed una proteina della parete cellulare, che ha una particolare conformazione spaziale e che viene definita come recettore CD4. Questo recettore CD4 è presente nella parete dei linfociti e dei monociti, cellule naturalmente deputate ai meccanismi di difesa, che sono quelle suscettibili all'infezione da parte del virus HIV, e definite per questo CD4+.

Una volta che il virus è penetrato dentro la cellula, raggiunge il nucleo al quale dalle informazioni necessarie per la produzione di nuove particelle virali.

Quando il virus è giunto a maturazione viene liberato nel sangue per un processo di "gemmazione".

La liberazione del virus comporta però la distruzione della cellula ospite.

Il virus a questo punto è pronto ad infettare nuove cellule CD4+.

Una volta penetrato attraverso una qualsiasi porta di ingresso il virus viene trasportato alla stazione linfonodale più vicina dove avviene questa prima fase di replicazione.

Superata questa prima sede di replicazione il virus entra nel sangue e viene trasportato nelle stazioni linfonodali di tutto l'organismo, ma anche all'interno di organi solidi quali il cervello e le gonadi.

Le cellule CD4+ che vengono distrutte vengono rimpiazzate da un ugual numero di cellule neo formate, mantenendosi in equilibrio il rapporto tra cellule distrutte e neo formate.

Questa situazione di equilibrio può mantenersi a lungo, ma nel ***corso degli anni la capacità del midollo emopoietico di produrre nuove cellule finisce per esaurirsi***, con il progressivo esaurimento della popolazione CD4+ e la conseguente evoluzione in senso sfavorevole della malattia.

Nella prima fase di equilibrio i virus quotidianamente prodotti vengono distrutti quasi totalmente dall'intervento dei meccanismi di difesa, costituiti prevalentemente dai linfociti CD4+, fino a che questi non vanno incontro ad un progressivo esaurimento. Infatti dopo una prima fase di intensa replica virale, per l'intervento dei meccanismi di difesa la viremia nel sangue periferico può arrivare quasi ad azzerarsi per riprendere poi in maniera incontrollata nella fasi finali della malattia quando le cellule CD4+ si sono progressivamente ridotte di numero.

In contrasto con il dato della viremia scarsamente significativa nella fase di stazionarietà, la viremia risulta invece alta all'interno del cervello e della gonadi e di particolari cellule che costituiscono nel loro complesso i "reservoir" del virus, dove la terapia non agisce e che rendono praticamente non eradicabile l'infezione.

Quando i meccanismi di difesa si sono esauriti la viremia non più controllata va incontro ad un progressivo incremento anche nel sangue periferico mentre cominciano a comparire le patologie neoplastiche o infettive, condizionate nel loro insorgere dalla situazione di immunodeficienza.

Clinica

Dopo un intervallo di 4/6 settimane dall'evento contagiante, per altro non sempre evidente, e che costituisce il periodo di incubazione, si manifesta la fase acuta della malattia.

Questa si può presentare in maniera proteiforme, per lo più accompagnata da febbre. Si può presentare come una semplice forma influenzale di durata un po' più lunga del consueto, che però si risolve spontaneamente. Oppure la presentazione può essere quella di una forma febbrile con impegno linfoghiandolare sistemico, magari con una manifestazione esantematica, con un quadro che ricorda una mononucleosi infettiva, ma con negatività delle ricerche del Cytomegalovirus o del virus della mononucleosi, che sono gli agenti più frequentemente responsabili di questo tipo di patologia. Infine la malattia può esordire con il quadro di una meningite acuta benigna, simile a quelle forme virali di frequente riscontro nel periodo estivo, e comunque a risoluzione spontanea.

Il più delle volte però il quadro di esordio della malattia è asintomatico o scarsamente sintomatico.

Superata questa prima fase, subentra un periodo di quiescenza con relativo benessere in assenza di una sintomatologia significativa che può durare anche a lungo fintanto che il controllo della viremia esercitato dai poteri di difesa rimane efficiente. Quando si verifica il declino dei poteri di difesa il quadro clinico si caratterizza per la comparsa delle manifestazioni tipiche di un processo infettivo o neoplastico.

Si può avere cioè il quadro di una patologia polmonare con la clinica caratteristica, di una forma di meningoencefalite o di una patologia dell'apparato intestinale. Oppure la comparsa di una malattia ematologica o di una neoplasia a carico di un organo solido. Talvolta il quadro clinico si caratterizza per la comparsa di un progressivo irrecuperabile scadimento delle condizioni generali.

Il ricorso all'uso di farmaci fortemente attivi, oggi a disposizione, può però rallentare il decorso della malattia evitandone la progressione.

Diagnosi

La diagnosi di sieropositività si effettua con la ricerca degli anticorpi anti HIV, ricerca che risulta positiva già dopo 8/10 settimane dal momento del contagio. La positività di questa ricerca indica solo la pregressa esposizione al virus ma non è indicativa dello stadio di malattia. La ricerca della presenza del virus e quindi anche dell'eventuale contagiosità, si attua con la messa in evidenza di particolari antigeni, cioè sostanze correlate con la presenza del virus nel sangue, e con la metodica cosiddetta in PCR, cioè con una metodica di "amplificazione genica" che consente di evidenziare anche quantità minime del virus nel materiale biologico in studio.

Questa indagine può risultare positiva già dopo quindici giorni dal contagio.

La diagnosi di Aids invece si formula sulla base del riscontro di patologie cosiddette opportunistiche, cioè patologie infettive o neoplastiche favorite nella loro insorgenza dalla condizione di depressione dei poteri di difesa, e che sono previste in un'apposita classificazione, correlandole con il grado di compromissione dell'immunità, che viene evidenziato usualmente dalla conta delle cellule CD4+.

Terapia

Oggi disponiamo di una gamma abbastanza vasta di farmaci altamente attivi (Terapia HART) in grado di interferire nelle varie fasi del ciclo replicativo del virus.

Questi farmaci che appartengono a classi farmacologiche diverse sono in grado, per ciascuna classe di bloccare, una fase del ciclo riproduttivo, e vanno:

- dagli inibitori dei recettori specifici o del processo di fusione con la membrana della cellula suscettibile (bloccano quindi l'ingresso del virus nella cellula e l'inizio del ciclo replicativo);
- ai cosiddetti "inibitori delle proteasi" che bloccano l'assemblaggio e la liberazione del virus neoformato.

Tuttavia perché la terapia risulti efficace è ***indispensabile che venga iniziata il più precocemente possibile***, prima che difese immunitarie siano irrimediabilmente compromesse, e che pertanto sia favorita l'insorgenza delle patologie opportunistiche. Inoltre un tempestivo blocco della replica virale diminuisce la probabilità, data la spiccata tendenza alle mutazioni spontanee da parte del virus, dell'insorgenza di ceppi naturalmente resistenti alla terapia in atto e quindi in grado di portare ad un fallimento terapeutico.

Sempre per questo motivo è indispensabile che la terapia venga attuata almeno con l'uso di farmaci di due classi diverse in grado pertanto di agire su due punti diversi del ciclo replicativo.

E sempre per lo stesso motivo è estremamente ***importante che la somministrazione dei farmaci non subisca delle interruzioni***.

Oggi sono in uso farmaci dotati di scarsi effetti collaterali e la cui assunzione può essere limitata ad una o due somministrazioni giornaliere, aumentando così la "compliance" del paziente, in modo da evitare quanto più possibile gli "abbandoni" con le conseguenze facilmente intuibili.

Profilassi

Al momento attuale, data l'instabilità del virus HIV, soggetto a continue mutazioni, non è stato ancora possibile individuare un fattore antigenico, che sia presente in tutte le sottospecie del virus ed in grado di suscitare una risposta anticorpale efficiente in tutte le situazioni e quindi di poter consentire la realizzazione di un vaccino da poter usare in maniera estensiva. Infatti il vaccino anti HIV dovrebbe consentire di raggiungere un duplice obiettivo: da un lato immunizzare e quindi prevenire l'infezione nelle persone che ancora non hanno avuto contatti con il virus e dall'altro nei soggetti già ammalati prevenire l'infezione di nuove cellule suscettibili e favorire così il controllo della malattia con la terapia antiretrovirale.

Non essendo al momento disponibile un siffatto vaccino, l'unico modo per prevenire la malattia è quello di tener conto delle modalità di contagio e di diffusione del virus, adottando di conseguenza corrette modalità di comportamento sia nella comune vita di relazione sia, e soprattutto, in considerazione di quello che oggi è il principale fattore di rischio, nei rapporti sessuali che tranne in uno stabile e sicuro rapporto di coppia ***non possono prescindere dall'uso del profilattico***.

Infine una considerazione particolarmente importante: la consapevolezza dell'attuale disponibilità di farmaci particolarmente efficaci ed in grado di pressoché azzerare la viremia nel sangue periferico ***non deve generare una falsa sensazione di sicurezza e l'idea per questi soggetti di non essere più contagiosi***.

Come abbiamo visto in precedenza i farmaci non riescono ad essere attivi all'interno delle gonadi e l'apparato genitale, specie quello maschile, costituisce un importante "organo" di riserva del virus che continua a replicarsi in queste sedi e può continuare ad essere fortemente contagiante attraverso i rapporti sessuali.