

Capitolo 1: Infezione acuta da HIV-1

Marcus Altfeld e Bruce D. Walker

Introduzione

Nel 40-90% dei casi l'infezione acuta da HIV-1 si presenta clinicamente come una malattia transitoria e sintomatica, associata ad elevati livelli di replicazione dell'HIV-1 e ad una marcata risposta immunitaria specifica per il virus. Con 14.000 nuovi casi diagnosticati al giorno nel mondo, l'infezione costituisce un'importante diagnosi differenziale da tenere in considerazione nei casi di febbre di origine sconosciuta, con eruzione maculopapulare e linfadenopatia.

Nella maggior parte dei casi, la diagnosi dell'infezione acuta non viene effettuata, sia perchè altre malattie virali ("influenza") sono spesso considerate la causa dei sintomi, sia perchè non è possibile individuare gli anticorpi specifici per l'HIV-1 nella fase precoce dell'infezione. Ne consegue che, oltre a disporre di analisi di laboratorio specifiche (individuazione dell'RNA dell'HIV-1 o dell'antigene p24, in presenza di negatività anticorpale diretta contro il virus HIV-1), che siano in grado di confermare la diagnosi, quest'ultima richiede un elevato grado di sospetto clinico, basato sia sulla sintomatologia che sulla raccolta anamnestica su una possibile esposizione al virus.

Una diagnosi precoce ed accurata dell'infezione acuta da HIV-1 è importante, sia perchè il paziente può beneficiare della terapia in uno stadio precoce dell'infezione (vedi successivamente), sia perchè si può in tal modo prevenire il contagio dei partners sessuali.

Segni e sintomi

Dopo un periodo di incubazione che va da alcuni giorni ad alcune settimane, la maggior parte dei casi si presenta come una malattia acuta simil-influenzale. I sintomi più comuni (vedi la Tabella 1) sono febbre, eruzione maculopapulare, ulcere orali, linfadenopatia, artralgie, faringite, malessere generalizzato,

2 Infezione acuta da HIV-1

calo ponderale, meningite asettica e mialgie. In uno studio pubblicato recentemente da Hecht et al., la presenza di febbre (80%) e di malessere generalizzato (68%) ha mostrato la più elevata sensibilità per la diagnosi clinica di infezione acuta da HIV-1, mentre la presenza di un calo ponderale (86%) e di ulcere orali (85%) ha mostrato la più elevata specificità. In questo studio, i sintomi febbre ed eruzione cutanea (soprattutto se in combinazione), seguiti da ulcere orali e faringite hanno mostrato il più elevato fattore predittivo positivo per la diagnosi di infezione acuta da HIV-1. In un altro studio, effettuato da Daar et al., i fattori predittivi più significativi di infezione acuta da HIV-1 si sono dimostrati essere la presenza di febbre, eruzione cutanea, mialgie, artralgie e sudorazione notturna.

Table 1: Sintomi principali dell'infezione acuta da HIV-1

Sintomo	Frequenza	Odds ratio (95% IC)
Eruzione cutanea	51%	4.8 (2.4-9.8)
Ulcere orali	37%	3.1 (1.5-6.6)
Artralgie	54%	2.6 (1.3-5.1)
Faringite		
Perdita di appetito		
Calo ponderale > 2.5 Kg		
Malessere generalizzato		
Mialgie		
Febbre ed eruzione cutanea		

Da: Hetch FM et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS 2002, 16: 1119-1129.

La fase sintomatica dell'infezione acuta da HIV-1 dura generalmente da 7 a 10 giorni, raramente si protrae oltre 14 giorni. La severità e la durata dei sintomi hanno implicazioni prognostiche, dal momento che una maggiore severità e durata dei sintomi sono associate ad una più rapida progressione della malattia. La natura aspecifica dei sintomi rappresenta una sfida per il clinico e sottolinea l'importanza di effettuare una dettagliata anamnesi sull'esposizione.

Diagnosi

La diagnosi dell'infezione acuta da HIV è basata sul riscontro di una replicazione del virus HIV-1, in assenza di anticorpi anti HIV-1, poichè la risposta anticorpale non è ancora presente nella fase iniziale della malattia. Per poter effettuare una diagnosi di infezione acuta da HIV-1 sono disponibili alcuni tests di laboratorio. I più sensibili sono quelli basati sull'individuazione dell'RNA dell'HIV-1 nel plasma.

In uno studio pubblicato di recente, tutte le metodiche testate per la presenza di RNA dell'HIV-1 (porzioni di catene di DNA, PCR e GenProbe) hanno mostrato una sensibilità pari al 100% ma, occasionalmente (nel 2-5% dei casi), hanno portato a risultati falsi-positivi. I risultati falsi-positivi riscontrati con le suddette metodiche hanno mostrato solitamente dei valori inferiori a 2.000 copie di RNA dell'HIV-1 per ml di plasma, e quindi molto al di sotto degli alti titoli di carica virale che sono normalmente riscontrati durante l'infezione acuta da HIV-1 (nello studio effettuato da Altfeld et al., sono stati riscontrati valori medi di di 13×10^6 copie di RNA dell'HIV-1/ml con un range di $0.25-95.5 \times 10^6$ copie di RNA dell'HIV-1/ml). La ripetizione del test per la presenza dell'RNA dell'HIV-1 nella stessa popolazione di campioni, ed utilizzando lo stessa metodica, ha portato a risultati negativi in tutti i casi risultati falsi-positivi al primo esame. Ne consegue che la misurazione dell'RNA dell'HIV-1 su campioni duplicati porta ad una sensibilità del 100% e ad una specificità del 100%. Di contro, il riscontro dell'antigene p24 ha solamente una sensibilità del 79% con una specificità del 99.5-99.96%. La diagnosi di infezione acuta da HIV-1 deve essere successivamente confermata dalla comparsa di una positività degli anticorpi anti HIV-1 (sieroconversione) entro alcune settimane.

Durante l'infezione acuta da HIV-1, è di frequente riscontro un marcato decremento della conta cellulare CD4+, che successivamente aumenta di nuovo, ma che solitamente non torna mai ai livelli normali di partenza. Di contro, la conta cellulare CD8+ è aumentata all'inizio, con il risultato che il rapporto CD4+/CD8+ risulta <1 . L'infezione da mononucleosi costituis-

4 Infezione acuta da HIV-1

ce la più importante diagnosi differenziale. Epatite virale, influenza, toxoplasmosi, sifilide ed effetti collaterali da farmaci sono inoltre condizioni da tenere in debita considerazione in fase diagnostica.

In conclusione, la fase più importante della diagnosi di infezione acuta da HIV-1 è quella di includerla nella diagnosi differenziale. Qualora sussista il sospetto clinico di infezione acuta da HIV-1, si dovrà effettuare inizialmente un dosaggio degli anticorpi anti HIV-1 e, successivamente, un dosaggio della carica virale, che dovr' essere ripetuto, come indicato nell'algoritmo diagnostico mostrato nella Figura 1 (adattato da Hecht et al.).

Figura 1. Algoritmo diagnostico

Trattamento

Scopo principale della terapia antivirale nella fase dell'infezione acuta da HIV-1 è quello di ridurre il numero delle cellule infettate dal virus, di preservare le risposte immunitarie specifiche contro l'HIV-1 e, se possibile, di ottenere una riduzione a lungo termine della carica virale entro i valori di riferimento. Alcuni studi effettuati negli ultimi anni hanno mostrato che il trattamento dell'infezione acuta da HIV-1 permette una soppressione del virus a lungo termine, porta ad una conservazione e persino all'incremento della risposta immunitaria delle cellule T helper HIV-1-specifiche e permette la conservazione di una popolazione virale omogenea.

I primi studi pilota effettuati su pazienti che erano stati trattati durante la fase acuta dell'infezione da HIV-1 e che, successivamente, avevano effettuato interruzioni del trattamento secondo un protocollo prestabilito, hanno mostrato che, in questi pazienti si poteva stimolare una risposta immunitaria specifica contro l'HIV-1. La maggior parte di questi pazienti aveva potuto successivamente interrompere la terapia ed assistere ad un controllo, almeno temporaneo, della replicazione virale, con valori di riferimento della carica virale che rimanevano, almeno

in alcuni pazienti, al di sotto di 5.000 copie/ml, per un periodo superiore a 3 anni. Tuttavia, in alcuni pazienti la carica virale aumentava nuovamente fino a tornare ai livelli superiori durante periodi di osservazione più prolungati, con la necessità di iniziare nuovamente il trattamento.

I benefici clinici a lungo termine di un inizio precoce della terapia non sono stati ancora completamente dimostrati. Inoltre, non è ancora noto quanto tempo possa intercorrere tra la diagnosi dell'infezione acuta e l'inizio della terapia senza che i benefici immunologici, virologici e clinici del trattamento vengano meno. Alla luce di questi quesiti tuttora irrisolti, i pazienti con diagnosi di infezione acuta da HIV-1 dovrebbero essere arruolati e trattati in studi clinici controllati. Qualora questo non sia possibile, l'opzione di un trattamento standardizzato di prima scelta dovrebbe essere proposto e discusso. Solitamente il trattamento viene protratto per almeno un anno, seguito da interruzioni pre-stabilite, nell'ambito di studi controllati. È importante durante la fase iniziale di consulenza indicare con chiarezza al paziente la mancanza di dati definitivi sul beneficio clinico del trattamento e sottolineare i rischi del trattamento anti-retrovirus e delle interruzioni del trattamento, che includono tossicità da farmaci, sviluppo di resistenza al trattamento, sindrome acuta da retrovirus durante la fase di riaccensione della malattia dopo la sospensione del trattamento e la possibilità sia di trasmissione che di superinfezione da HIV-1 durante le fasi di interruzione del trattamento.

Bibliografia

1. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000, 407:523-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=11029005>
2. Kahn JO and Walker BD. Acute HIV type 1 infection. *New Eng J Med* 1998, 339:33-9.
3. Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, et al. Cellular Immune Responses and Viral Diversity in Individuals Treated during Acute and Early HIV-1 Infection. *J Exp Med* 2001, 193:169-180. <http://amedeo.com/lit.php?id=11148221>
4. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002, 16:1119-1129. <http://amedeo.com/lit.php?id=12004270>

6 Infezione acuta da HIV-1

5. Yeni PG, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2002, 288:222-235. <http://jama.ama-assn.org/issues/v288n2/ffull/jst20002.html>
6. Daar E Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Ann Intern Med 2001, 134:25-29. <http://amedeo.com/lit.php?id=11187417>
7. The PRN Notebook – Special Edition February 2002: Primary HIV-1 Infection. (<http://www.prn.org>)