



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

L'INFEZIONE DA HIV
NELL'ERA DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE COMBINATA:
LE NEOPLASIE NON-AIDS-DEFINENTI NELLA CASISTICA
DELLA U.O.C. MALATTIE INFETTIVE DI PISA

CANDIDATO:
FILIPPO CORPONI

RELATORE:
DOTT.FRANCESCO MENICHETTI

ANNO ACCADEMICO 2014/2015

SOMMARIO

La sindrome da immunodeficienza acquisita fu descritta per la prima volta nel 1981 tra le comunità di omosessuali a San Francisco. L'agente responsabile, il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) venne isolato due anni più tardi e si sarebbe configurato come un agente a trasmissione precipuamente sessuale. Fino alla prima metà degli anni '90 l'infezione aveva un decorso inesorabilmente fatale in capo ad alcuni anni attraverso la forte compromissione del sistema immunitario che risultava nello sviluppo di infezioni opportunistiche e di alcuni specifici tumori. Nel 1996 l'introduzione di nuovi farmaci ad attività antiretrovirale inaugurò l'inizio di una nuova terapia di combinazione che avrebbe riscritto la storia dell'infezione, da malattia inesorabilmente fatale a condizione cronica trattabile per lo meno nei paesi dove sia garantito l'accesso alla terapia. La terapia antiretrovirale combinata non rappresenta tuttavia una cura e va proseguita per tutta la vita, inoltre non restituisce il paziente ad una condizione di salute pari a quella della popolazione generale. A distanza di quasi due decenni dall'introduzione della terapia antiretrovirale combinata, con l'invecchiamento della popolazione sieropositiva, si sta delineando un nuovo scenario in cui le condizioni AIDS-definienti hanno un minore peso in termini di morbilità e mortalità ma emergono nuove affezioni, prima inedite, che fanno del paziente con HIV un paziente particolarmente complesso. Tra queste sono le neoplasie non-AIDS-definienti; la loro origine si pone all'intersezioni di numerosi fenomeni: invecchiamento, disregolazione immunitaria, fattori ambientali (fumo e alcol), coinfezione con virus trasformanti.

INDICE

SOMMARIO 2

ABBREVIAZIONI 5

1 HIV E SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA UMANA ACQUISITA 6

1.1 *Origine di HIV* 6

1.2 *Morfologia del virione e struttura del genoma* 7

1.3 *Ciclo vitale* 9

1.4 *Vie di trasmissione* 12

1.5 *Storia naturale dell'infezione* 13

2 LE DIMENSIONI DELLA PANDEMIA 18

2.1 *Il quadro epidemiologico nel mondo* 18

2.2 *Il quadro epidemiologico in Italia* 21

3 LA TERAPIA DELL'INFEZIONE DA HIV 24

3.1 *cART: tra successi e limiti* 24

3.2 *Cenni alle nuove prospettive terapeutiche* 28

4 PROBLEMATICHE EMERGENTI NELL'ERA POST cART 29

4.1 *I tumori non-AIDS-definienti* 30

5	LO STUDIO	34
5.1	<i>Scopi</i>	34
5.2	<i>Materiali e metodi</i>	34
5.3	<i>Risultati</i>	35
5.4	<i>Discussione</i>	61
5.5	<i>Conclusioni</i>	65
	BIBLIOGRAFIA	67

ABBREVIAZIONI

CA	Carcinoma anale
cART	Terapia antiretrovirale combinata
CFD	Cellule follicolari dendritiche
CI	Inibitori del legame corecettoriale
CP	Carcinoma polmonare
FI	Inibitori della fusione
HCC	Carcinoma epatocellulare
II	Inibitori dell'integrasi
INT	Integrasi
LH	Linfoma di Hodgkin
LNH	Linfoma non Hodgkin
NADT	Tumori non-definienti-AIDS
NNRTI	Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa
NRTI	Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa
PI	Inibitori delle proteasi
PCP	Polmonite da Pneumocystis Jirovecii
PROT	Proteasi
PVH	Persone viventi con HIV
RT	Trascrittasi inversa
SK	Sarcoma di Kaposi

1 HIV E SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA

La sindrome da immunodeficienza acquisita (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*, AIDS) è un'affezione morbosa ad eziologia virale che per le peculiarità epidemiologiche colpisce soprattutto giovani adulti e, nella forma a trasmissione verticale, i neonati. Le manifestazioni cliniche sono costituite da infezione opportunistiche e da insolite forme di neoplasie maligne, dovute al grave deterioramento della risposta immunitaria cellulo-mediata¹.

1.1 ORIGINE DI HIV

L'AIDS è stata descritta per la prima volta nel 1981 in seguito ad un numero sorprendente di casi di polmonite da *Pneumocystis jiroveci* (PCP) e di sarcoma di Kaposi (SK), entrambe affezioni inusuali, osservati in giovani omosessuali precedentemente sani, a San Francisco e New York. In alcuni mesi l'affezione venne riscontrata in soggetti eterosessuali, uomini e donne, in soggetti dediti all'uso di droghe per via endovenosa, e subito dopo in individui trasfusi ed emofiliaci. L'andamento epidemiologico ne suggerì la natura infettiva e nel 1983 venne isolato l'agente eziologico ad opera del laboratorio di virologia dell'Istituto Pasteur a Parigi e del *National Cancer Institute* a Bethesda².

HIV, di cui sono attualmente noti due sierotipi (1 e 2), appartiene ai Lentivirus, una sottofamiglia delle Retroviridae, ed è il solo Lentivirus in grado di infettare l'uomo. È stato riconosciuto che HIV è emerso come patogeno per l'uomo a seguito di eventi di infezione interspecifica tra uomo e scimmia attraverso l'esposizione cutanea o mucosale a sangue infetto, nell'ambito di attività venatorie o di macellazione nei confronti di animali infetti. L'analisi filogenetica infatti ha permesso di stabilire che entrambi i sierotipi di HIV sono correlate con i

SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*), il virus dell'immunodeficienza delle scimmie. Nella prima fase di diffusione dunque l'infezione è stata una zoonosi e si è svolta nel continente africano³.

La causa più frequente di malattia da HIV nel mondo è HIV-1. HIV-2 è limitato ad alcune regioni dell'Africa Occidentale e ai Paesi che intrattengono relazioni politiche, economiche con queste regioni; ha lo stesso tipo di diffusione di HIV-1 ma ha minore efficienza di trasmissione e determina malattia con minore frequenza e in tempi più lunghi rispetto ad HIV-1⁴.

1.2 MORFOLOGIA DEL VIRIONE E STRUTTURA DEL GENOMA

Il virione di HIV (figura 1) ha forma icosaedrica con diametro di 110nm. È rivestito da un pericapside esterno, l'*envelope* o involucro, fatto di un doppio strato fosfolipidico di origine cellulare sul quale si inseriscono le proteine virus-specifiche gp120 e gp 41. Queste sono organizzate in peplomeri o *spikes*, ognuno costituito da 3 o 4 eterodimeri contenenti una molecola di gp120 ed una di gp41. La gp120, interamente esterna, contiene i domini che riconoscono e legano il recettore CD4 e il corecettore specifico per l'ingresso nelle differenti cellule bersaglio; la gp41, per gran parte inserita nel doppio strato fosfolipidico, ha attività fusogena. Associata alla faccia interna del doppio strato fosfolipidico si osserva una struttura proteica di matrice costituita dalla proteina p17.

Nello spazio delimitato dell'*envelope* è contenuto un capsido o *core* centrale, di forma conica costituito dalla proteina p24. Il capsido contiene i componenti necessari alla replicazione del virus: due molecole identiche di RNA virale a singolo filamento a polarità positiva, molecole di tRNA utilizzate con la funzione di innesco per la trascrittasi inversa (RT), gli enzimi RT, integrasi (INT) e proteasi (PROT) le cui funzioni si svolgono rispettivamente nella retrotrascrizione

del genoma, nell'integrazione del DNA nella cellula ospite e nel clivaggio proteolitico del prodotto di traduzione dell'mRNA nelle singole proteine. Strettamente associate al nucleocapside ci sono le proteine p7 e p9 le cui funzioni non sono ancora note¹.

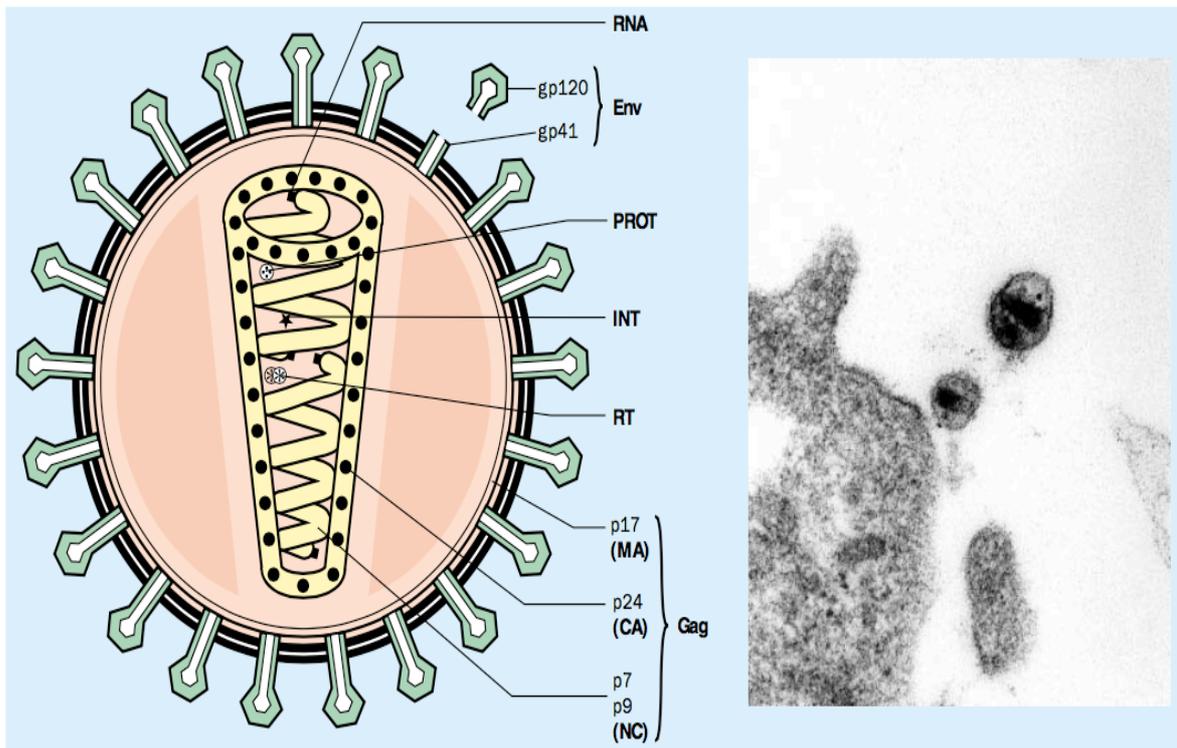


Figura 1. Rappresentazione schematica ed elettromicroscopia di un virione di HIV. Rif¹

Il genoma di HIV (figura 2), costituito da due copie identiche di RNA a singolo filamento a polarità positiva, ha un'organizzazione simile a quella di altri retrovirus. Due sequenze ripetute, denominate *long terminal repeat*, sono situate all'estremità. In direzione 5'-3' sono collocati i tre geni strutturali: *gag*, che codifica le componenti strutturali del virus p24, p17, p9, p7; *pol*, che codifica enzimi virali, quali la RT, la PROT e l'INT; *env*, che codifica le proteine dell'involucro. Il genoma di HIV contiene altri sei geni che codificano per altre sei proteine non

strutturali, con funzioni regolatrici o accessorie nel ciclo di replicazione virale: *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vif*, *vpr*, *vpu* ⁵.

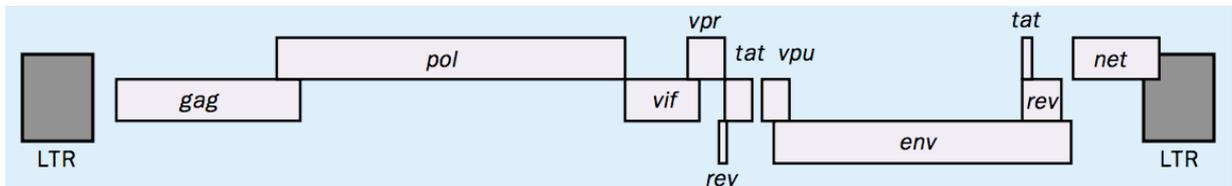


Figura 2. Genoma di HIV. Rif¹

1.3 CICLO VITALE

Il ciclo vitale di HIV (figura 3) inizia con il legame ad alta affinità tra la gp120 e il suo recettore sulla superficie della cellula ospite, la molecola CD4. Quest'ultima è presente soprattutto sulla superficie dei linfociti T-helper. È anche presente a concentrazioni inferiori su alcune cellule della linea monocito-macrofagica, quali i monociti del sangue, le cellule di Langherans nel derma, le cellule follicolari dendritiche nei linfonodi, i macrofagi alveolari nei polmoni, le cellule retiniche e le cellule della cervice uterina. È inoltre possibile l'infezione delle cellule della microglia del sistema nervoso centrale, che tuttavia non esprimono CD4, con un meccanismo non ancora noto. L'interazione di CD4 con l'antirecettore virale è sufficiente per l'adesione del virione alla cellula ma non per la penetrazione che invece richiede il reclutamento del corecettore: ne sono stati descritti due tipi, CCR5 e CXCR4, recettori rispettivamente delle β - e α -chemochine. Mentre le cellule della linea monocito-macrofagica esprimono generalmente solo il corecettore CCR5, le linee linfocitarie possono invece esprimere entrambi i tipi di corecettore. Queste differenze nella presenza dei corecet-

tori rendono ragione del fatto che le varianti di HIV-1 possano essere linfocitotropiche o macrofagotropiche o entrambe, a secondo del corecettore utilizzato dal particolare ceppo virale⁶.

Il legame di gp120 con la molecola CD4 induce delle modificazioni conformazionali che permettono l'associazione di gp120 con il corecettore. Quest'interazione permette la fusione tra l'involucro virale e la membrane cellulare in un processo mediato da gp41. L'RNA virale una volta rilasciato nel citoplasma viene retrotrascritto in una molecola di DNA a doppio filamento ad opera della RT. Il DNA provirale viene veicolato nel nucleo in un complesso con l'INT, la p17 e la *vpr* e qui viene integrato nella cellula ospite ad opera dell'INT. Il virus rimane latente nella cellula ospite fino a che specifici segnali, ricevuti a livello di membrana cellulare, attivano un programma di proliferazione cellulare. HIV, per la sua espressione da provirus integrato, si serve degli apparati trascrizionali e traduzionali della cellula infettata. Il DNA provirale viene trascritto in tre classi di mRNA di diversa lunghezza: mRNA che ha subito eventi multipli di splicing e codifica per le proteine regolatrici, mRNA non sottoposto ad eventi di splicing che andrà a costituire il genoma della progenie virale o verrà tradotto nelle proteine *gag*, mRNA che codifica per le proteine strutturali *env* ed è frutto di singoli eventi di splicing. Le nuove particelle virali maturate e assemblate nel citoplasma lasciano la cellula attraverso un processo di gemmazione e sono disponibili ad infettare altre cellule⁷.

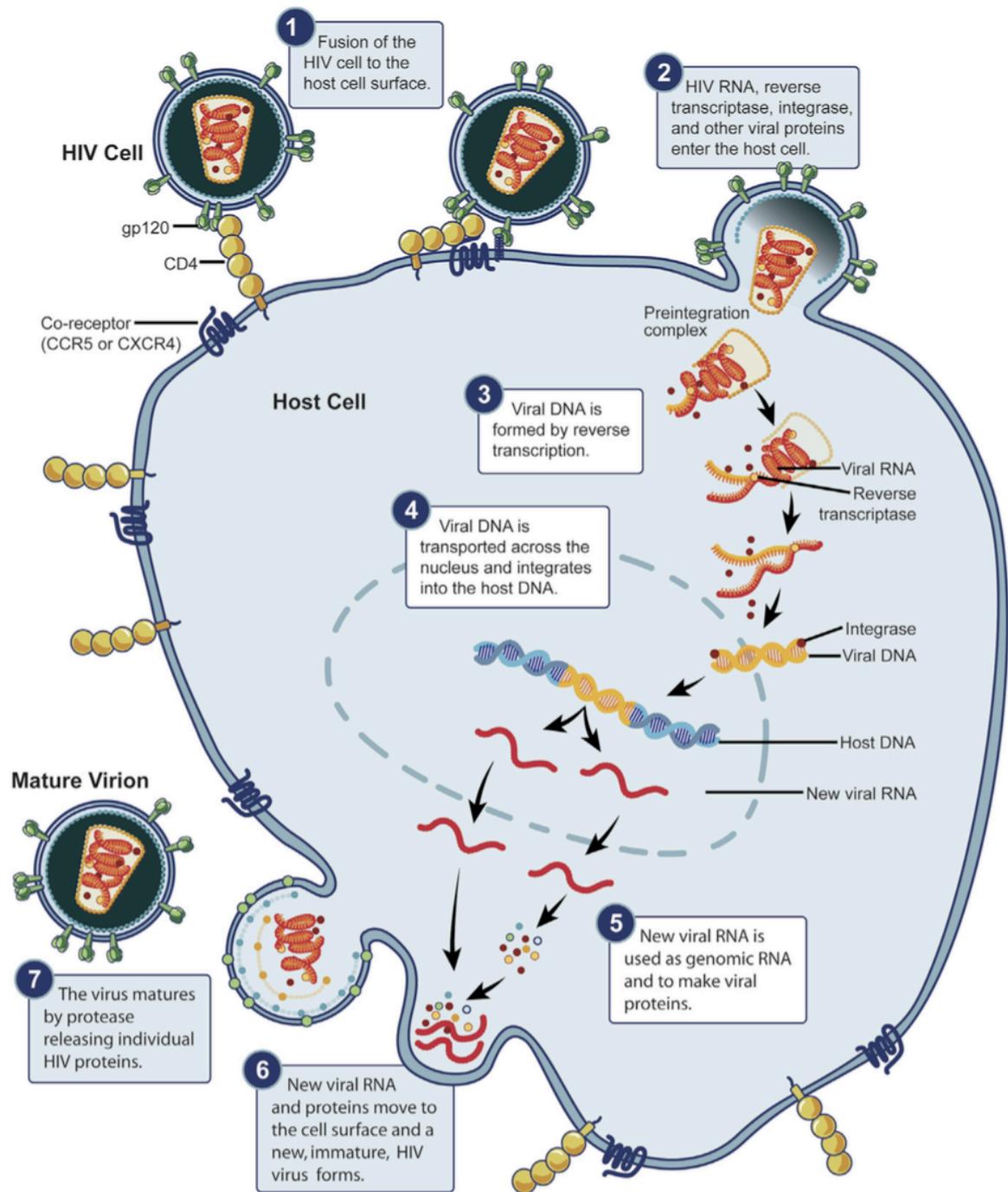


Figura 3. Ciclo vitale di HIV. Rif⁷

1.4 VIE DI TRASMISSIONE

Il virus HIV si trasmette attraverso il rapporto sessuale, sia omo- che eterosessuale, attraverso il sangue o gli emoderivati, e da una madre infetta al bambino al momento del parto, nel periodo perinatale o tramite l'allattamento.

Trasmissione sessuale: l'infezione da HIV è, in tutto il mondo, soprattutto una malattia sessualmente trasmessa. Sono in costante aumento i casi attribuiti a rapporti eterosessuali piuttosto che omosessuali, sebbene storicamente la malattia sia stata descritta inizialmente tra gli omosessuali. Nel rapporto eterosessuale è più frequente la trasmissione da maschio a femmina piuttosto che da femmina a maschio, probabilmente per la prolungata esposizione al liquido seminale infetto della mucosa vaginale e cervicale, così come dell'endometrio. Al confronto, il pene e il meato uretrale esterno sono esposti per un tempo relativamente breve al fluido vaginale. Tra i fattori che correlano con la trasmissione dell'infezione i più importanti sono il valore di viremia e la presenza di altre malattie sessualmente trasmesse, in particolare attraverso la presenza di ulcerazioni sui genitali. Il sesso orale è una modalità di trasmissione molto meno efficiente del rapporto penetrativo, tuttavia la presunzione che il sesso orale recettivo sia completamente sicuro è errata.

Trasmissione attraverso sangue ed emoderivati: il virus può essere trasmesso a soggetti che ricevono trasfusioni di sangue, emoderivati o trapianti tissutali contaminati da HIV, così come a soggetti dediti all'uso di droghe per via endovenosa, esposti ad HIV nel momento in cui condividono gli strumenti per la preparazione e il consumo delle droghe. Anche le iniezioni sottocutanee e intramuscolari possono veicolare il virus. Il rischio di contagio per i soggetti che ricevono sangue, emoderivati o trapianti tissutali è oggi fortemente ridotto grazie alle pratiche di screening.

Trasmissione materna al feto e al neonato: HIV può essere trasmesso da una madre infetta al feto durante la gravidanza o al neonato durante il parto e l'allattamento. In assenza di profilassi antiretrovirale alla madre durante la gravidanza, il travaglio e il parto, e al feto dopo la nascita la probabilità di trasmissione verticale di HIV è compresa tra il 15 e il 35%. Frequenze di trasmissioni più elevate sono associate in particolare ad alti valori di viremia. Negli ultimi anni la trasmissione verticale si sta riducendo al di sotto dell'1% grazie all'utilizzo della terapia antiretrovirale⁸.

Trasmissione attraverso altri liquidi corporei: per quanto il virus sia stato isolato a basso titolo nella saliva in una bassa percentuale di soggetti con infezione da HIV, non vi è alcuna prova convincente che la saliva possa costituire veicolo di trasmissione per il virus, probabilmente anche per la presenza di fattori endogeni ad attività antivirale contenuti nella saliva. Sebbene talvolta identificato in lacrime, sudore e urine, questi liquidi corporei non trasmettono l'infezione⁹.

1.5 STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE

Il decorso dell'infezione da HIV caratteristicamente si articola in tre momenti (figura 4).

Infezione acuta: questa può essere del tutto asintomatica, ma nel 50% dei casi a distanza di 2-6 settimane dal contagio si sviluppano dei sintomi aspecifici, da sindrome simil-influenzale: rialzo termico, faringodinia, linfadenomegalia, artromialgie, cefalea, astenia, talvolta sintomi gastroenterici. Solo in alcuni casi le manifestazioni cliniche sono più specifiche con ulcere della mucosa orale o genitale e un esantema scarlattiniforme. Sono state descritte un'encefalite e una meningite acuta ed infezioni opportunistiche indotte dalla transitoria riduzione dei linfociti T CD4+. La durata della malattia acuta è in genere di 2 settimane,

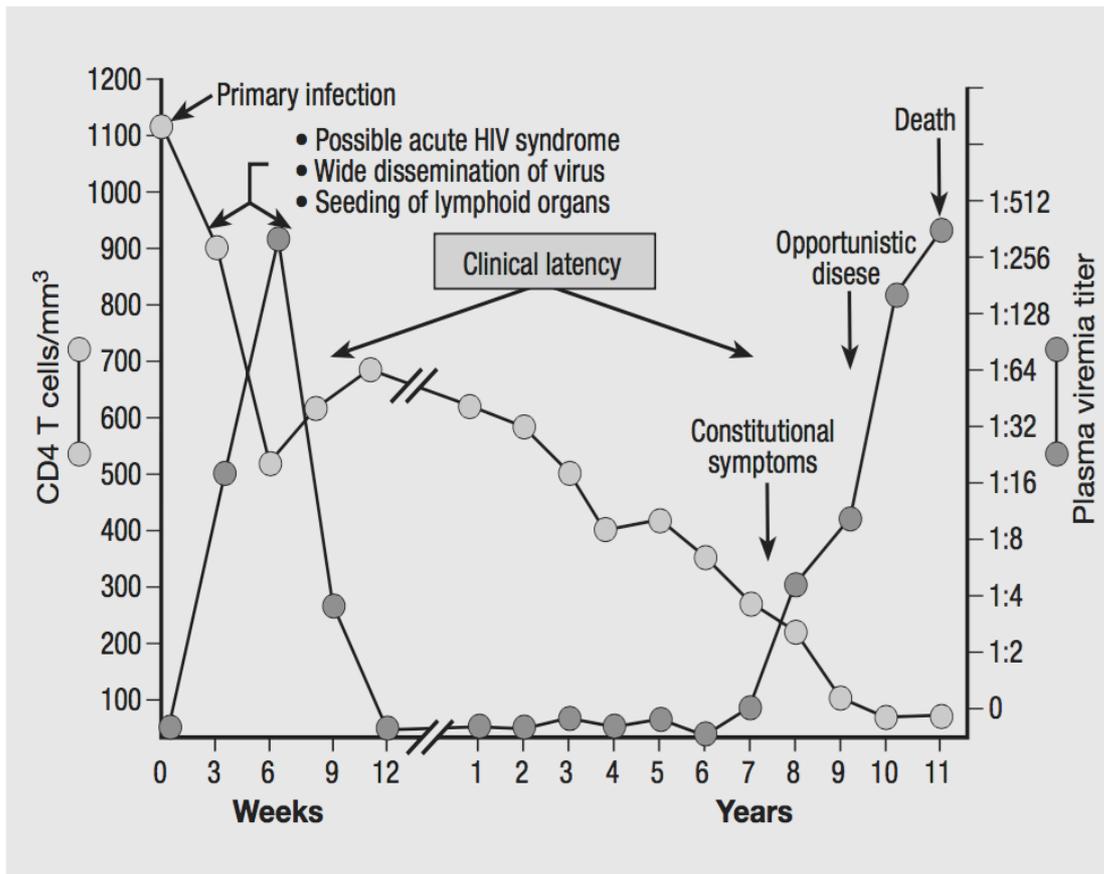


Figura 4. Storia naturale dell'infezione da HIV. Rif¹⁰

occasionalmente i sintomi persistono per più di 1-2 mesi. Il quadro si risolve con la produzione di una risposta umorale e cellulo-mediata specifiche¹¹.

Durante questa fase il virus si dissemina alle stazioni linfonodali e al sistema nervoso centrale, in cui si replica attivamente. Le maglie del reticolo dei centri germinativi linfonodali, formato dalle cellule follicolari dendritiche (CFD), trattengono grandi quantità di virus; questo porta alla stimolazione della risposta immune che porrà fine all'infezione acuta ma allo stesso tempo espone all'infezione un gran numero di linfociti T CD4+ attivati, con estesa diffusione del virus a tutte le stazioni linfonodali¹².

Nella fase di sierconversione si riscontra una transitoria linfopenia con deplezione dei linfociti T CD4+; dopo la prima settimana di infezione il numero di linfociti totali aumenta, specie a carico della frazione dei CD8+, mentre il nume-

ro dei CD4+ si riduce. L'infezione acuta si associa ad alti livelli di viremia. Questa decresce nelle 4-8 settimane successive, come conseguenza della risposta immunitaria. Anticorpi specifici anti-HIV, di classe IgM, compaiono in un periodo variabile da 1 settimana a 3 mesi dal contagio. La comparsa delle IgG specifiche avviene da 1 a 2 mesi dopo il contagio. Nel periodo che precede la sierconversione, il cosiddetto "periodo finestra", l'infezione può essere identificata con tecniche di amplificazione di sequenze genomiche (PCR)¹³.

Fase di latenza clinica: è appunto indotta dalla risposta immunitaria specifica e si caratterizza per sintomi o segni di infezione scarsi o assenti. La latenza è soltanto clinica, non biologica; infatti, nonostante i parametri della replicazione virale siano molto bassi nel sangue periferico, negli organi linfoidi sono evidenziabili livelli elevati di RNA virale, sia genomico che messaggero. Si assiste al graduale deterioramento del sistema immunitario associato alla progressiva diminuzione dei linfociti T CD4+ e a difetti funzionali a carico sia dei linfociti T CD4+ e CD8+, sia dei linfociti B, sia delle cellule della serie monocitofagocitaria¹⁴. La persistenza del virus nei linfociti provoca uno stato di attivazione cronica, con sovvertimento dell'architettura linfonodale. Linfonodi ottenuti da pazienti in questa fase presentano un'iperplasia follicolare che determina una linfadenopatia persistente generalizzata; il virus intrappolato nel reticolo delle CFD è una fonte continua di infezione per i linfociti T CD4+ che migrano attraverso i linfonodi. Alcuni pazienti in questa fase possono presentare dermatite seborroica, mollusco contagioso, condilomi acuminati, leucoplachia orale, herpes labiale o herpes zoster multidermatomero. Progressivamente i linfociti T CD4+ diminuiscono di numero e gli organi linfoidi vanno incontro ad involuzione. Le CFD muoiono e il reticolo perde la capacità di intrappolare il virus; questo porta ad un progressivo riequilibrio tra sangue e organi linfoidi per quanto riguarda la carica virale¹⁵. La durata della fase di latenza clinica è molto variabile e può essere influenzata da vari fattori, tra i quali l'impiego di

una terapia antiretrovirale. In assenza di trattamento la maggior parte dei pazienti evolve verso la malattia in un periodo di circa 8-10 anni; una quota minore ha un'evoluzione più rapida, in circa 4-6 anni, mentre un 10-12% di soggetti sieropositivi ha la tendenza a non ammalarsi anche dopo 12 anni o più di infezione. Questi ultimi vengono definiti *long term non progressors*. Non è ancora chiaro se questi soggetti vadano incontro ad AIDS dopo un più lungo periodo o se, almeno in alcuni casi, il processo che porta alla distruzione del sistema immunitario tenda realmente ad arrestarsi¹⁶.

Fase sintomatica: terza ed ultima fase si concretizza nella sindrome da immunodeficienza acquisita, quando il numero dei linfociti T CD4+ scende al di sotto dei 200/ μ L. Il decorso dell'infezione diviene a questo punto complicato da infezioni opportunistiche, che rappresentano la principale causa di morte del soggetto in AIDS, e da alcune neoplasie di raro riscontro nel soggetto immunocompetente (tabella 1). La maggior parte delle infezioni opportunistiche è sostenuta da una riattivazione di un agente che aveva infettato il soggetto in maniera asintomatica diversi anni prima. È questo il caso di *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma*, CMV, HSV, HPV, *Pneumocystis jiroveci*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*. Altre volte sono semplici colonizzatori di cute e mucose che con la caduta delle difese immunitarie divengono patogeni, come *Candida albicans* e i MAC (*Micobacterium avium complex*). Le neoplasie associate a questa fase terminale dell'infezione sono invece il sarcoma di Kaposi (SK), i linfomi non-Hodgkin (LNH) e il carcinoma della cervice uterina; il loro sviluppo è legato in particolare alla perdita della funzione di immunosorveglianza¹⁷.

Condizioni definenti AIDS

- Infezioni batteriche, multiple o ricorrenti*
- Candidiasi bronchiale, tracheale, polmonare
- Candidiasi esofagea[†]
- Carcinoma invasivo della cervice[§]
- Coccidiomicosi, disseminata o extrapolmonare
- Cryptococcosi extrapolmonare
- Cryptosporidiosi intestinale cronica (>1 mese)
- Malattia da Cytomegalovirus (eccetto localizzazione epatica, splenica, linfonodale), esordio in età >1 mese
- Retinite da Cytomegalovirus (con perdita della vista)[†]
- Encefalopatia HIV-correlata
- Herpes simplex: ulcere croniche (di durata >1 mese) o bronchite, polmonite o esofagite (esordio in età >1 mese)
- Istoplasmosi, disseminata o extrapolmonare
- Isosporiasi intestinale cronica (durata >1 mese)
- Sarcoma di Kaposi[†]
- Polmonite linfoide interstiziale or iperplasia linfoide polmonare complex^{*†}
- Linfoma di Burkitt
- Linfoma immunoblastico
- Linfoma primitivo del cervello
- *Mycobacterium avium complex* or *Mycobacterium kansasii*, disseminati o extrapolmonari[†]
- *Mycobacterium tuberculosis* qualsiasi localizzazione, polmonare,^{†§} disseminato,[†] o extrapolmonare[†]
- *Mycobacterium*, altre specie o specie non identificata, disseminato[†] o extrapolmonare[†]
- Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*[†]
- Polmonite ricorrente^{†§}
- Leucoencefalopatia multifocale progressiva
- Setticemia da *Salmonella* ricorrente
- Toxoplasmosi del cervello, esordio in età >1 mese[†]
- Wasting syndrome attribuita a HIV

* Solo tra bambini di età < 13 anni

[†] Condizione che potrebbe essere diagnostica presuntivamente

[§] Solo tra adulti ed adolescenti di età ≥13 anni

Tabella 1. Le condizioni definenti AIDS. Rif¹⁸

2 LE DIMENSIONI DELLA PANDEMIA

HIV è uno dei più grandi problemi per la salute pubblica e per lo sviluppo a livello mondiale. Dall'inizio dell'epidemia nel 1981, quasi 78 milioni di persone sono state infettate dal virus e circa 39 milioni sono decedute. Nel 2010, HIV è stato la più importante causa di anni di attesa di vita corretta per disabilità (DALY) nelle persone di 30-44 anni (figura 5)⁸.



Figura 5. Numero di persone che vivono con HIV e andamento dell'incidenza delle nuove infezioni per regione nel mondo. Rf¹⁴

2.1 IL QUADRO EPIDEMIOLOGICO NEL MONDO

Secondo l'organizzazione mondiale della sanità (OMS) erano circa 35 milioni le persone viventi con HIV (PVH) nel mondo nel 2013. Di queste, 3.2 milioni erano bambini (<15 anni). Il tasso di prevalenza globale (la percentuale di persone di

età 15-49 anni con infezione da HIV) è stato di 0.8% nel 2014 ma varia considerevolmente da regione a regione. L'Africa subsahariana risponde per il 71% dei sieropositivi nel mondo, con 1 su 20 persone infette. Il tasso di prevalenza è in aumento pressoché in tutte le regioni, soprattutto a causa del minor numero di morti per AIDS e della più lunga aspettativa di vita dopo l'introduzione della terapia antiretrovirale.

Ci sono state 2.1 milioni di nuove infezioni nel mondo nel 2013, con oltre 240.000 nei bambini (<15 anni). Sebbene nuovi contagi si descrivano in tutto il mondo, circa 70% sono nell'Africa subsahariana. Il tasso di incidenza è diminuito di circa il 35% dal 2000, soprattutto per la riduzione della trasmissione eterosessuale, che comunque rimane la più importante via di diffusione a livello globale. Nelle regioni in cui il contagio avviene soprattutto tra maschi che fanno sesso con maschi (Europa centro-occidentale ed Americhe), l'incidenza è stabile. Le ragioni di questo fenomeno sono complesse e includono un aumento dei comportamenti a rischio dopo l'introduzione della terapia antiretrovirale (un fenomeno noto come "ottimismo terapeutico"), alto rischio di trasmissione nel rapporto anale passivo, la discriminazione che ritarda la diagnosi e quindi l'inizio della terapia.

HIV è tra le più importanti cause infettive di mortalità nel mondo. Le morti AIDS-correlate hanno raggiunto 2.3 milioni nel 2005 e sono diminuite a 1.6 milioni nel 2012. Nei paesi ad alto reddito circa 50% di tutte le morti nei pazienti in terapia non sono dovute ad eventi AIDS-correlati. Le più importanti cause di morte non AIDS-correlate sono i tumori non AIDS-correlati, la patologia cardiovascolare e quella epatica.

L'epidemia di HIV non minaccia soltanto la salute individuale ma grava sulle famiglie, le comunità, lo sviluppo e la crescita economica delle nazioni. Molte delle regioni più gravemente colpite soffrono anche di altre malattie infettive, carestie e altri gravi problemi. Molti soggetti colpiti da HIV sono nei loro anni

più produttivi, con circa 38% delle nuove infezioni al di sotto dei 25 anni di età. Tutt'oggi, nonostante gli avanzamenti nella ricerca, le migliori possibilità di prevenzione e trattamento e gli sforzi coordinati dei governi e delle organizzazioni per la salute, molte delle persone infette con HIV o a rischio di infezione non hanno accesso alle misure di prevenzione, assistenza, trattamento e manca ancora una cura. Tuttavia, una corretta terapia antiretrovirale è in grado di controllare il virus cosicché i pazienti possono godere di una discreta aspettativa e qualità di vita. Inoltre il numero di persone con HIV in trattamento nei paesi poveri è aumentato in modo importante nell'ultima decade. Secondo l'OMS, alla fine del 2013, 12.9 milioni di persone con HIV erano in trattamento in tutto il mondo e di queste 11.7 milioni erano in paesi a medio-basso reddito. Di questi, 740.000 erano bambini. Si tratta di 5.6 milioni in più rispetto al 2010. Tuttavia, quasi 22 milioni di altre persone con HIV, o 3 su 5 persone con HIV, non hanno ancora accesso al trattamento (tabella 2)^{8,14,19,20}.

<i>Region</i>	<i>Total No. (% Living with HIV)</i>	<i>Newly Infected</i>	<i>Adult Prevalence Rate</i>
Global Total	36.9 million (100%)	2.0 million	0.8%
Sub-Saharan Africa	25.8 million (70%)	1.4 million	4.8%
Asia and the Pacific	5.0 million (14%)	340,000	0.2%
Western and Central Europe and North America	2.4 million (7%)	85,000	0.3%
Latin America	1.7 million (5%)	87,000	0.4%
Eastern Europe and Central Asia	1.5 million (4%)	140,000	0.9%
Caribbean	280,000 (<1%)	13,000	1.1%
Middle East and North Africa	240,000 (<1%)	22,000	0.1%

Tabella 2. HIV incidenza e prevalenza per Regione. Rif¹⁹

Africa Subsahariana: è la regione più severamente colpita, con circa 70% di tutte le PVH ma solo 13% della popolazione mondiale. La maggior parte dei bambini con HIV vive in questa regione (88%). In nove nazioni dell'Africa Subsahariana, 10% o più degli abitanti sono sieropositivi. Si registra il più alto numero di PVH nel mondo (6.8 milioni). Dati recenti mostrano però qualche segnale positivo, con valori di prevalenza ed incidenza in stabilizzazione o anche in declino in alcune nazioni della regione.

America Latina e Caraibi: circa 2 milioni di PVH sono presenti in America Latina e nei Caraibi considerati assieme, con 100.000 nuove infezioni nel 2014. I Caraibi, con una prevalenza di 1.1%, sono la seconda regione più colpita.

Europa dell'Est e Asia Centrale: si stima che 1.5 milioni di PVH abitano in questa regione, con 140.000 nuove infezioni nel 2014. La diffusione avviene primariamente attraverso l'uso di droghe per via endovenosa, ma anche la trasmissione eterosessuale ha un ruolo importante.

Asia e Pacifico: qui si registrano 5.0 milioni di PVH. In questa regione sono comprese le due nazioni più popolate del mondo, Cina ed India. Anche tassi di prevalenza relativamente bassi si traducono qui in un gran numero di persone⁸.

2.2 IL QUADRO EPIDEMIOLOGICO IN ITALIA

La sorveglianza delle nuove diagnosi di HIV, che riporta i dati relativi alle persone che risultano positive al test HIV per la prima volta, è stata istituita nel 2008 e dal 2012 ha copertura nazionale.

Nel 2013, sono state segnalate 3.608 nuove diagnosi di HIV (questo dato è passibile di variazioni dovute al ritardo di notifica) pari a un'incidenza di 6.0 nuovi casi di HIV-positivi ogni 100.000 residenti. Valori simili di incidenza (5-10 nuovi casi per 100.000) sono stati riportati in Spagna, Francia, Paesi Bassi, Grecia e Re-

gno Unito. L'incidenza delle nuove diagnosi di HIV non mostra particolari variazioni rispetto ai tre anni precedenti. Nel 2013, le regioni con l'incidenza più alta sono state il Lazio, la Lombardia e il Piemonte.

Le persone che hanno scoperto di essere HIV-positivo nel 2013 sono maschi nel 72,2% dei casi, hanno un'età mediana di 39 anni per i maschi e di 36 anni per le femmine. L'incidenza più alta è stata osservata tra le persone di 25-29 anni (15,6 nuovi casi ogni 100.000 residenti).

Nel 2013, la maggioranza delle nuove diagnosi di HIV è attribuibile a rapporti sessuali non protetti, che costituiscono l'83,9% di tutte le segnalazioni (eterosessuali 44,5%; omosessuali 39,4%).

Nel 2013, il 24% delle persone diagnosticate come HIV-positivo è di nazionalità straniera. Nel 2013, l'incidenza è stata di 4.9 nuovi casi ogni 100.000 tra italiani residenti e di 19.7 nuovi casi ogni 100.000 tra stranieri residenti. Le incidenze più elevate tra stranieri sono state osservate in Lazio, Campania, Sicilia e Sardegna. Tra gli stranieri, la quota maggiore di casi è costituita da eterosessuali femmine (38,3%), mentre tra gli italiani da omosessuali (45,9%).

Nel 2013, il 37,6% delle persone con una nuova diagnosi di HIV è stato diagnosticato con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cells/ μ L e il 57,6% con un numero inferiore a 350 cells/ μ L.

Nel 2013, il 41,9% delle persone con una nuova diagnosi di HIV ha eseguito il test HIV per la presenza di sintomi HIV-correlati, il 27,6% in seguito a un comportamento a rischio non specificato e il 15,1% per controlli specialistici legati alla riproduzione sia nella donna che nel partner (gravidanza, parto, interruzione volontaria della gravidanza e procreazione medicalmente assistita).

Alla fine del 2012 sono state stimate, attraverso un modello elaborato dallo Joint United Nations Programme on HIV and AIDS (UNAIDS), circa 123.000 (range

115.000-145.000) persone che vivono con l'HIV nel nostro Paese, incluse quelle che non sono state ancora diagnosticate, pari a una prevalenza totale di 0,28 per 100 persone residenti.

Le persone in cura (sia affette da AIDS che asintomatiche) presso i centri clinici italiani sono circa 95.000.

La sorveglianza dei casi di AIDS riporta i dati delle persone con una diagnosi di AIDS conclamato. Dall'inizio dell'epidemia nel 1982 ad oggi sono stati segnalati oltre 65.000 casi di AIDS, di cui circa 42.000 segnalati come deceduti.

Nel 2013, sono stati diagnosticati 1.016 nuovi casi di AIDS pari a un'incidenza di 1,9 nuovi casi per 100.000 residenti. L'incidenza di AIDS è stabile negli ultimi tre anni.

È diminuita nel tempo la proporzione di persone che alla diagnosi di AIDS presenta un'infezione fungina, mentre è aumentata la quota di pazienti che presenta un'infezione virale o un tumore.

Nel 2013, poco meno di un quarto delle persone diagnosticate con AIDS ha eseguito una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS. Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività: tra il 2006 e il 2013 è aumentata la proporzione delle persone che arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività, passando dal 20,5% al 68,2%²¹.

3 LA TERAPIA DELL'INFEZIONE DA HIV

L'avvento della terapia antiretrovirale combinata (cART) nel 1996 ha riscritto la storia dell'infezione da HIV: da condizione inesorabilmente fatale nel giro di alcuni anni a malattia cronica trattabile, almeno nei paesi ad alto reddito in cui le persone sieropositive hanno pieno accesso alle potenti combinazioni antiretrovirali. La cART ha dunque cronicizzato l'infezione da HIV, permettendo un'aspettativa ed una qualità di vita discrete; non rappresenta tuttavia una cura definitiva in grado di eradicare l'infezione ma un trattamento da protrarre per tutta la vita. È dunque cambiata l'epidemiologia dei pazienti sieropositivi con situazioni prima inedite e nuove sfide per il clinico e la ricerca¹⁴.

3.1 cART: TRA SUCCESSI E LIMITI

Il 1996 segna una svolta nella terapia dell'infezione: si struttura quello che è il regime terapeutico ancora oggi in uso, la cART, uno schema di combinazione di due inibitori della trascrittasi inversa e di un inibitore delle proteasi; questa nuova modalità di terapia, resa possibile dalla disponibilità di nuove classi di farmaci (figura 6), sostituì i precedenti regimi di monoterapia e di duplice associazione²².

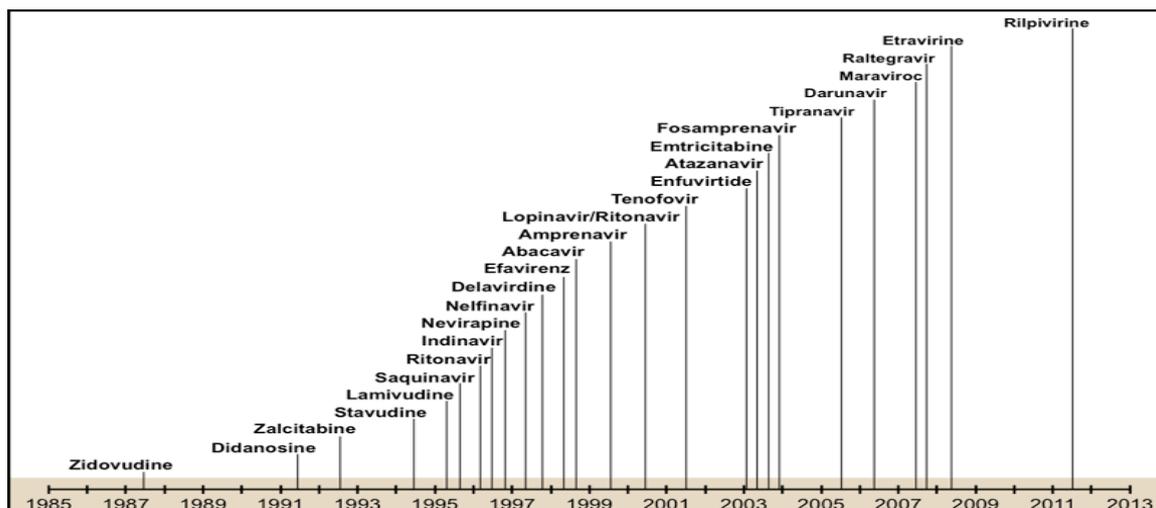


Figura 6. Cronologia dei principali farmaci approvati dalla FDA per il trattamento dell'infezione da HIV. Rif²³

I farmaci approvati dalla FDA per il trattamento di HIV appartengono a 5 classi (figura 7): gli inibitori nucleosidici e non nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI e NNRTI), gli inibitori delle proteasi (PI), gli inibitori della fusione (FI), gli inibitori dell'integrasi (II) e gli inibitori del legame co-recettoriale (CI). I regimi di combinazione con farmaci diversi permettono di ottenere buoni risultati in quanto interferiscono a livelli diversi con il ciclo vitale del virus, con azione sinergica e riducendo la possibilità che il virus possa mutare in ceppi resistenti.

Secondo il motto coniato dal dr. David Ho sempre nel 1996, "hit early, hit hard", è indicato come principio generale aggredire il virus precocemente e con dosaggi importanti. Il rationale è consentire un buon recupero del sistema immunitario bloccando la replicazione virale prima che esso venga significativamente danneggiato, ridurre la possibilità di insorgenza di mutazione che conferiscano resistenza. Il trattamento del paziente sieropositivo, attraverso il controllo della viremia, ha un'importante implicazione di sanità anche pubblica non solo individuale, riducendo il rischio di trasmissione orizzontale e verticale²³.

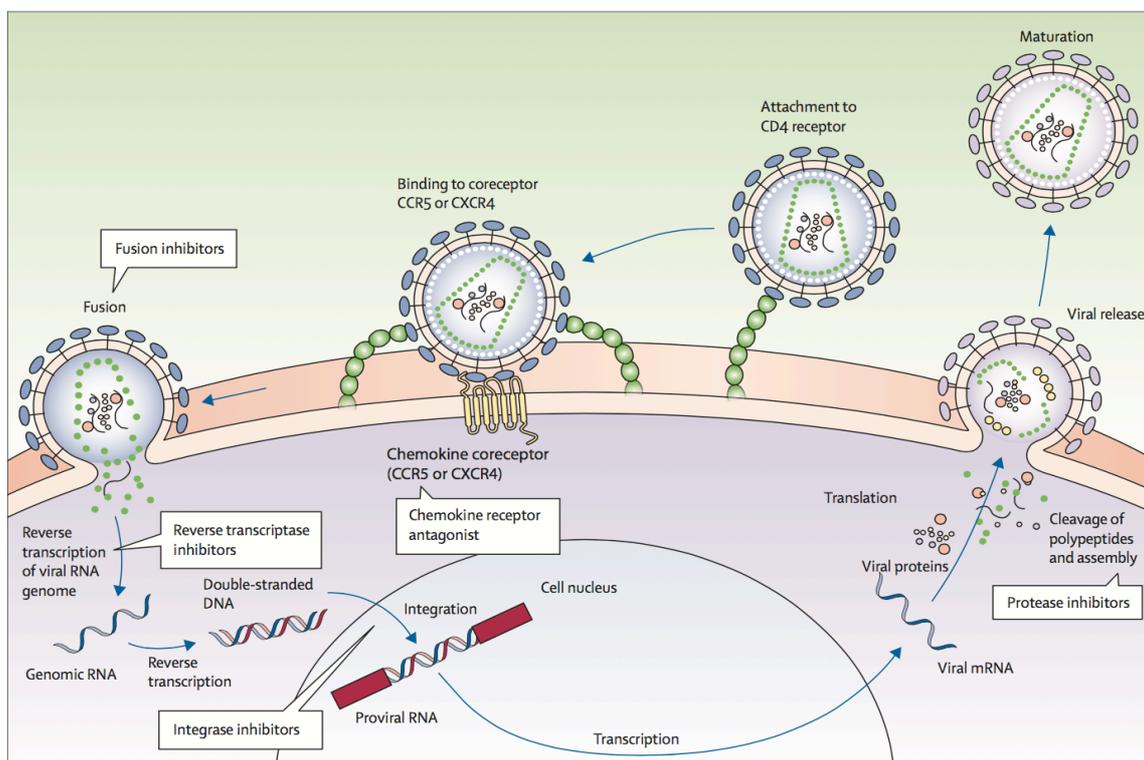


Figura 7. Sito d'azione delle diverse classi di antiretrovirali. Rif²³

Dopo l'inizio della cART, nella maggior parte delle persone la carica virale cade al di sotto del limite inferiore rilevabile con le metodiche di rilevazione in uso, di solito entro 3 mesi. Al contrario, il recupero dei linfociti T CD4+ è variabile. I pazienti con recupero parziale dei linfociti T CD4+ nonostante una buona risposta virologica sono a maggior rischio di esito sfavorevole, in particolare anche di eventi AIDS-non definenti²⁴. In uno studio, l'aggiunta in terapia di Interleuchina 2 aumenta il numero di cellule T CD4+, ma il beneficio clinico è incerto²⁵. Analogamente, l'utilizzo di IL7 in un altro studio si associa ad un'espansione delle cellule T naive e di memoria, ma anche in questo caso, non è emerso un vantaggio clinico chiaro. Inoltre questi approcci potrebbero avere l'effetto indesiderato di espandere il pool di cellule T infettate in modo latente da HIV²⁶.

Nonostante l'importante successo nel controllo della replicazione virale e nella riduzione di morbilità e mortalità, la cART non eradica l'infezione, deve essere protratta per tutta la vita e non ripristina uno stato di completa salute. HIV per-

siste nei pazienti in terapia attraverso la costituzione di santuari anatomici e l'infezione latente di cellule T di memoria. I santuari anatomici sono sedi di infezione che per le caratteristiche anatomo-funzionali sono difficilmente aggredibili farmacologicamente una volta guadagnate dal virus. Si tratta di SNC, retina e testicoli: compartimenti che presentano particolari barriere sangue-tessuto che limitano l'accesso dei farmaci²⁷. La latenza è definita come l'integrazione di HIV DNA nel genoma della cellula infetta in assenza di replicazione virale. La latenza è stata descritta in vivo nelle cellule T di memoria e nelle cellule T naive²⁸; si può anche stabilire in monociti-macrofagi e astrociti, ma l'importanza di queste cellule nella persistenza del virus è meno chiara²⁹. Le cellule in cui si stabilisce la latenza virale non sono aggredibili dalla terapia, almeno fintanto che l'infezione rimane improduttiva, ma sono una sorgente di nuova espansione e diffusione virale quando venga sospeso il trattamento²⁸.

Ora che la popolazione sieropositiva nel mondo, beneficiando della cART, sta invecchiando, si pongono nuove problematiche nella terapia antiretrovirale legate all'aumento dell'età media nella popolazione dei sieropositivi. In particolare, la farmacologia di molti degli antiretrovirali approvati per l'uso potrebbe differire nel paziente anziano rispetto al giovane, con possibili risvolti clinici nuovi ed indesiderati³⁰. Le tossicità d'organo sono una delle maggiori limitazioni all'impiego di molti antiretrovirali; in una popolazione invecchiata, con frequenti comorbidità, le opzioni terapeutiche diventano limitate in relazione ad una più bassa soglia di tossicità d'organo determinata dalle comorbidità. Infine, molti retrovirali hanno interazioni farmacologiche importanti; in una popolazione che riceve diversi trattamenti questo aspetto diventa significativo³¹.

3.2 CENNI ALLE NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

C'è molto interesse intorno allo sviluppo di una cura funzionale, ovvero controllo a lungo termine di HIV senza terapia antiretrovirale, o di una terapia sterilizzante che elimini tutte le cellule infette. Le speranze che una cura sia possibile sono state alimentate dal caso di un paziente che fu sottoposto a trapianto di cellule staminali ematopoietica a seguito di leucemia³² e da quello di un neonato che iniziò la terapia antiretrovirale subito dopo il parto³³. Il caso meglio documentato di cura è rappresentato dal cosiddetto paziente di Berlino: un uomo sieropositivo in trattamento antiretrovirale che sviluppò una leucemia mieloide acuta e ricevette dunque due trapianti di midollo da donatore con un difetto omozigote per CCR5, il corettore necessario per l'infezione da HIV. Poco dopo il trapianto la terapia fu sospesa e non si sono registrati livelli dosabili di viremia negli anni successivi³². Questo caso ha stimolato la ricerca nella terapia genica per eliminare CCR5 da cellule T e HSC derivate dal paziente, con nuove tecnologie quali nucleasi zinc-finger. Il principale fenomeno a questa strategia sarebbe una reazione *graft-versus-host*³⁴.

Un inizio precoce della terapia antiretrovirale potrebbe avere un effetto sostanziale sulla riduzione dei santuari anatomici e sulla preservazione di una buona funzione immunologica. Un controllo a lungo termine dell'infezione da HIV dopo sospensione della cART è stato riportato in 1-15% degli individui che hanno iniziato il trattamento allo stadio di infezione acuta³⁵.

Un altro approccio è quello di eliminare le cellule T infettate in modo latente. Una strategia in fase di studio è l'attivazione del virus integrato in queste cellule; ciò indurrebbe l'espressione di proteine virali portando alla citolisi o all'eliminazione immuno-mediata delle cellule infette. In vitro, numerosi composti sono in grado di attivare HIV da cellule infettate in modo latente, tra cui inibitori dell'istone deacetilasi, inibitori della metilazione, attivatori di NF- κ B³⁶.

4 PROBLEMATICHE EMERGENTI NELL'ERA POST-cART:

LE CONDIZIONI NON AIDS-DEFINENTI

L'introduzione della cART ha prodotto un cambiamento nelle cause di ospedalizzazione e morte dei pazienti con HIV, in particolare si è assistito ad una riduzione delle infezioni opportunistiche e dei tumori (SK, LNH, carcinoma della cervice uterina) associati ad AIDS. Ora che l'accesso alla terapia, almeno nei paesi occidentali, ha reso l'infezione da HIV una condizione cronica trattabile, stanno assumendo sempre maggiore importanza nuove condizioni dette AIDS-non definenti, in quanto non inserite nella scheda per la notifica di AIDS. Si tratta in particolare di tumori non AIDS-definienti (NADT)³⁷, di malattie cardiovascolari³⁸, alterazioni metaboliche³⁹, danno renale⁴⁰ e osseo⁴¹, deficit neurocognitivo⁴². L'origine di queste condizioni si pone all'intersezione tra diversi fenomeni: azione diretta del virus, stato di infiammazione cronica, disregolazione immunitaria⁴³, tossicità degli antiretrovirali⁴⁴, invecchiamento⁴⁵, coinfezioni virali⁴⁶, fattori di rischio ambientali (tabagismo ed etilismo si riscontrano con maggiore frequenza e maggiore intensità nelle PVH)^{47,48}. La variabile che meglio correla con il rischio di sviluppare queste condizioni è quella temporale. L'invecchiamento infatti, che rispetto alla popolazione di controllo procede a ritmo più elevato e si associa ad un maggiore carico di comorbidità, espone il paziente al rischio di sviluppare queste condizioni, che prima della cART non avevano modo di verificarsi perché il paziente moriva prima e di altra causa. Inoltre, in confronto ad una popolazione sieronegativa corretta per i vari fattori di rischio, queste affezioni non solo sono più frequenti ma sembrano presentarsi ad uno stadio più avanzato con prognosi peggiore⁴⁹.

4.1 I TUMORI NON-AIDS-DEFINENTI

Prima dell'HAART, i tumori erano responsabili di meno del 10% delle morti tra le PVH nei paesi ad alto reddito. In seguito, 28% circa delle morti in questa popolazione è stato attribuito a cause neoplastiche, nonostante il significativo declino dei tumori AIDS-definienti, soprattutto il sarcoma di Kaposi e i LNH (l'epidemiologia del cancro della cervice è rimasta invece piuttosto stabile). Responsabili dell'aumentata incidenza e mortalità della patologia neoplastica sono i NADT. Quelli descritti più frequentemente sono il carcinoma del polmone (CP), epatico (HCC), anale (AC) e il linfoma di Hodgkin (LH)⁵⁰. Il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di un NADT sono l'età e la durata dell'infezione da HIV. Le PVH vivono più a lungo e sono quindi a maggior rischio di affezioni che prima non avevano modo di svilupparsi. Ma il fenomeno è decisamente più complesso e i NADT sono diagnosticati spesso ad un'età più giovane e ad uno stadio più avanzato rispetto alla popolazione generale⁵¹.

Molteplici fattori potrebbero concorrere all'insorgenza di NADT.

HIV stesso potrebbe attivare proto-oncogeni⁵², causare alterazioni nella regolazione del ciclo cellulare⁵³, inibire geni oncosoppressori incluso p53⁵⁴ o causare instabilità dei microsatelliti⁵⁵. Il virus inoltre può causare anomalie dell'endotelio come un'aumentata attività angiogenetica che favorirebbe la crescita tumorale e la metastatizzazione⁵⁶.

Per le loro caratteristiche epidemiologiche, le PVH, sulla base dell'epidemiologia dell'infezione da HIV, hanno un aumentato rischio di coinfezione con virus trasformanti, quali HBV, HCV, HPV e EBV. La coinfezione con HIV e questi altri virus continua anche dopo la cART. I pazienti infetti con HIV hanno una progressione accelerata della malattia da HBV e HCV. Questo sarebbe in relazione con la più alta incidenza di epatocarcinoma⁵⁷. Analogamen-

te, il deficit della risposta dei linfociti T CD4+ specifici per EBV spiegherebbe lo sviluppo di LH⁵⁸. È ben nota la relazione tra HPV e il carcinoma anale⁵⁹.

Il fumo di tabacco e il consumo di alcol, agenti eziologici di alcuni dei NADT, soprattutto polmone e testa-collo, sono più diffusi tra le PVH. Tuttavia, anche dopo correzione per questi fattori di rischio, l'incidenza di queste neoplasie rimane da 2.5 a 3.6 volte più alta che nella popolazione sieronegativa. Non è ancora noto se questo fenomeno sia da imputare alla maggiore sensibilità tissutale al fumo e all'alcol nell'infezione da HIV⁶⁰.

Una meta-analisi ha confrontato l'incidenza di tumore nella popolazione dei trapiantati e in quella delle PVH; entrambi i gruppi hanno un rischio aumentato per alcuni tumori, quali LH, AC, PC ed HCC. Altri dati hanno confermato il ruolo dell'immunocompromissione valutata con il nadir di cellule T CD4+⁶¹.

Il ruolo della cART nei NADT non è ancora stato chiarito e sono necessarie ulteriori ricerche in tal senso. Alcuni composti avrebbero azione cancerogena⁶², altri oncoprotettiva⁶³. Zidovudina e Zalcitabina sono stati classificati dalla IARC (International Agency for Research on Cancer) come 'possibilmente cancerogeni per l'uomo', sulla base di evidenze inadeguate nell'uomo ma sufficienti nella sperimentazione animale⁶⁴. L'epatotossicità della cART sembra aggravare l'infezione da HBV e HCV con aumentato rischio di epatocarcinoma⁶⁵. In uno studio condotto negli Stati Uniti, il LH si presenta più spesso nei pazienti con una compromissione moderata piuttosto che in quelli con una compromissione severa del sistema immunitario, così come nei pazienti in trattamento con NNRTI⁶⁶.

Tumore del polmone. È il NADT più frequente e la più importante causa di morte su base neoplastica tra le PCH. Il sesso maschile è più colpito e l'età media di diagnosi è circa 15 anni più bassa che nella popolazione sieronegativa. Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio più importante per lo sviluppo del CP e l'abitudine al fumo di tabacco è più diffusa tra le PVH, 40-70% rispetto al 20%

osservato nella popolazione generale⁶⁷. Tuttavia il rischio di CP rimane maggiore tra le PVH anche dopo aver corretto per lo stato di fumatore. L'infezione da HIV determina disfunzione ed attivazione cronica del sistema immunitario che probabilmente promuovono la trasformazione. Tuttavia la relazione tra un basso valore di CD4+, la durata dell'immunocompromissione e il rischio di sviluppare CP non è ben compresa. I tumori non a piccole cellule rappresentano più dell'80% dei CP nelle PVH e l'adenocarcinoma è il più frequente tipo istologico, riflettendo l'andamento della popolazione generale⁶⁸

Carcinoma epatocellulare. La maggiore incidenza di HCC tra le PVH sarebbe da imputare alla più alta prevalenza di infezione da HBV e HCV e di consumo di alcol. La coinfezione di HIV con HBV o HCV sembra aumentare il rischio di cirrosi, malattia renale cronica e HCC. Il più alto rischio di HCC tra le PVH oggi rispetto al passato è dovuto alla più lunga sopravvivenza. Inoltre si ritiene che l'epatotossicità della cART possa promuovere il processo di trasformazione⁶⁹.

Cancro dell'ano. Il CA è un tumore infrequente nella popolazione generale ma diffuso tra le PVH: nel Swiss HIV Cohort Study è stata osservata un'incidenza di CA 30 volte superiore che nei soggetti non infetti. Colpisce soprattutto i maschi che fanno sesso con maschi, con un'età media di 45-50 anni. Il carcinoma squamocellulare è l'istotipo più frequente e si sviluppa da una lesione precursore intraepiteliale ad alto grado⁷⁰. Alcuni tipi di HPV ad alto rischio hanno un ruolo fondamentale nella patogenesi del carcinoma squamocellulare dell'ano, specialmente HPV-16, e nelle PVH la prevalenza di infezione con ceppi ad alto rischio è stata stimata 3-5 volte più alta che nella popolazione generale. Un più basso valore di cellule T CD4+ è stato associato con una ridotta eliminazione dell'infezione da HPV e lo sviluppo dunque di lesioni precancerose. La maggiore sopravvivenza delle PVH infine permetterebbe lo sviluppo delle lesioni precancerose in lesioni francamente maligne⁷¹.

Linfoma di Hodgkin. L'immunosoppressione sembra essere direttamente collegato con la patogenesi del LH, tuttavia la relazione è complessa. Oltre all'aumento dell'aspettativa di vita maggiore tra le PVH dopo l'introduzione della cART, l'aumentata incidenza è in relazione all'immunoricostruzione: è noto che l'incidenza di LH diminuisce nell'immunodepressione severa e aumenta in quella moderata. Il LH è fortemente associato con l'infezione da EBV e l'immunoricostruzione aumenta lo stimolo delle cellule B, aumentando così il numero di linfociti infetti con EBV⁷².

5 LO STUDIO

5.1 SCOPI

Il presente studio si propone di indagare, nell'ambito della casistica dell'U.O.C. Malattie Infettive di Pisa, la realtà emergente dei NADT nel quadro complesso di una cronicizzazione dell'infezione da HIV, da condizione inesorabilmente fatale in capo ad alcuni anni a malattia cronica con un rilevante carico di comorbidità e dunque ad elevata complessità gestionale dopo l'introduzione della cART. In particolare, dopo aver delineato il quadro generale dei pazienti sieropositivi arruolati nello studio, si passa alla caratterizzazione dei NADT riscontrati.

5.2 MATERIALI E METODI

Sono state analizzate le cartelle cliniche dei pazienti seguiti in regime ambulatoriale, domiciliare e di ricovero presso la U.O.C. Malattie Infettive di Pisa che hanno avuto il primo riscontro di HIV/AIDS nel periodo 1997-2006. Nella scelta del suddetto arco temporale si è deciso di seguire il più grande e autorevole studio condotto sui NADT fino ad ora, il Swiss HIV Cohort Study⁵⁶: non vengono considerati i pazienti con primo riscontro di HIV/AIDS precedente all'introduzione della cART (1996) e si valuta l'incidenza dei NADT nei due periodi della cART, 1997-2001 *early* cART, 2002-2006 *late* cART. I dati dei pazienti disponibili in cartella clinica sono stati raccolti fino a settembre 2015 e sono stati quindi sinteticamente sistemati e poi elaborati con il software SPSS[®] (Statistical Package for Social Science). Dopo aver ricostruito le caratteristiche generali della popolazione si è passati allo studio della coorte dei pazienti con diagnosi di tumore successiva a quella di HIV. Il fenomeno dei NADT è stato studiato prima nella sua totalità, mettendolo in relazione con altre informazioni disponibili

in cartella in modo da individuare possibili associazioni tra il fenomeno tumore e variabili cliniche suggerite dalla letteratura, quindi si è passati alla descrizione dei principali gruppi di NADT. Non sono state indagate eventuali associazioni con lo schema terapeutico seguito dai pazienti in quanto, data la natura retrospettiva del presente studio, non è stato possibile determinare in modo rigoroso per tutto il campione il grado di compliance alla terapia e la dose cumulativa dei singoli farmaci.

5.3 RISULTATI

La popolazione con primo riscontro di infezione da HIV nel periodo 1997-2006 è costituita da 383 pazienti, 300 maschi (78,3%) e 83 femmine (21,7%) (tabella 3, figura 8). L'età media dei pazienti al momento della diagnosi è di 37,29 anni (DS 10,42). Nel corso degli anni in esame si sono osservate piccole oscillazioni dell'età media non molto significative (figura 9). Le fasce di età in cui l'infezione viene più frequentemente diagnosticata sono 26-35 e 36-45 anni (tabella 4).

		Frequenza	Percentuale
sesso	maschi	300	78,3%
	femmine	83	21,7%
	Totale	383	100,0%

Tabella 3. Composizione per sesso della popolazione

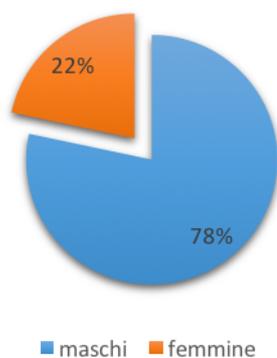


Figura 8. Percentuale di maschi e femmine nella popolazione

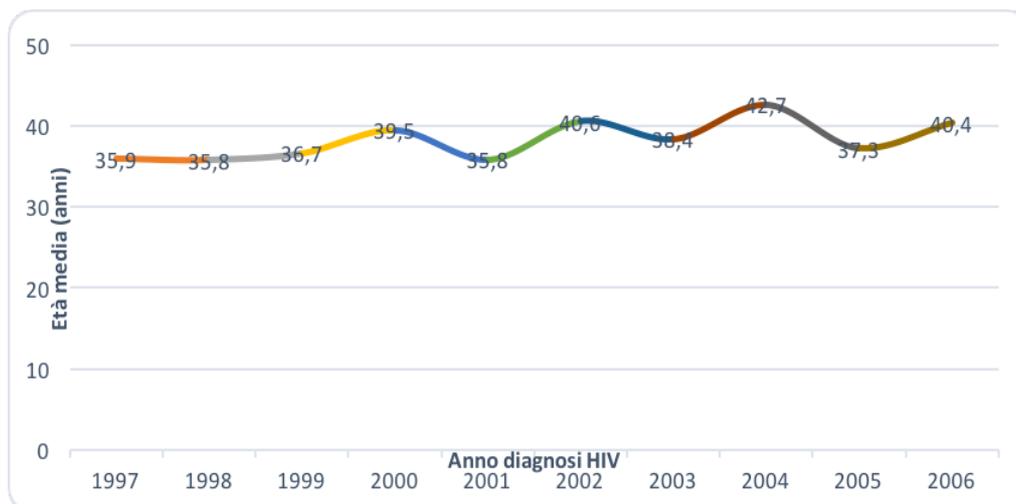


Figura 9. Andamento dell'età media al primo riscontro di HIV negli anni 1997-2006

Età alla diagnosi di HIV	sesso					
	maschi		femmine		Totale	
	Conteggio	% casi colonna	Conteggio	% casi colonna	Conteggio	% casi colonna
18-25	22	7,3%	11	13,3%	33	8,6%
26-35	98	32,7%	36	43,4%	134	35,0%
36-45	98	32,7%	25	30,1%	123	32,1%
46-55	46	15,3%	10	12,0%	56	14,6%
56-65	26	8,7%	1	1,2%	27	7,0%
>65	10	3,3%	0	0,0%	10	2,6%
Totale	300	100,0%	83	100,0%	383	100,0%

Tabella 4. Distribuzione della popolazione in fasce d'età alla diagnosi di HIV

La maggior parte dei pazienti sono italiani, circa 87% (335 casi). Tra i non italiani si hanno soprattutto Africa e America Latina (tabella 5, figura10).

stato di nascita		Frequenza	Percentuale
Validi	Albania	3	,8%
	Algeria	1	,3%
	Belgio	1	,3%
	Brasile	13	3,4%
	Colombia	1	,3%
	Croazia	1	,3%
	Eritrea	1	,3%
	Etiopia	5	1,3%
	Francia	1	,3%
	Italia	335	87,5%
	Kenia	1	,3%
	Marocco	3	,8%
	Nigeria	3	,8%
	Perù	1	,3%
	Romania	1	,3%
	Russia	1	,3%
	Senegal	2	,5%
	Spagna	1	,3%
	Thailandia	3	,8%
	Tunisia	2	,5%
	Ucraina	2	,5%
	USA	1	,3%
	Totale	383	100,0%

Tabella 5. Composizione della popolazione per paese di provenienza

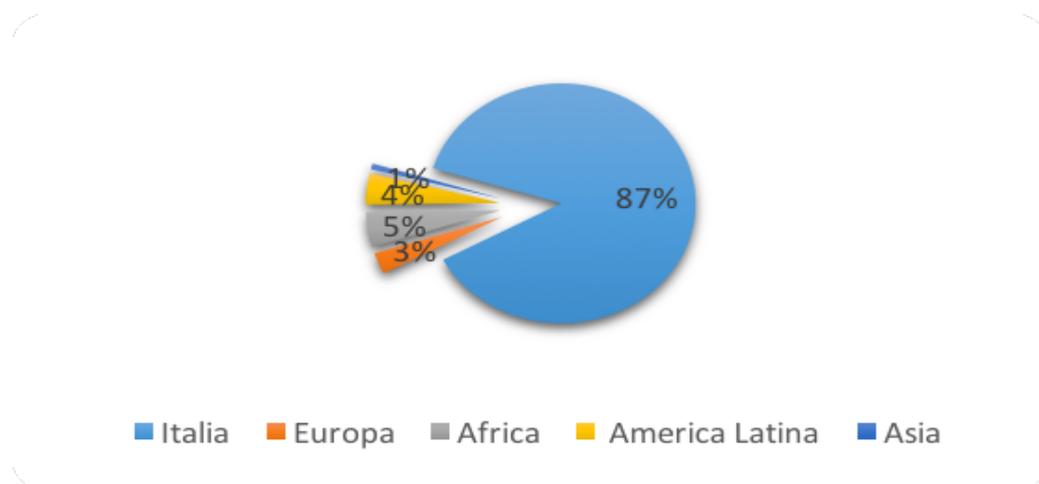


Figura 10. Principali aeree geografiche di provenienza della popolazione

L'indagine su prevalenza ed intensità del fumo di tabacco e del consumo di alcol è stata limitata dal fatto che, essendo il presente uno studio retrospettivo, l'informazione non sempre era riportata in modo puntuale in cartella clinica. In ogni caso, per quanto riguarda il fumo nel 21% il dato risulta mancante, 26% sono non fumatori, il restante si distribuisce tra tabagismo moderato (meno di 20sigarette/die) e tabagismo severo (più di 20sigarette/die), rispettivamente 47% e 6% (figura 11). Nel caso dell'alcol, 44% dei pazienti ha dichiarato un consumo superiore ai limiti considerati sicuri (in questa categoria ci sono anche casi che si configurano come franco etilismo), 31% dei pazienti riferisce nessun consumo o consumo moderato, 25% mancano di questa informazione in cartella clinica (figura 12). Sia per il fumo che per l'alcol si registra una prevalenza più alta tra gli uomini rispetto alle donne.

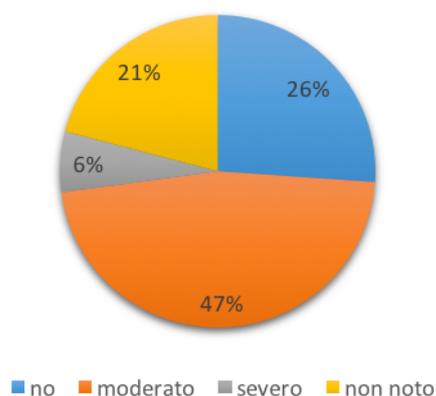


Figura 11. Fumo di tabacco nella popolazione

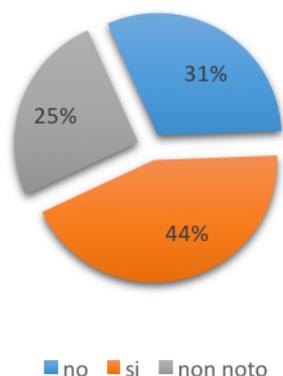


Figura 12. Consumo di alcol nella popolazione

L'infezione da HIV è trasmessa soprattutto per via sessuale. In particolare sono stati riscontrati rapporti eterosessuali nel 35,8% dei casi, omosessuali nel 29%, bisessuali nell'8%; 11,2% dei soggetti identifica nel partner fisso la probabile fonte di infezione. L'uso di droghe endovena è presente in circa l'11% dei pazienti. Le proporzioni tra le diverse modalità di trasmissione non mostrano importanti variazioni nel corso degli anni (tabella 6, figura 13). Distinguendo tra i sessi, nella donna la principale modalità di trasmissione dell'infezione è quella eterosessuale, nell'uomo quella omo/bisessuale ed eterosessuale. La percentuale di tossicodipendenti è simile nei due sessi.

	sesso					
	maschi		femmine		Totale	
	Conteggio	% casi colonna	Conteggio	% casi colonna	Conteggio	% casi colonna
NR	17	5,7%	1	1,2%	18	4,7%
rapporti etero	94	31,3%	43	51,8%	137	35,8%
rapporti omo	111	37,0%	0	0,0%	111	29,0%
rapporti bi	31	10,3%	0	0,0%	31	8,1%
partner HIV+	16	5,3%	27	32,5%	43	11,2%
emotrasfuso	1	,3%	1	1,2%	2	,5%
droghe endovena	30	10,0%	11	13,3%	41	10,7%
Totale	300	100,0%	83	100,0%	383	100,0%

Tabella 6. Modalità di trasmissione dell'infezione

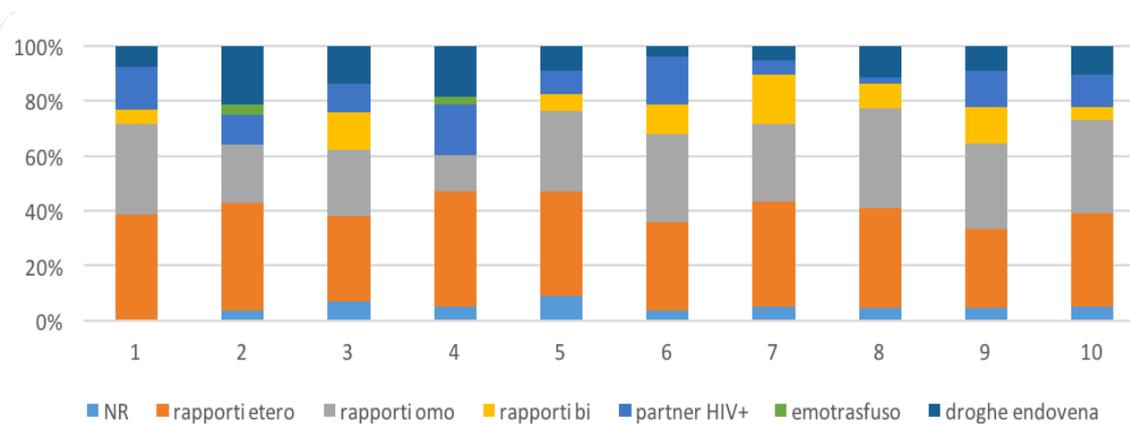


Figura 13. Andamento negli anni della modalità di trasmissione dell'infezione

In linea con una modalità di contagio soprattutto sessuale, le altre malattie a trasmissione sessuale sono un'importante coinfezione in questi pazienti. Sul totale di 383 pazienti ben 125 (32,6%) presenta almeno un'altra malattia a trasmissione sessuale diversa da HIV. In testa la sifilide con 84 casi (67,2% sul totale dei soggetti con almeno un'altra malattia a trasmissione sessuale), a seguire l'infezione da HPV (condilomi) con 37 casi (29,6%). Il resto si distribuisce tra herpes anogenitale, gonorrea, linfogranuloma venereo e uretrite non gonococcica (tabella 7, figura14).

		Frequenza	Percentuale
almeno una malattia a trasmissione sessuale diversa da HIV	no	258	67,4%
	si	125	32,6%
	Totale	383	100,0%

Tabella 7. Frequenza delle altre malattie a trasmissione sessuale nella popolazione

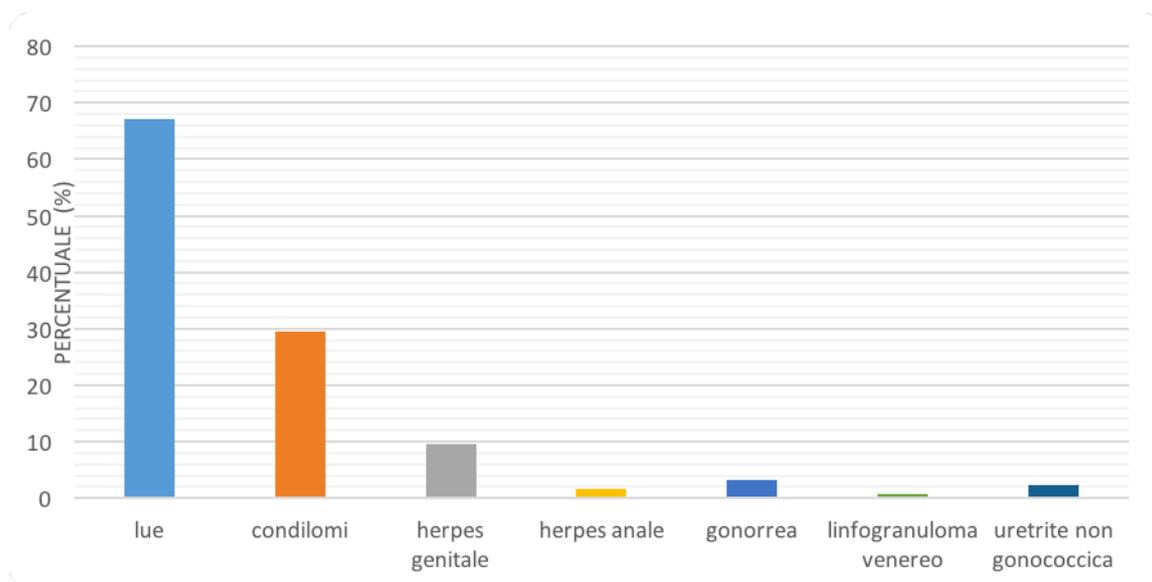


Figura 14. Percentuale di malattie a trasmissione sessuale sul totale di soggetti con almeno una malattia a trasmissione sessuale diversa da HIV

Un capitolo molto rilevante e per questo considerato separatamente dalle altre malattie a trasmissione sessuale è quello delle epatiti virali croniche che ricorrono con frequenza importante nella popolazione in esame. 50 pazienti (13% dell'intera popolazione) presenta un'epatite virale cronica. HBV è responsabile di 17 casi, HCV considerando assieme tutti i genotipi è stato riscontrato in 33 casi, il genotipo più frequente è HCV1 con 18 casi (figura 15, tabella 8); 3 pazienti hanno coinfezione con virus B e C. Il 18% dei soggetti con epatite cronica virale ha sviluppato cirrosi, i virus più frequentemente associati a cirrosi sono HBV e HCV1 che sono anche i più rappresentati.

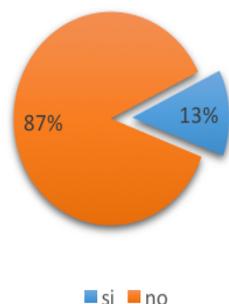


Figura 15. Prevalenza delle epatiti virali croniche nella popolazione

		Conteggio	% casi colonna
virus	HBV	17	34,0%
	HCV1	18	36,0%
	HCV2	8	16,0%
	HCV3	6	12,0%
	HCV4	3	6,0%
	Totale	50	100,0%

Tabella 8. I virus responsabili di epatite virale cronica nella popolazione

Lo studio dei valori dei linfociti T CD4+ alla diagnosi di HIV ci restituisce informazioni sul grado di compromissione del sistema immunitario operato dal virus registrato al momento della diagnosi appunto. 256 pazienti (70%) hanno valori di CD4+ superiori a 200/ μ l, ovvero presentano un buono stato immunitario alla diagnosi, i soggetti con valori inferiori a 50/ μ l e dunque con severo danno del sistema immunitario sono 35 (9,6%). Per alcuni pazienti il dato non era reperibile in cartella clinica, soprattutto nel caso delle diagnosi più lontane nel tempo e per pazienti trasferitisi da altre strutture (figura 16). I valori nella popolazione sana per i CD4+ sono compresi in un intervallo piuttosto ampio 410-1590/ μ l. I valori della viremia alla diagnosi sono piuttosto dispersi, nel 38,8% compresi tra 10-100.000 copie/ μ l (figura 17)

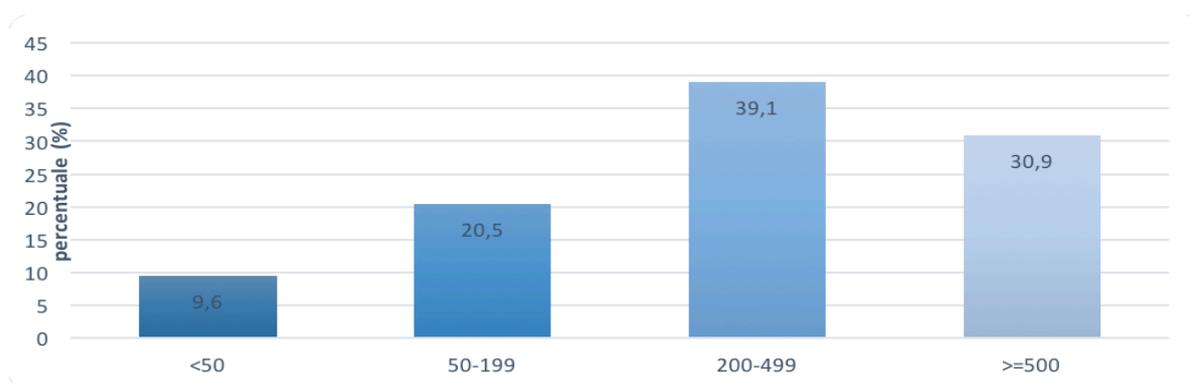


Figura 16. Linfociti T CD4+ alla diagnosi di HIV, distribuzione dei pazienti in classi (<50/ μ l, 50-199/ μ l, 200-499/ μ l, >=500/ μ l)

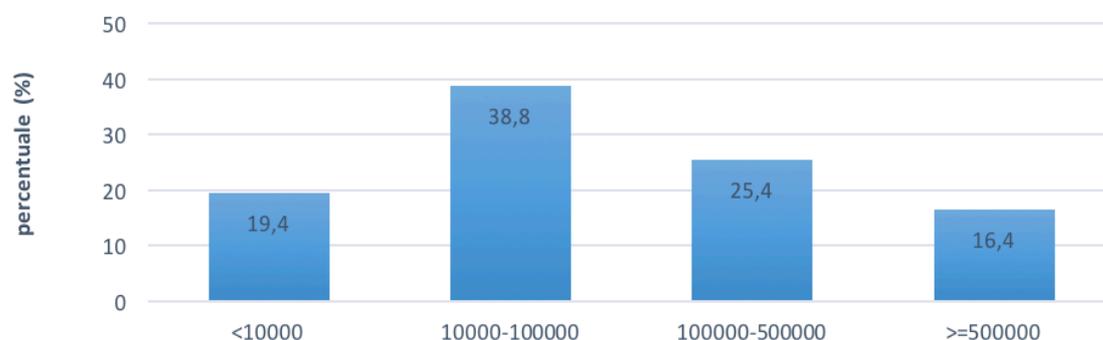


Figura 17. Viremia assoluta alla diagnosi di HIV, distribuzione dei pazienti in classi (<10.000/ μ l, 10.000-100.000/ μ l, 100.000-500.000/ μ l, >=500.000/ μ l)

Come già dichiarato sopra, non è stato possibile raccogliere in modo esaustivo i dati relativi alla terapia e metterli in relazione con le altre informazioni a disposizione. Ci siamo limitati a segnalare quanti pazienti dopo la diagnosi di HIV hanno intrapreso la terapia e quanti invece non hanno avuto una buona compliance senza ulteriormente indagare questo fenomeno (figura 18). Dei 383 pazienti arruolati nello studio, 349 soggetti (91%) hanno seguito la terapia, 34 (9%) hanno avuto gradi variabili di mancata aderenza alla terapia (alcuni non l'hanno intraprese, altri l'hanno sospesa per un tempo variabile).

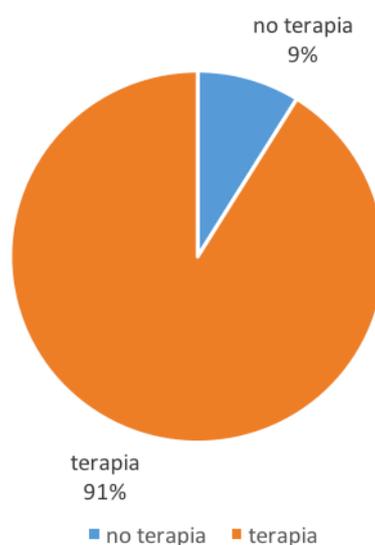


Figura 18. Distribuzione % di pazienti che hanno seguito la terapia e pazienti che hanno avuto un qualche grado di mancata aderenza alla terapia

Ad avere almeno una comorbidità sono 206 pazienti (53,8%). Molti pazienti presentano più di una patologia concomitante. Abbiamo raggruppato le comorbidità secondo l'organo o il sistema interessato (tabella 9). Dal calcolo sono state escluse le affezioni che in cartella clinica sono state indicate come chiaro avvenimento avverso della terapia (per quanto dalla letteratura stia emergendo come il contributo della terapia alle comorbidità possa essere ben più ampio di quanto si immaginasse, sebbene difficilmente definibile) così come il disturbo da abuso di sostanze già descritto sopra tra i rischi per la trasmissione dell'infezione. La principale comorbidità è quella cardiovascolare interessando il 20,1% di tutta la popolazione, a seguire quella psichiatrica (16,2%), metabolica (14,1%). Tra le patologie psichiatriche sono soprattutto disturbi dell'umore (depressione maggiore, disturbo bipolare, spettro ansioso). Nella patologia cardiovascolare abbiamo soprattutto ipertensione, cardiopatia ipertensiva, cardiopatia ischemica e disturbi del ritmo. Tra le patologie metaboliche le più frequenti sono sindrome metabolica e diabete mellito tipo 2. I dati relativi alla comorbidità generale qui presentati fanno riferimenti a tutta la comorbidità senza distinguere tra quella sviluppatasi prima e quella sviluppatasi dopo l'infezione da HIV.

	Conteggio	% sulle comorbidità	% su tutta la popolazione
Cardiovascolare	77	37,4%	20,1%
Cute	13	6,3%	3,4%
Digerente	43	20,8%	11,2%
Sistema Endocrino	14	6,8%	3,7%
Metabolismo	54	26,2%	14,1%
Sistema Nervoso	19	9,2%	5,0%
Psichiatriche	62	30,1%	16,2%
Rene	15	7,3%	3,9%
Respiratorio	34	16,5%	8,9%
Reumatologiche/Immunologiche	3	1,5%	0,8%
Sangue	8	3,9%	2,1%
Tumori Solidi	24	11,6%	6,3%

Tabella 9. Comorbidità per apparato

Dei 383 casi con infezione da HIV osservati, 81 (21,4%) ha avuto notifica di AIDS (figura 19). Il contributo dei maschi e delle femmine in proporzione alla composizione per genere della popolazione è pressoché identico. Si rileva invece un contributo percentualmente significativo della sottopopolazione dei non Italiani nelle notifiche di AIDS (13 non italiani su un totale di 48, ovvero il 27,1%, hanno avuto notifica di AIDS, contro 69 italiani su 335 il 20,6%) (tabella 10). L'età media in cui viene notificata AIDS è 44,04 anni (DS 10,93).

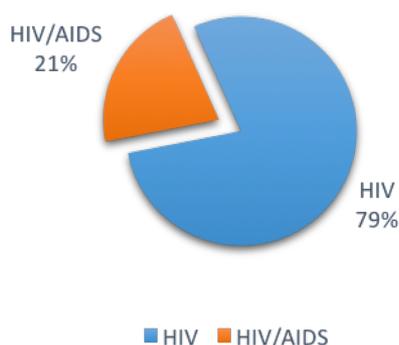


Figura 19. Pazienti con HIV vs pazienti con HIV/AIDS

		HIV		HIV/AIDS		Totale	
		Conteggio	% casi	Conteggio	% casi	Conteggio	% casi
			riga		riga		riga
italiani	no	35	72,9%	13	27,1%	48	100,0%
	si	266	79,4%	69	20,6%	335	100,0%
sesso	maschi	236	78,7%	64	21,3%	300	100,0%
	femmine	65	78,3%	18	21,7%	83	100,0%

Tabella 10. Distribuzione dei casi di HIV e HIV/AIDS per sesso e per paese d'origine

Facendo un'analisi secondo Kaplan-Meier indagando l'evento notifica di AIDS rispetto al tempo di reclutamento nello studio dei pazienti si vede bene come la curva scende velocemente all'inizio, ovvero le notifiche di AIDS registrate tendono a raggrupparsi a breve tempo dal reclutamento nello studio. Il 70% di tutte le notifiche di AIDS avviene entro 3 mesi dal primo riscontro di HIV. La curva non scende oltre lo 0,78 appunto perché non più del 22% dei soggetti reclutati ha sviluppato AIDS (figura 20).

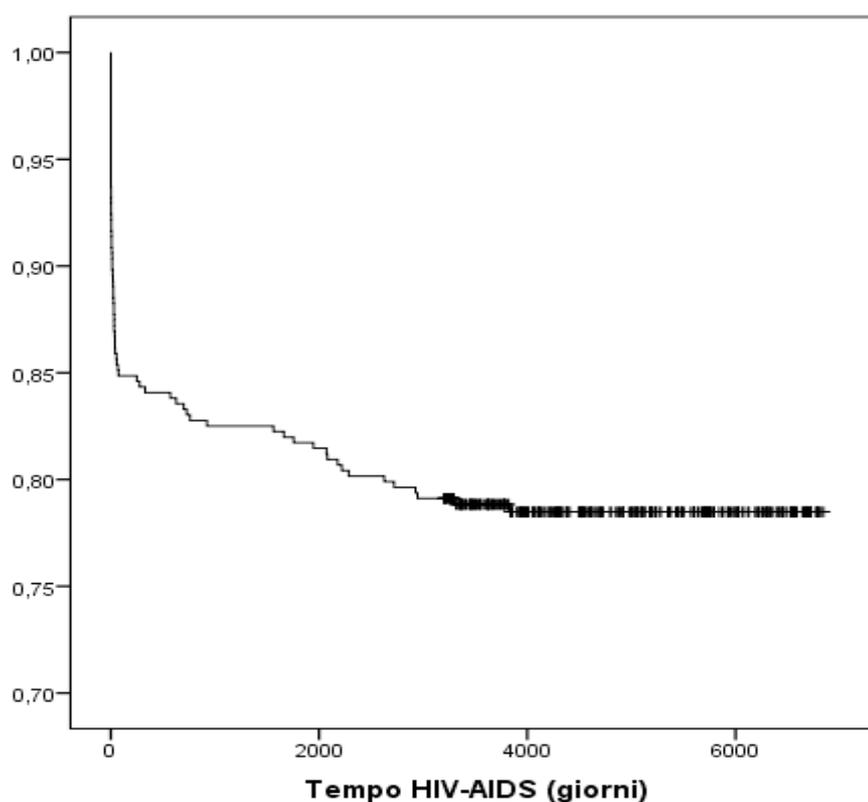


Figura 20. Analisi secondo Kaplan-Meier dell'evento notifica di AIDS rispetto al tempo di reclutamento nello studio (il tempo è espresso in giorni)

La regressione di Cox (tabella 11) mette in evidenza che CD4+ e viremia alla diagnosi sono le variabili maggiore predittive dello sviluppo di AIDS ($p < 0.05$): in particolare un basso valore di CD4+ al primo riscontro di HIV ($HR < 1$) e un alto valore di viremia alla diagnosi ($HR > 1$) sono associate ad un maggior rischio di sviluppare AIDS.

	p	HR	IC 95,0% per HR	
			Inferiore	Superiore
CD4+ alla diagnosi	,000	,995	,994	,997
Viremia alla diagnosi	,036	1,000	1,000	1,000

Tabella 11. Regressione di Cox sull'evento notifica di AIDS

Le condizioni AIDS definenti più spesso causa di notifica sono la malattia da CMV e la PCP (figura 21, tabella 12). Non c'è una significativa differenza rispetto al sesso o alla provenienza per le cause di notifica.

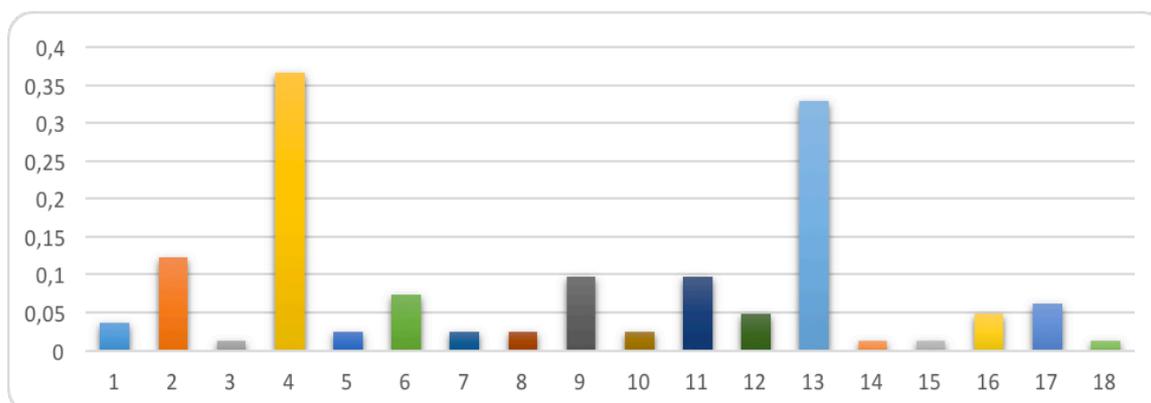


Figura 21. Proporzion sul totale delle notifiche di AIDS (sulle ordinate) delle singole patologie AIDS-definienti (sulle ascisse) (i numeri sulle ascisse fanno riferimento alle patologie AIDS-definienti riportate nella tabella 12)

		Conteggio	% casi colonna
causa	1 AIDS dementia complex	3	3,7%
notifica	2 Esofagite da Candida	10	12,2%
	3 Criptococchi extrapolmonare	1	1,2%
	4 Malattia da CMV	30	36,6%
	5 Criptosporidiasi	2	2,4%
	6 Wasting Syndrome	6	7,3%
	7 Linfoma Non Hodgkin a grandi cellule B	2	2,4%
	8 Linfoma di Burkitt	2	2,4%
	9 Sarcoma di Kaposi	8	9,8%
	10 Meningite criptococcica	2	2,4%
	11 Neurotoxoplasmosi	8	9,8%
	12 Retinite da CMV	4	4,9%
	13 Polmonite Pneumocystis Jirovecii	27	32,9%
	14 Leucoencefalopatia multifocale progressiva	1	1,2%
	15 Polmoniti ricorrenti	1	1,2%
	16 TBC disseminata	4	4,9%
	17 TBC polmonare	5	6,1%
	18 Ulcere croniche anogenitali da HSV	1	1,2%
	Totale	82	100,0%

Tabella 12. Cause di notifica di AIDS nella popolazione

Nell'ambito della morbilità non AIDS-definienti, abbiamo approfondito la realtà emergente in letteratura dei NADT. Abbiamo quindi ricercato i tumori diagnosticati nella popolazione dopo il reclutamento nello studio, ovvero dopo il primo riscontro di HIV. Nella popolazione di 383 pazienti, seguita dal reclutamento (1997-2006) fino a settembre 2015, si sono registrati 19 casi di NADT, che abbiamo raggruppato in CP (2 casi), HCC (2 casi), CA (4 casi), LH (5 casi) e altri

tumori (6 casi: : 1 melanoma, 1 adenoma prostatico, 1 MGUS, 1 basalioma, 1 spinalioma e 1 adenocarcinoma colon-rettale). Nella nostra popolazione i NADT dunque sono stati una morbidity sviluppatasi dopo l'infezione da HIV nel 4,9 % dei casi (tabella 13, figura 22).

	Conteggio	% casi colonna	% sull'intera popolazione
NADT Carcinoma Polmonare	2	10,5%	0,5%
Carcinoma Anale	4	21,1%	1,0%
Carcinoma Epatocellulare	2	10,5%	0,5%
Linfoma di Hodgkin	5	26,3%	1,3%
Altri tumori	6	31,6%	1,6%
Totale	19	100,0%	5,0%

Tabella 13. I NADT, tipo di tumore e frequenza

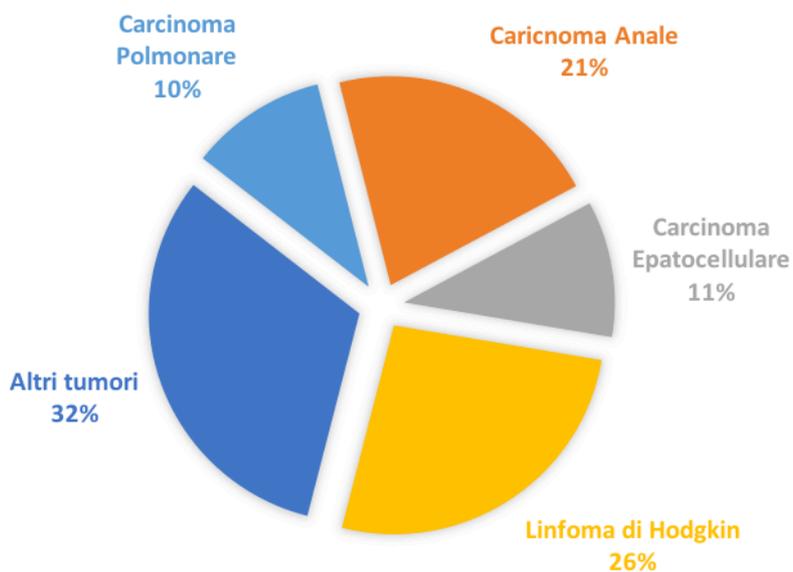


Figura 22. NADT, tipo di tumore e frequenza

Confrontando la morbilità neoplastica non AIDS-definente e quella AIDS-definente si vede come la prima dia un contributo maggiore con 19 casi (61% sull'intera morbilità neoplastica sviluppatasi dopo diagnosi di infezione da HIV) contro i 10 casi di tumori AIDS-definenti (39%) tra cui 2 LNH a grandi cellule B, 2 linfoma di Burkitt e 8 SK. (tabella 14, figura 23).

		Conteggio	% casi colonna	% sull'intera popolazione
tumori AIDS-definenti	Linfoma Non Hodgkin a grandi cellule B	2	17,0%	0,5%
	Linfoma di Burkitt	2	17,0%	0,5%
	Sarcoma di Kaposi	8	66,0%	2,1%
	Totale soggetti	12	100,0%	3,1%

Tabella 14. I tumori AIDS-definenti nella popolazione



Figura 23. NADT vs Tumori AIDS-definenti nella popolazione

Studiando nel tempo lo sviluppo delle due classi di tumori si vede chiaramente come la diagnosi per i tumori AIDS-definienti si concentri nei primi anni, in concomitanza o a breve distanza dal reclutamento ovvero dal riscontro di infezione da HIV, diversamente i NADT tendono a svilupparsi successivamente a distanza di alcuni anni (figura 24).

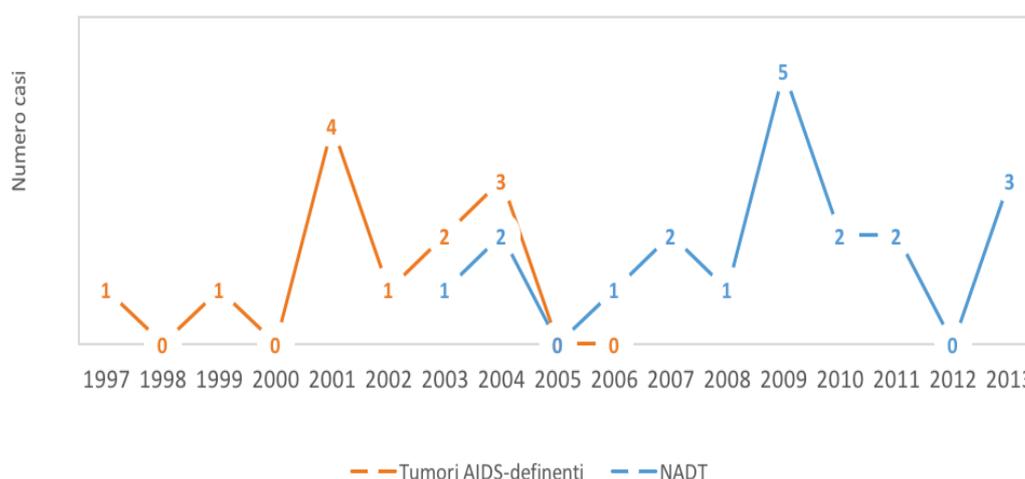


Figura 24. NADT vs Tumori AIDS-definienti, distribuzione delle diagnosi nel tempo

Per quanto concerne la mortalità, i NADT hanno prodotto 4 morti mentre nella nostra casistica non è stato riscontrato alcun decesso per neoplasia AIDS-definiente. Prima di descrivere i singoli NADT li abbiamo analizzati in un unico gruppo per rilevare se ci fossero associazioni rilevanti con alcune variabili in nostro possesso comunemente registrate in cartella. Facendo un'analisi secondo Kaplan-Meier (figura 25) indagando l'evento diagnosi di NADT rispetto al tempo di reclutamento nello studio si apprezza come le deflessioni della curva tendano, se confrontate con l'analogo studio per notifica AIDS, ad essere distri-

buite in maniera più uniforme nel corso del tempo ma con discesa più marcata della curva nella parte destra del grafico, ovvero a maggiore distanza di tempo dal reclutamento.

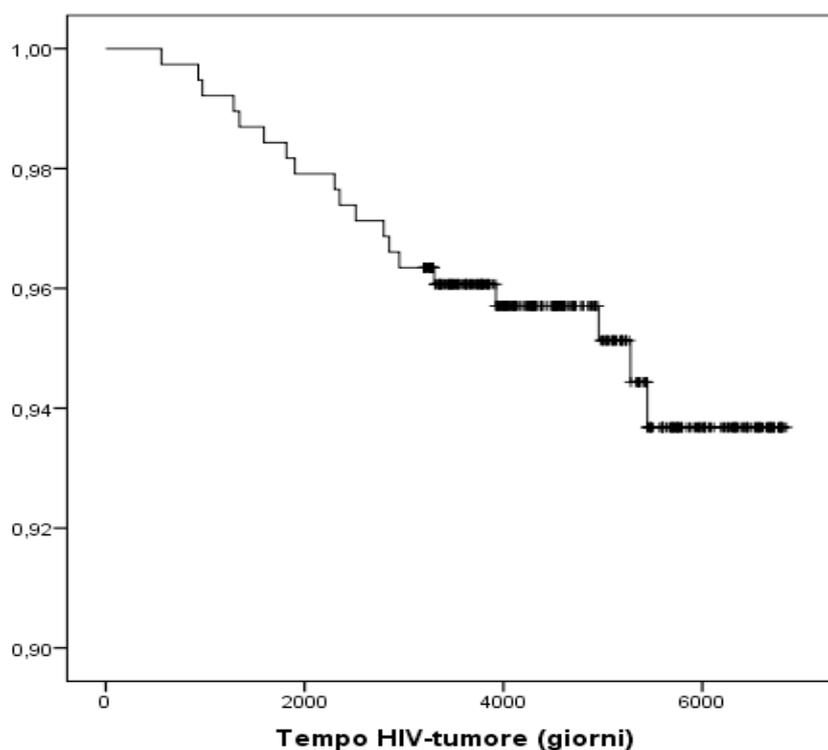


Figura 25. Analisi secondo Kaplan-Meier dell'evento diagnosi di NADT rispetto al tempo di reclutamento nello studio (il tempo è espresso in giorni)

La regressione di Cox (tabella 15) mostra come un più basso nadir di CD4+ si associa ad un maggior rischio di sviluppare NADT ($p < 0,05$; $HR < 1$).

	p	HR	IC 95,0% per HR	
			Inferiore	Superiore
NadirCD4	,003	,994	,991	,998

Tabella 15. Regressione di Cox sull'analisi diagnosi di NADT

Abbiamo indagato se vi fosse qualche significativa differenza in alcune variabili in nostro possesso comunemente registrate in cartella tra il gruppo dei NADT rispetto al resto della popolazione senza diagnosi di NADT (tabella 16,17,18). Nel gruppo NADT è maggiore la proporzione di trasmissione omosessuale dell'infezione da HIV, (47,7% vs 27,7% nei non-NADT), di maschi (89,5% vs 77,7%), di coinfezione con HBV (15,8% vs 3,8%) HCV1 (10,5% vs 4,4%), HPV (31,6%), è maggiore l'età media al primo riscontro di HIV (43 vs 38 anni) e minore il valore medio di nadir di CD4+ (203 vs 288).

	NADT			
	no		si	
	Media	Deviazione standard	Media	Deviazione standard
età alla diagnosi di HIV	38,31	10,87	<u>43,07</u>	13,61
CD4+ alla diagnosi	413	334	411	349
Viremia alla diagnosi	226353	289209	169283	252874
Nadir CD4+	288	201	<u>203</u>	124

	NADT					
	no		si		Totale	
	Conteggio	% casi colonna	Conteggio	% casi colonna	Conteggio	% casi colonna
Alcol no	114	41,8%	5	38,5%	119	41,6%
si	159	58,2%	8	61,5%	167	58,4%
Morte vivo	350	96,2%	13	68,4%	363	94,8%
morto	12	3,3%	6	<u>31,6%</u>	18	4,7%
trasferito	2	,5%	0	0,0%	2	,5%

		NADT			
		no		si	
		Conteggio	% casi co- lonna	Conteggio	% casi co- lonna
Modalità trasmissione di HIV	NR	18	4,9%	0	0,0%
	rapporti etero	129	35,4%	7	36,8%
	rapporti omo	101	27,7%	9	<u>47,4%</u>
	rapporti bi partner	31	8,5%	0	0,0%
	HIV+	42	11,5%	1	5,3%
	emotrasfuso	2	,5%	0	0,0%
	droghe endovena	41	11,3%	2	10,5%
	Sesso	maschi	283	77,7%	17
	femmine	81	22,3%	2	10,5%
Fumo	no	94	32,5%	6	42,9%
	moderato	172	59,5%	7	50,0%
	severo	23	8,0%	1	7,1%
HBV	no	350	96,2%	16	84,2%
	si	14	3,8%	3	<u>15,8%</u>
HCV1	no	348	95,6%	17	89,5%
	si	16	4,4%	2	<u>10,5%</u>
HPV	no	333	91,5%	13	68,4%
	si	31	8,5%	6	<u>31,6%</u>

Tabella 16, 17,18. Confronto tra i pazienti con diagnosi di NADT e il resto della popolazione (le differenze più rilevanti sono sottolineate)

All'interno del gruppo dei NADT non osserviamo una differenza significativa nel numero di tumori diagnosticati tra chi ha avuto primo riscontro di HIV nel 1997-2001 (*early cART*) rispetto a chi ha avuto diagnosi di infezione nel 2002-2006 (*late cART*), 9 casi contro 10 casi di NADT. Tra i pazienti che hanno sviluppato NADT 3 (16%) hanno avuto in precedenza notifica di AIDS.

Carcinoma polmone

2 pazienti hanno sviluppato CP. Entrambi di sesso maschile e di origine italiana. L'intervallo tra la diagnosi di infezione da HIV e quella di CP è 5,5 anni (DS 3,5). L'età alla diagnosi di CP è di 61 (DS 8). Entrambi i soggetti hanno una storia di tabagismo, moderato in un caso severo nell'altro (>20 sigarette/die). Un soggetto riferiva anche consumo di alcol. Alla diagnosi di HIV i CD4+ erano 413/ μ l (DS 227), la viremia 1045000 (DS 135057), il nadir di CD4+ è stato 204/ μ l (DS 30). Il valore di CD4+ alla diagnosi di CP era 266/ μ l (DS 15). Entrambi i pazienti alla diagnosi avevano un tumore localmente avanzato (stadio IIIB) ed erano sintomatici. I sintomi lamentati erano tosse, dolore toracico e dispnea. L'anatomia patologica ha determinato si trattasse in entrambi i casi di tumore non a piccole cellule, adenocarcinoma. La sopravvivenza è stata inferiore ad un anno dalla diagnosi.

Carcinoma epatocellulare

Sono stati riscontrati 2 casi di HCC, in soggetti di sesso maschile e di origine italiana. Il tempo tra primo riscontro di HIV e diagnosi di HCC è 4,4 anni (DS 1,07). L'età alla diagnosi di HCC è di 55 anni (DS 6). Entrambi i soggetti hanno riferito come fattore rischio per l'infezione da HIV l'uso di droghe per via endovenosa ed entrambi erano coinfecti con HCV1. Un soggetto aveva in anamnesi potus. Alla diagnosi di HIV i CD4+ erano 179 (DS 64), la viremia 210000 (DS 197990), il nadir di CD4+ invece è stato 172 (DS 59). L'ultimo valore di CD4+ prima dello sviluppo di HCC è stato 260 (DS 35). Entrambi i pazienti aveva una

storia di cirrosi epatica, la lesione si è presentata come multifocale e infiltrante. La sopravvivenza a 2 anni è dello 0%.

Linfoma di Hodgkin

Sono stati riscontrati 5 casi di LH. I pazienti sono italiani, 4 maschi ed una femmina. L'età media al primo riscontro di HIV in questi pazienti è di circa 26,7 anni (DS 3). L'intervallo di tempo medio tra diagnosi di HIV e sviluppo di LH è di 6,8 anni (DS 1,4) con un età media alla diagnosi di tumore di 33,3 anni (DS 3). Il valore medio per i CD4+ alla diagnosi di HIV è 721 (DS 349) per la viremia alla diagnosi 24.400 (DS 20048) per il nadir di CD4+ 204 (DS 130). Il valore medio di CD4+ alla diagnosi di LH è di 247 (DS 97). Tutti i casi riscontrati sono EBV+, il tipo istologico più rappresentato è quello a cellularità mista (4 casi) con un caso di deplezione linfocitaria. Secondo la classificazione di Ann Arbor ci sono stati 3 soggetti con stadio III e 2 con stadio IV all'esordio. Tutti i pazienti hanno presentato sintomi sistemici 'B': febbre, dimagrimento (perdita di almeno il 10% del peso corporeo nell'arco di 6 mesi), sudorazione. La sopravvivenza a 5 anni è del 100% con nessuna recidiva ad oggi.

Carcinoma dell'ano

Si sono registrati 4 casi di CA. I soggetti sono di sesso maschile, 3 italiani ed 1 dalla Colombia. Tutti i pazienti in anamnesi avevano rapporti omosessuali, in particolare anali ricettivi. 3 pazienti riferivano tabagismo moderato e consumo

di alcol. L'età media al primo riscontro di infezione è di 37,75 anni (DS 4), con un intervallo medio tra diagnosi di HIV e sviluppo di tumore di 7,56 anni (DS 5,7) e un'età media alla diagnosi di CA di 45,5 (DS 4). Il valore medio per i CD4+ alla diagnosi è 201 (DS 194) per la viremia alla diagnosi 343.750 (DS 234996) per il nadir di CD4+ 177 (DS 174). Il valore medio di CD4+ alla diagnosi di CA è di 247 (DS 56). La presentazione clinica è variabile: massa anale (1 caso), ulcerazione perianale erosiva (1 caso), dolore rettale e sanguinamento (1 caso), muco e prurito (2 casi). Tutte le lesioni sono positive per HPV 16. L'istotipo è squamocellulare in tutti i casi. In 3 casi la lesione è stata riconosciuta e trattata alla stadio di neoplasia intraepiteliale anale di grado moderato (AIN), in un altro come neoplasia localmente avanzata. La sopravvivenza di questi pazienti è del 100% ad oggi. Il paziente con diagnosi di neoplasia localmente avanzata avvenuta nel 2013 ha raggiunto il controllo locale della malattia e non ha sviluppato recidive.

Altri tumori

Oltre ai precedenti, indicati in letteratura come i più frequenti NADT, sono state registrate altre 6 neoplasie: 1 melanoma, 1 adenoma prostatico, 1 MGUS (condizione preneoplastica con rischio di evoluzione in mieloma multiplo dell'1% all'anno), 1 basalioma, 1 spinalioma e 1 adenocarcinoma colon-rettale. La bassa frequenza di questi tipi tumorali nel nostro campione non consente una caratterizzazione statisticamente significativa degli stessi.

Nel periodo osservato 18 pazienti su 383 sono deceduti, con tasso di mortalità nella popolazione del 4,7%. Le cause di mortalità si distribuiscono in questo modo: AIDS (28%), malattie cardiovascolari (28%), malattie del fegato (17%), NADT (22%) e malattie del rene (5%) (figura 26).

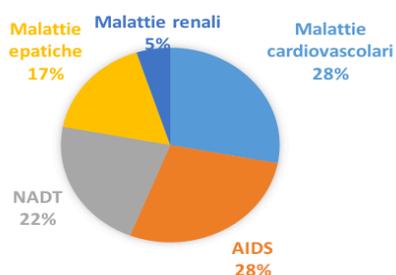


Figura 26. Cause di morte osservate nella popolazione

L'analisi di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier studiando in questo caso l'evento decesso mostra una curva che deflette nella parte destra del grafico fermandosi allo 0,95% (figura 27). Con la regressione di Cox (tabella 19) si vede come la notifica di AIDS non è associata ad un rischio significativamente superiore di morte ($p > 0.05$). L'età media dei deceduti è 66 anni (DS 9).

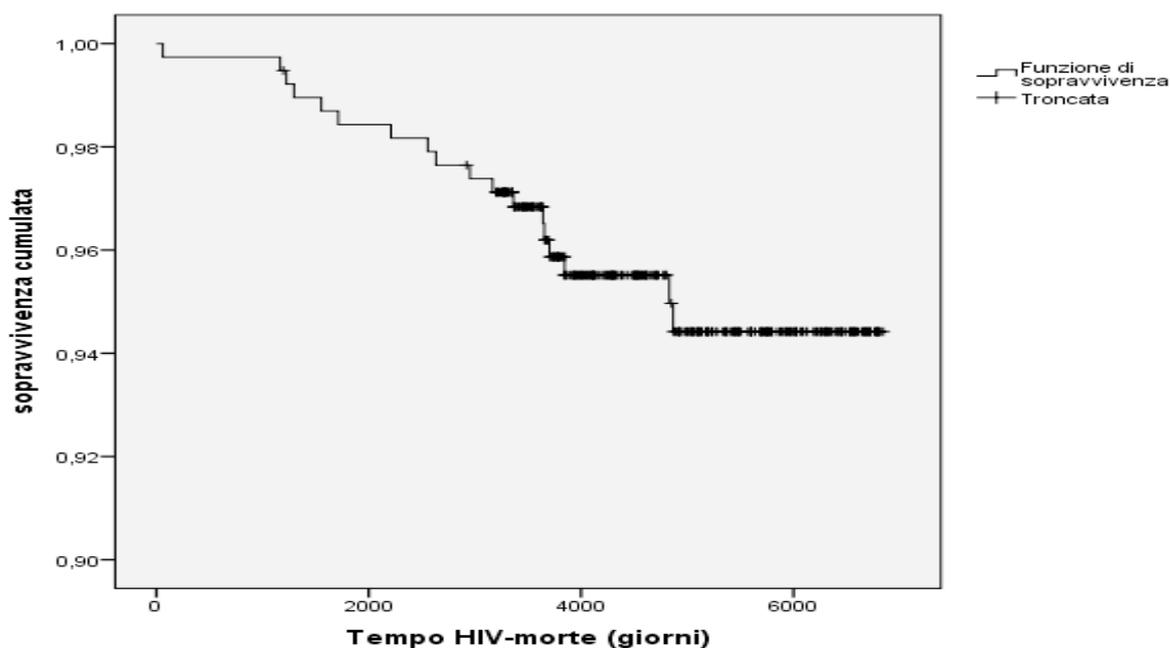


Figura 27. Analisi di Kaplan-Meier dell'evento decesso rispetto al tempo di reclutamento nello studio (il tempo è espresso in giorni)

	p	HR	IC 95,0% per HR	
			Inferiore	Superiore
AIDS	,976	1,018	,326	3,177

Tabella 19. Regressione di Cox sull'analisi di sopravvivenza

Al termine dello studio la popolazione dei vivi ha un'età media di 51 anni (DS 11). Il valore medio dell'ultima misurazione di CD4+ e viremia disponibile in cartella nei sopravvissuti è rispettivamente 625 (DS 377) e 5174 (DS 26040). In particolare si registra una conta dei CD4+ superiore a 200/ μ l nel 92% dei casi ed una viremia inferiore a 20, ovvero al di sotto del valore più basso dimostrabile con le attuali metodiche di analisi, nel 72% dei casi (figura 28, 29)

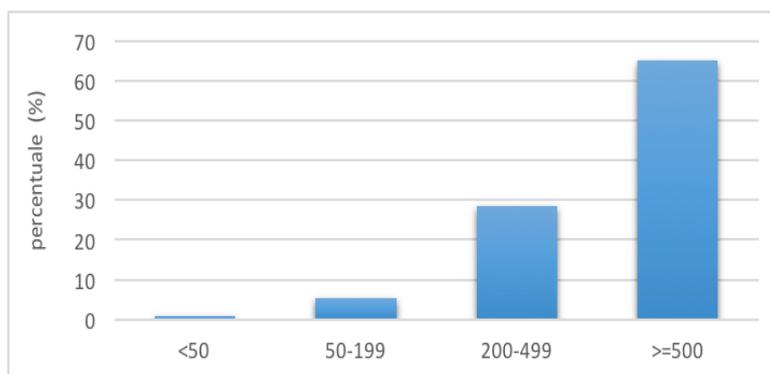


Figura 28. Ultima misurazione disponibile in cartella per i linfociti T CD4+, distribuzione dei pazienti in classi (<50/ μ l, 50-199/ μ l, 200-499/ μ l, \geq 500/ μ l)

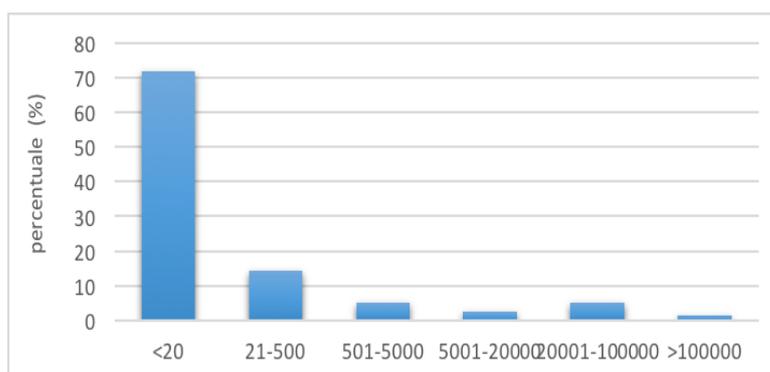


Figura 29. Ultima misurazione disponibile in cartella per la viremia, distribuzione dei pazienti in classi (<20/ μ l, 21-500/ μ l, 501-5000/ μ l, 5001-20000/ μ l, 20001-100000, \geq 100000)

5.4 DISCUSSIONE

Lo studio mostra chiaramente come nell'era della cART l'infezione da HIV sia una condizione cronica complessa con un alto carico di comorbidità. Il contagio avviene tipicamente in giovani adulti di sesso maschile (M:F=4:1, età media alla diagnosi 37 anni). La modalità di trasmissione dell'infezione è tipicamente per via sessuale. In relazione ai comportamenti a rischio per l'acquisizione dell'infezione, questa popolazione è esposta a numerose altre malattie. In particolare 33% della popolazione presenta almeno un'altra malattia a trasmissione sessuale diversa da HIV, tra queste le più diffuse sono sifilide e condilomi (HPV). Anche le epatiti virali croniche sono diffuse (13% della popolazione) con sviluppo di cirrosi epatica nel 18% dei soggetti con epatite virale cronica. La proporzione di pazienti con almeno un'altra patologia diversa da quelle associate a o derivanti da comportamenti a rischio è alta (53,8%). Si tratta soprattutto di patologie cardiovascolari (ipertensione, cardiopatia ischemica, cardiopatia ipertensiva, malattie cerebrovascolari), psichiatriche (disturbi dell'umore), metaboliche (diabete tipo II, sindrome metabolica). Emerge quindi il profilo di un paziente complesso la cui gestione richiede competenze cliniche diverse. Al primo riscontro di infezione da HIV il 70% presenta una conta di CD4 superiore a 200/ml, ovvero quando giunge all'attenzione del medico per la prima diagnosi di infezione, la maggior parte dei pazienti conserva una buona funzione immunitaria.

Circa il 21,4% ha avuto notifica di AIDS, la maggior parte di queste sono state fatte contestualmente o comunque a breve distanza di tempo dalla diagnosi di infezione da HIV (70% delle notifiche sono entro 3 mesi dal primo riscontro di HIV), i pazienti non Italiani sono una proporzione significativamente più rappresentata nel sottogruppo di chi ha avuto notifica di AIDS rispetto all'intera

popolazione. Il rischio di evoluzione in AIDS è correlato in modo negativo con la conta di CD4+ e positivo con la viremia alla diagnosi. Tra le cause di notifica le più frequenti sono la malattia da CMV e la PCP. Emerge dunque uno scenario in cui la progressione ad AIDS colpisce fundamentalmente chi ha avuto una diagnosi tardiva di infezione da HIV e dunque chi non ha iniziato la terapia in una fase precoce dell'infezione; in particolare soggetti di origine non italiana, presumibilmente tra le fasce più disagiate della popolazione dei sieropositivi. Chi invece ha avuto un accesso alla terapia ad uno stadio ancora non avanzato dell'infezione ha una buona risposta nella misura in cui non progredisce appunto in AIDS. Altro dato interessante, che si allinea con la situazione osservata nel mondo di una malattia non più inesorabilmente fatale nel giro di alcuni anni ma condizione cronica trattabile, è quello sulla mortalità. La popolazione è stata reclutata nel corso degli anni 1997-2006, la nostra osservazione si è conclusa nel settembre 2015, quindi per i primi pazienti arruolati è trascorso un periodo di 18 anni, 9 anni invece per quelli arruolati nel 2006. Il tasso di mortalità è del 4,7% con 18 pazienti deceduti, i sopravvissuti sono la gran maggior parte (95,3%). La regressione di Cox mostra chiaramente come l'evento notifica di AIDS non aumenti in maniera significativo il rischio di morte, dunque anche chi è progredito fino ad AIDS (per lo più casi di riscontro tardivo dell'infezione) dopo l'inizio della terapia in genere ha una speranza di vita non inferiore a quella di chi non ha avuto notifica di AIDS. Tra le cause di morte l'AIDS condivide il primo posto con le malattie cardiovascolari. Se consideriamo assieme le cause di morte non AIDS-definienti, vediamo che queste sono presenti nel 72% dei casi: abbiamo malattie cardiovascolari (28%), del fegato (22%), NADT (22%) e del rene (5%). L'età media dei decessi è 66 anni. Quella dei sieropositivi, dopo l'introduzione della cART, è dunque una popolazione con un'alta sopravvivenza che si ammala e muore soprattutto per condizioni non-AIDS definienti. Tra queste condizioni ci siamo concentrati sui NADT. Nel nostro campione ne abbiamo riscontrati 19. La casistica ridotta a nostra disposizione non ha consentito

purtroppo una caratterizzazione di grande significatività statistica, per lo meno dei singoli tipi tumorali; sono comunque emersi alcuni aspetti interessanti. Anzitutto la patologia tumorale AIDS-non-definente ha un peso maggiore rispetto a quella AIDS-definente, sia in termini di morbilità che mortalità. Lo studio dell'evento diagnosi di NADT secondo Kaplan-Meier mostra bene come i NADT tendano a svilupparsi a distanza di alcuni anni dalla diagnosi di HIV. Sembra dunque che il fenomeno dei NADT si legato alla lunga sopravvivenza resa possibile dalla cART. L'invecchiamento della popolazione sieropositiva è quindi sicuramente un fattore importante. Confrontando il sottogruppo dei pazienti con diagnosi di NADT con il resto del nostro campione si osserva come intervengano una serie di altri fattori. Nei pazienti con diagnosi NADT è infatti maggiore la proporzione di casi di infezione con HBV, HCV1 e HPV. Questi virus hanno un ruolo patogenetico dimostrato nello sviluppo di HCC e di CA. Un'osservazione molto interessante è come nei pazienti NADT il nadir raggiunto dai CD4+ sia più basso rispetto a quello registrato nel resto del campione (203 vs 208). Questa lascia speculare circa un probabile ruolo della disregolazione immunitaria nello sviluppo di questi tumori e indica la necessità di ulteriori studi per chiarire questo aspetto.

I NADT che abbiamo potuto meglio caratterizzate sono stati il LH, che è risultato essere il più frequente nella nostra casistica con 5 casi (nella maggior parte degli studi disponibili in letteratura al primo posto è invece il CP), il CA, il CP e l'HCC. Per il LH, l'età media alla diagnosi è di 33 anni con intervallo medio di 7 anni dal primo riscontro di HIV. Vi è una forte associazione con EBV, il cui ruolo nella patogenesi del LH è stato ampiamente caratterizzato in letteratura, il tipo istologico più frequente è quello a cellularità mista, i pazienti tendono a presentarsi con sintomi sistemici tipo 'B'. Nessuno dei pazienti con LH è morto.

Per il CA vi è un'associazione con i rapporti anali di tipo ricettivo e con l'infezione da HPV che produce CA passando attraverso lesioni di tipo prema-

ligno (AIN). L'età media alla diagnosi è di 37 anni con una distanza media di tempo dal primo riscontro di HIV di 8 anni. La presentazione clinica è varia e l'istotipo è squamocellulare. Non ci sono stati morti tra questi pazienti.

Per il CP, l'età media è 61 anni con intervallo medio di tempo tra diagnosi di HIV e di tumore di 5,5 anni. Vi è associazione con il fumo di sigaretta, anche se l'istotipo riscontrato è l'adenocarcinoma che nella popolazione generale non è quello maggiormente associato al fumo. I pazienti alla diagnosi erano sintomatici (tosse, dolore toracico, dispnea) e in stadio avanzato (stadio IIIB). La sopravvivenza è stata inferiore ad un anno dalla diagnosi.

Per l'HCC si è riscontrata un'associazione con l'infezione da HCV1, meno forte invece con il consumo di alcol. L'età media alla diagnosi è stata di 55 anni con un tempo medio tra diagnosi di HIV e di tumore di 4,4 anni. La lesione neoplastica si è presentata su una base di cirrosi in forma multifocale ed infiltrante. La sopravvivenza è stata inferiore a 2 anni.

Si vede dunque come questi tumori tendano a presentarsi in forma spesso già avanzata; nel nostro campione tuttavia l'età alla diagnosi non è stata significativamente più bassa rispetto alla popolazione generale. Nella nostra casistica i NADT hanno avuto un impatto importante in termini di morbidità (5% della morbidità successiva al primo riscontro di infezione da HIV) e mortalità (22% di tutta la mortalità) e si configurano dunque come uno dei problemi emergenti nella gestione del paziente con HIV nella nuova epoca di questa infezione iniziata dopo l'introduzione della cART.

5.5 CONCLUSIONI

L'infezione da HIV continua ad essere un'importante problema di salute pubblica anche nei paesi ad alto reddito in cui è assicurato l'accesso alla terapia. Non disponiamo ancora di una cura, ma l'attuale terapia va proseguita per tutta la vita del paziente. L'avvento della cART nel 1997 ha radicalmente ridisegnato il quadro di questa infezione, da malattia inesorabilmente fatale in pochi anni a condizione cronica trattabile. Come tutte le condizioni croniche anche l'infezione da HIV è una patologia complessa, ad elevata comorbidità, che richiede per la sua gestione il concorso di competenze cliniche diverse in un nuovo modello gestionale del paziente con HIV. In particolare, dall'introduzione della cART gli eventi AIDS-definienti hanno un peso minore sulla morbilità e sulla mortalità dei pazienti che però non godono di uno stato di salute pari a quello della popolazione generale sieronegativa. Questo fatto è complesso e si pone all'intersezione di diversi fenomeni: in parte le caratteristiche epidemiologiche dell'infezione (ovvero i fattori di rischio per la sua acquisizione espongono ad altre malattie) in parte gli effetti avversi della terapia, in parte un'azione residua del virus che non viene appunto eradicato ma mantiene dei serbatoi di latenza, in parte la disregolazione del sistema immunitario che non recupera appieno la sua efficienza, in parte l'invecchiamento della popolazione reso possibile dalle terapie di combinazione ma che avviene in modo accelerato rispetto alla popolazione generale. In questo scenario complesso di malattia cronicizzata, tra le nuove sfide che il clinico dovrà affrontare ci sono i NADT. Questi hanno una parte importante nella morbilità e nella mortalità del paziente HIV di oggi. Sono soprattutto LH, CA, HCC e CP. Queste neoplasie tendono ad uno stadio avanzato. L'invecchiamento della popolazione sieropositiva reso possibile dalla terapia di combinazione ha certamente parte importante nel loro sviluppo, ma

sono coinvolti anche altre condizioni, particolarmente diffuse tra le PVH: l'abitudine al fumo e al consumo di alcol, virus dal potenziale oncogeno dimostrato (HBC, HCV, HPV, EBV); anche la terapia e il virus HIV stesso potrebbero essere direttamente implicati, ma ulteriori studi sono necessari in questo senso. Un più basso nadir dei CD4+, e dunque una compromissione del sistema immunitario, è stata ben descritta nei soggetti con NADT rispetto alle altre PVH. Sforzi per ridurre l'incidenza dei NADT dovrebbero andare nella direzione di prevenire un basso nadir dei CD4+ attraverso un pronto inizio della terapia, abbassare e combattere i fattori di rischio, quali fumo, alcol e coinfezione con virus oncogeni ed intraprendere adeguati programmi di screening dove questi siano adeguati (come nel caso del CA che insorge a partire da una lesione precancerosa). Ulteriori studi saranno utili per definire la migliore gestione terapeutica dei NADT in quanto si sviluppano appunto in pazienti con comorbidità e già sotto terapie complesse, condizioni che impongono di riconsiderare gli schemi di trattamento per evitare interazioni farmacologiche avverse, tossicità d'organo.

BIBLIOGRAFIA

1. Barré-Sinoussi, F. HIV as the cause of AIDS. *Lancet* **348**, 31–35 (1996).
2. Popovic, M., Sarngadharan, M., Read, E. & Gallo, R. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science (80-.)*. **224**, 497–500 (1984).
3. Sharp, P. M. & Hahn, B. H. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **1**, a006841 (2011).
4. Hughes, A. & Corrah, T. Human immunodeficiency virus type 2 (HIV2). *Blood Rev.* **4**, 158–64 (1990).
5. Watts, J. M. *et al.* Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome. *Nature* **460**, 711–716 (2009).
6. Wilen, C. B., Tilton, J. C. & Doms, R. W. HIV: Cell Binding and Entry. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2**, a006866–a006866 (2012).
7. Kurapati, K. R. V, Samikkannu, T., Atluri, V. S. R. & Nair, M. P. N. Cell cycle checkpoints and pathogenesis of HIV-1 infection: a brief overview. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* **26**, 1–11 (2015).

8. Fetting, J., Swaminathan, M., Murrill, C. S. & Kaplan, J. E. Global Epidemiology of HIV. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **28**, 323–337 (2014).
9. Campo, J. *et al.* Oral transmission of HIV, reality or fiction? An update. *Oral Dis.* **12**, 219–28 (2006).
10. Sabin, C. A. & Lundgren, J. D. The natural history of HIV infection. *Curr. Opin. HIV AIDS* **8**, 311–7 (2013).
11. Moylett, E. H. & Shearer, W. T. HIV: clinical manifestations. *J. Allergy Clin. Immunol.* **110**, 3–16 (2002).
12. Barroca, P., Calado, M. & Azevedo-Pereira, J. M. HIV/dendritic cell interaction: consequences in the pathogenesis of HIV infection. *AIDS Rev.* **16**, 223–35
13. Cornett, J. K. & Kirn, T. J. Laboratory Diagnosis of HIV in Adults: A Review of Current Methods. *Clin. Infect. Dis.* **57**, 712–718 (2013).
14. Maartens, G., Celum, C. & Lewin, S. R. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* **384**, 258–271 (2014).
15. Manches, O., Frleta, D. & Bhardwaj, N. Dendritic cells in progression and pathology of HIV infection. *Trends Immunol.* **35**, 114–22 (2014).

16. Poropatich, K. & Sullivan, D. J. Human immunodeficiency virus type 1 long-term non-progressors: the viral, genetic and immunological basis for disease non-progression. *J. Gen. Virol.* **92**, 247–268 (2010).
17. Lucas, S. & Nelson, A. M. HIV and the spectrum of human disease. *J. Pathol.* **235**, 229–241 (2015).
18. Schneider, E., Whitmore, S., Glynn, M. K., Mitsch, A. & Mckenna, M. T. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults , Adolescents , and Children Aged < 18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to < 13 Years --- United States. **57**, 1–15 (2008).
19. Who. Media centre HIV / AIDS. 1–6 (2015). at <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/#>>
20. Murray, C. J. L. & Lopez, A. D. Measuring the Global Burden of Disease. *N. Engl. J. Med.* **369**, 448–457 (2013).
21. NOTIZIARIO ISS VOLUME 27, N.9 SUPPL 1 (2014).
22. Pau, A. K. & George, J. M. Antiretroviral Therapy. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **28**, 371–402 (2014).
23. Pau, a K. & George, J. M. Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infect.*

- Dis. Clin. North Am.* **28**, 371–402 (2014).
24. Looney, D., Ma, A. & Johns, S. HIV therapy-the state of art. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **389**, 1–29 (2015).
 25. Abrams, D. *et al.* Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1548–59 (2009).
 26. Sereti, I. *et al.* IL-7 administration drives T cell-cycle entry and expansion in HIV-1 infection. *Blood* **113**, 6304–6314 (2009).
 27. Pomerantz, R. J. Reservoirs of human immunodeficiency virus type 1: the main obstacles to viral eradication. *Clin. Infect. Dis.* **34**, 91–97 (2002).
 28. Ruelas, D. S. & Greene, W. C. An Integrated Overview of HIV-1 Latency. *Cell* **155**, 519–529 (2013).
 29. Kumar, A., Abbas, W. & Herbein, G. HIV-1 latency in monocytes/macrophages. *Viruses* **6**, 1837–60 (2014).
 30. Manfredi, R. HIV disease and advanced age: an increasing therapeutic challenge. *Drugs Aging* **19**, 647–69 (2002).
 31. Winston, A. & Underwood, J. Emerging concepts on the use of antiretroviral therapy in older adults living with HIV infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **28**, 17–22 (2015).

32. Yukl, S. A. *et al.* Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient. *PLoS Pathog.* **9**, e1003347 (2013).
33. Maria, A. De. Intrarenal Resistive Index after Renal Transplantation. *N. Engl. J. Med.* **370**, 676–678 (2014).
34. Li, L. *et al.* Genomic editing of the HIV-1 coreceptor CCR5 in adult hematopoietic stem and progenitor cells using zinc finger nucleases. *Mol. Ther.* **21**, 1259–69 (2013).
35. Lodi, S. *et al.* Immunovirologic control 24 months after interruption of antiretroviral therapy initiated close to HIV seroconversion. *Arch. Intern. Med.* **172**, 1252–5 (2012).
36. Archin, N. M. *et al.* Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature* **487**, 482–5 (2012).
37. Powles, T. *et al.* Highly Active Antiretroviral Therapy and the Incidence of Non-AIDS-Defining Cancers in People With HIV Infection. *J. Clin. Oncol.* **27**, 884–890 (2009).
38. Hemkens, L. G. & Bucher, H. C. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* **35**, 1373–81 (2014).

39. Lake, J. E. & Currier, J. S. Metabolic disease in HIV infection. *Lancet Infect. Dis.* **13**, 964–975 (2013).
40. Rosenberg, A. Z., Naicker, S., Winkler, C. A. & Kopp, J. B. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat. Rev. Nephrol.* **11**, 150–60 (2015).
41. Güerri-Fernández, R., Villar-García, J., Díez-Pérez, A. & Prieto-Alhambra, D. HIV infection, bone metabolism, and fractures. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **58**, 478–83 (2014).
42. Elbirt, D. *et al.* HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). *Isr. Med. Assoc. J.* **17**, 54–9 (2015).
43. Pierangeli, A., Antonelli, G. & Gentile, G. Immunodeficiency-associated viral oncogenesis. *Clin. Microbiol. Infect.* (2015).
doi:10.1016/j.cmi.2015.07.009
44. Brugnaro, P. *et al.* Non-AIDS defining malignancies among human immunodeficiency virus-positive subjects: Epidemiology and outcome after two decades of HAART era. *World J. Virol.* **4**, 209–18 (2015).
45. Grulich, A. E., Jin, F., Poynten, I. M. & Vajdic, C. M. HIV, cancer, and aging. *Sex. Health* **8**, 521 (2011).
46. Milazzo, L. & Antinori, S. Hepatitis virus and HIV interactions. *Lancet*

- Infect. Dis.* **14**, 1025–1027 (2014).
47. Amedee, A. M., Nichols, W. A., Robichaux, S., Bagby, G. J. & Nelson, S. Chronic alcohol abuse and HIV disease progression: studies with the non-human primate model. *Curr. HIV Res.* **12**, 243–53 (2014).
 48. Reynolds, N. R. Cigarette smoking and HIV: more evidence for action. *AIDS Educ. Prev.* **21**, 106–21 (2009).
 49. Deeks, S. G. & Phillips, A. N. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ* **338**, a3172 (2009).
 50. Engels, E. a *et al.* Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* **20**, 1645–1654 (2006).
 51. Deeken, J. F. *et al.* The Rising Challenge of Non-AIDS-Defining Cancers in HIV-Infected Patients. *Clin. Infect. Dis.* **55**, 1228–1235 (2012).
 52. Wright, S., Lu, X. & Peterlin, B. M. Human immunodeficiency virus type 1 tat directs transcription through attenuation sites within the mouse c-myc gene. *J. Mol. Biol.* **243**, 568–73 (1994).
 53. Amini, S., Khalili, K. & Sawaya, B. E. Effect of HIV-1 Vpr on cell cycle regulators. *DNA Cell Biol.* **23**, 249–60 (2004).
 54. Li, C. J., Wang, C., Friedman, D. J. & Pardee, A. B. Reciprocal modulations

- between p53 and Tat of human immunodeficiency virus type 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **92**, 5461–4 (1995).
55. Bedi, G. C., Westra, W. H., Farzadegan, H., Pitha, P. M. & Sidransky, D. Microsatellite instability in primary neoplasms from HIV + patients. *Nat. Med.* **1**, 65–8 (1995).
56. Albin, A. *et al.* The angiogenesis induced by HIV-1 tat protein is mediated by the Flk-1/KDR receptor on vascular endothelial cells. *Nat. Med.* **2**, 1371–5 (1996).
57. Vallet-Pichard, A. & Pol, S. Hepatitis viruses and human immunodeficiency virus co-infection: pathogenesis and treatment. *J. Hepatol.* **41**, 156–166 (2004).
58. Tanaka, P. Y. *et al.* Hodgkin lymphoma among patients infected with HIV in post-HAART era. *Clin. Lymphoma Myeloma* **7**, 364–8 (2007).
59. Chaturvedi, A. K., Madeleine, M. M., Biggar, R. J. & Engels, E. A. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J. Natl. Cancer Inst.* **101**, 1120–30 (2009).
60. Engels, E. A. Elevated Incidence of Lung Cancer Among HIV-Infected Individuals. *J. Clin. Oncol.* **24**, 1383–1388 (2006).
61. Guiguet, M. *et al.* Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and

- antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* **10**, 1152–1159 (2009).
62. Olivero, O. A. Mechanisms of genotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Environ. Mol. Mutagen.* **48**, 215–23
 63. Monini, P., Sgadari, C., Toschi, E., Barillari, G. & Ensoli, B. Antitumour effects of antiretroviral therapy. *Nat. Rev. Cancer* **4**, 861–75 (2004).
 64. Iarc. *Human Papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.* **90**, (2007).
 65. Puoti, M. *et al.* Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* **18**, 2285–93 (2004).
 66. Powles, T. *et al.* Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J. Clin. Oncol.* **27**, 884–90 (2009).
 67. Hakimian, R., Fang, H., Thomas, L. & Edelman, M. J. Lung Cancer in HIV-Infected Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *J. Thorac. Oncol.* **2**, 268–272 (2007).
 68. Kirk, G. D. *et al.* HIV infection is associated with an increased risk for lung

- cancer, independent of smoking. *Clin. Infect. Dis.* **45**, 103–10 (2007).
69. Sahasrabudde, V. V, Shiels, M. S., McGlynn, K. A. & Engels, E. A. The risk of hepatocellular carcinoma among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* **118**, 6226–33 (2012).
 70. Franceschi, S. *et al.* Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br. J. Cancer* **103**, 416–422 (2010).
 71. Frisch, M., Biggar, R. J. & Goedert, J. J. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J. Natl. Cancer Inst.* **92**, 1500–10 (2000).
 72. Biggar, R. J. *et al.* Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* **108**, 3786–91 (2006).