

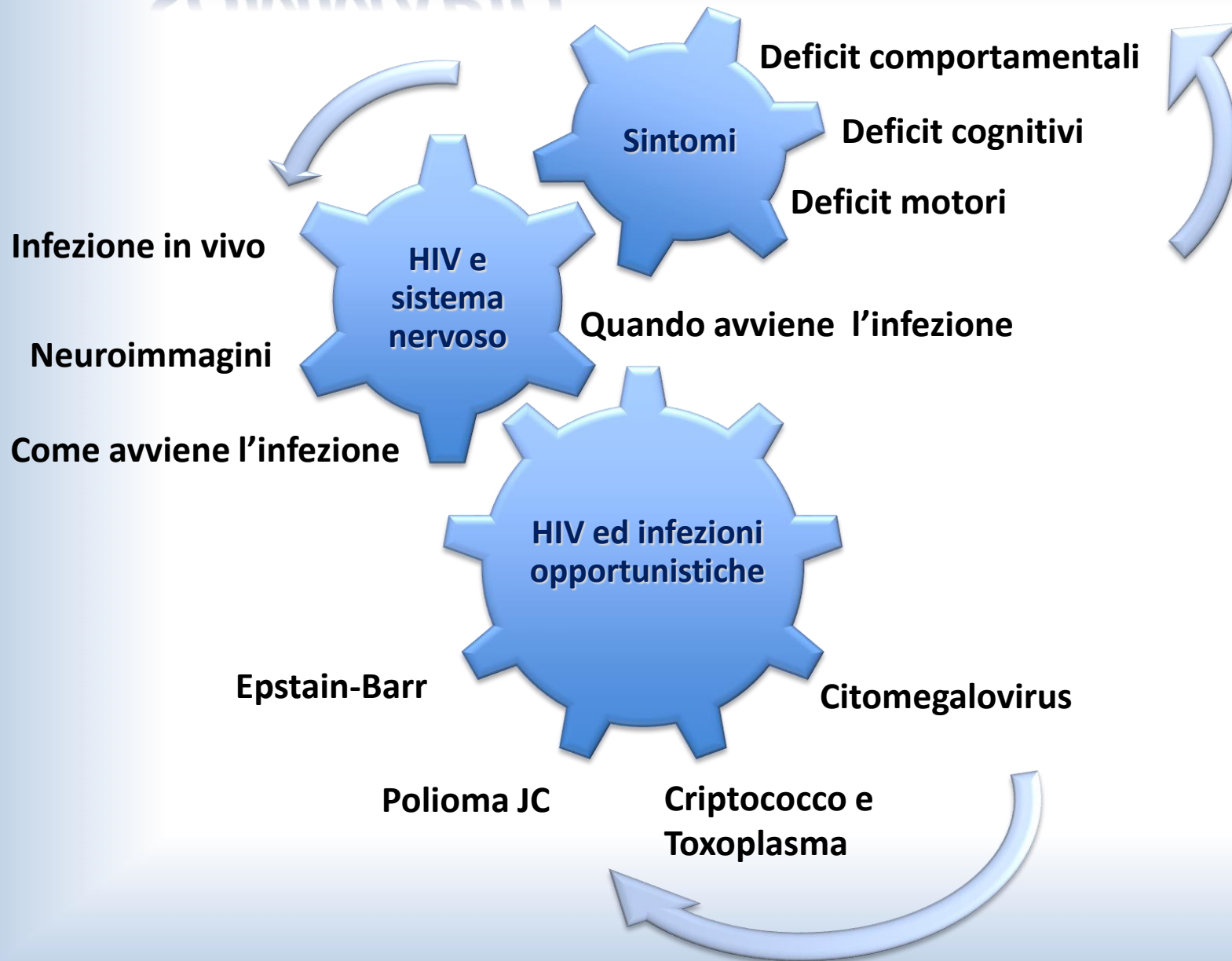


# **Quadro neurologico e neuropsicologico delle persone con immunodeficienza acquisita**

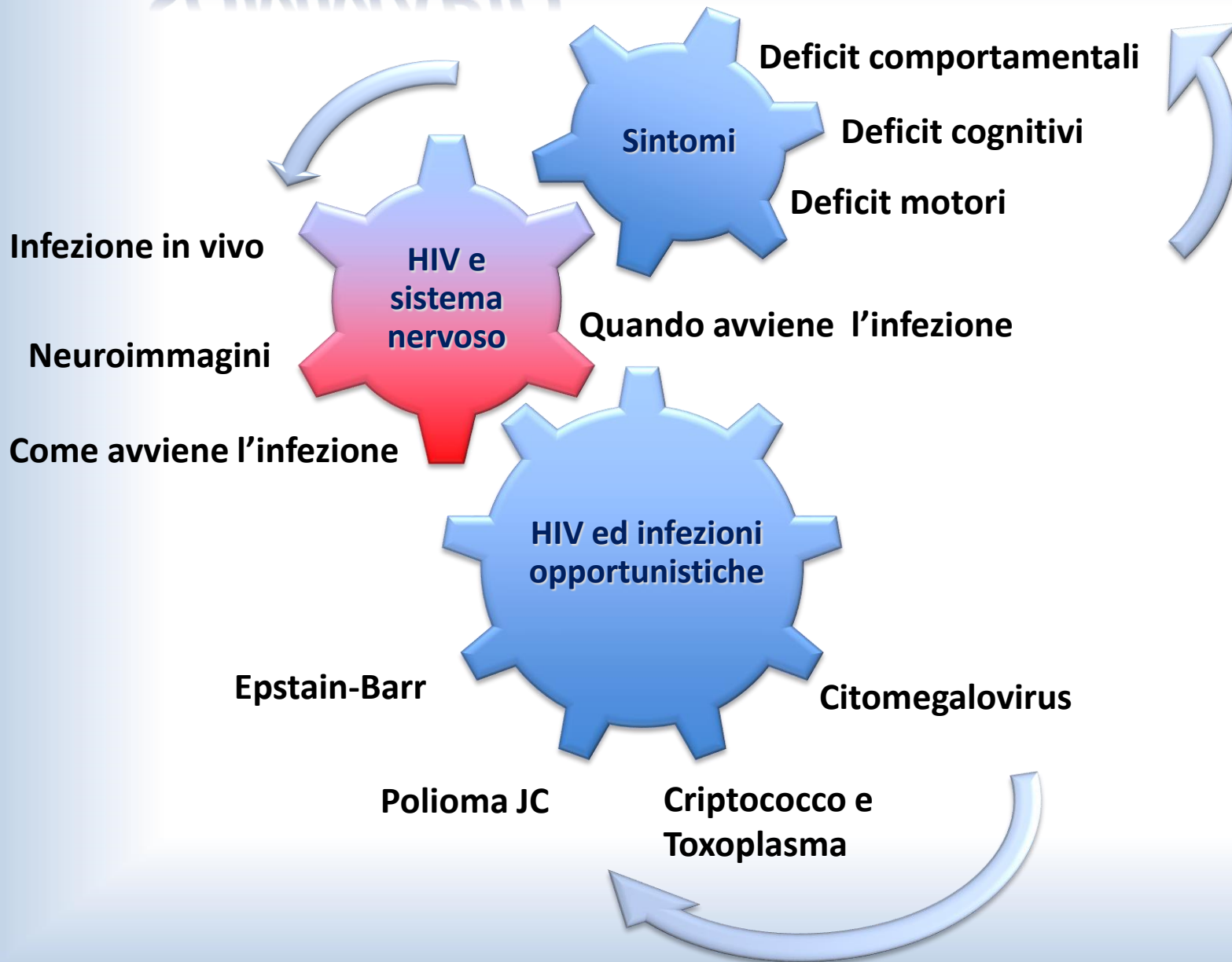
Dr.ssa Valentina Fioravanti  
U.O. Neurologia AUSL di Modena  
**Certosa 1515, Avigliana (Torino)**  
**28 Ottobre 2014**



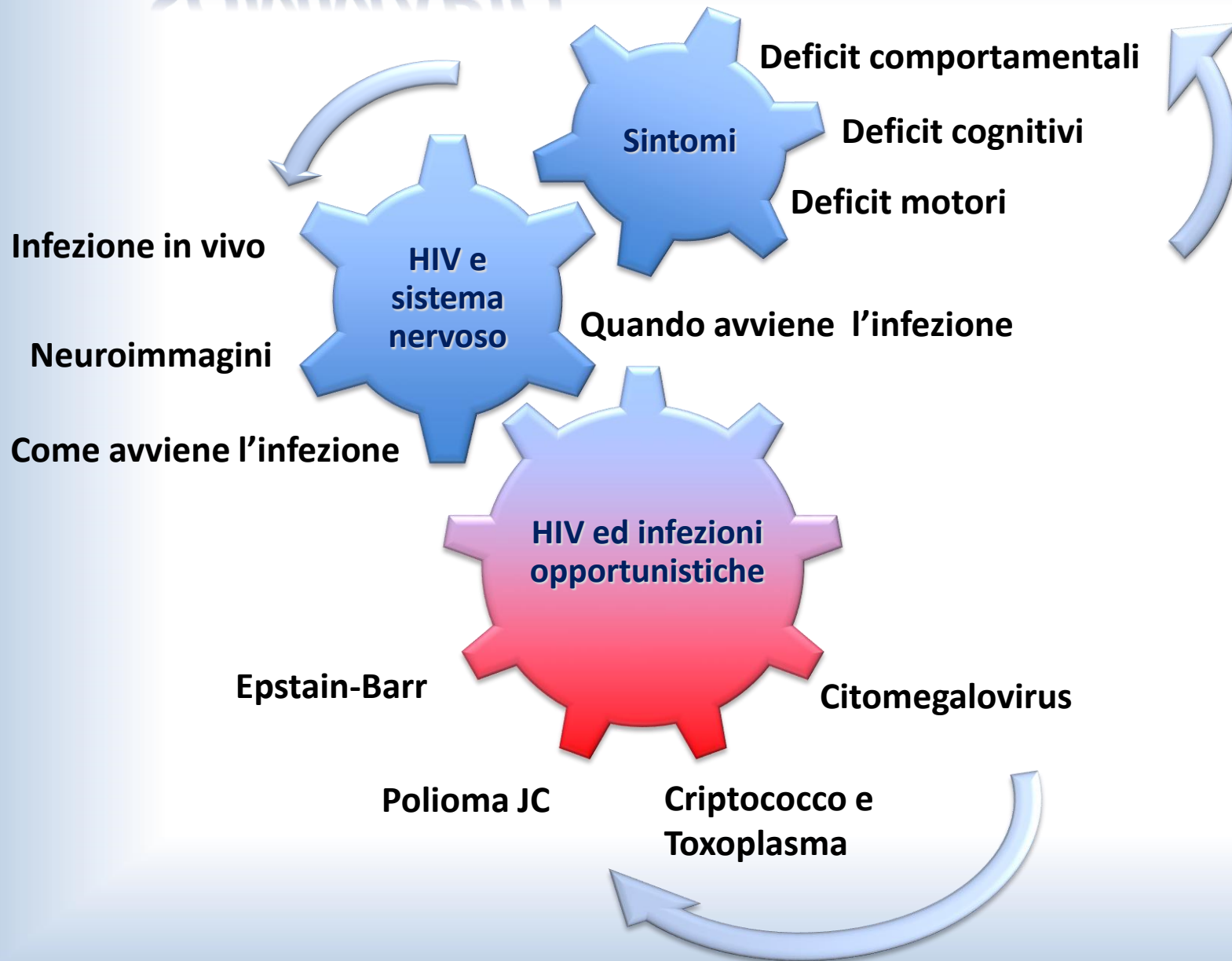
# **SOMMARIO**



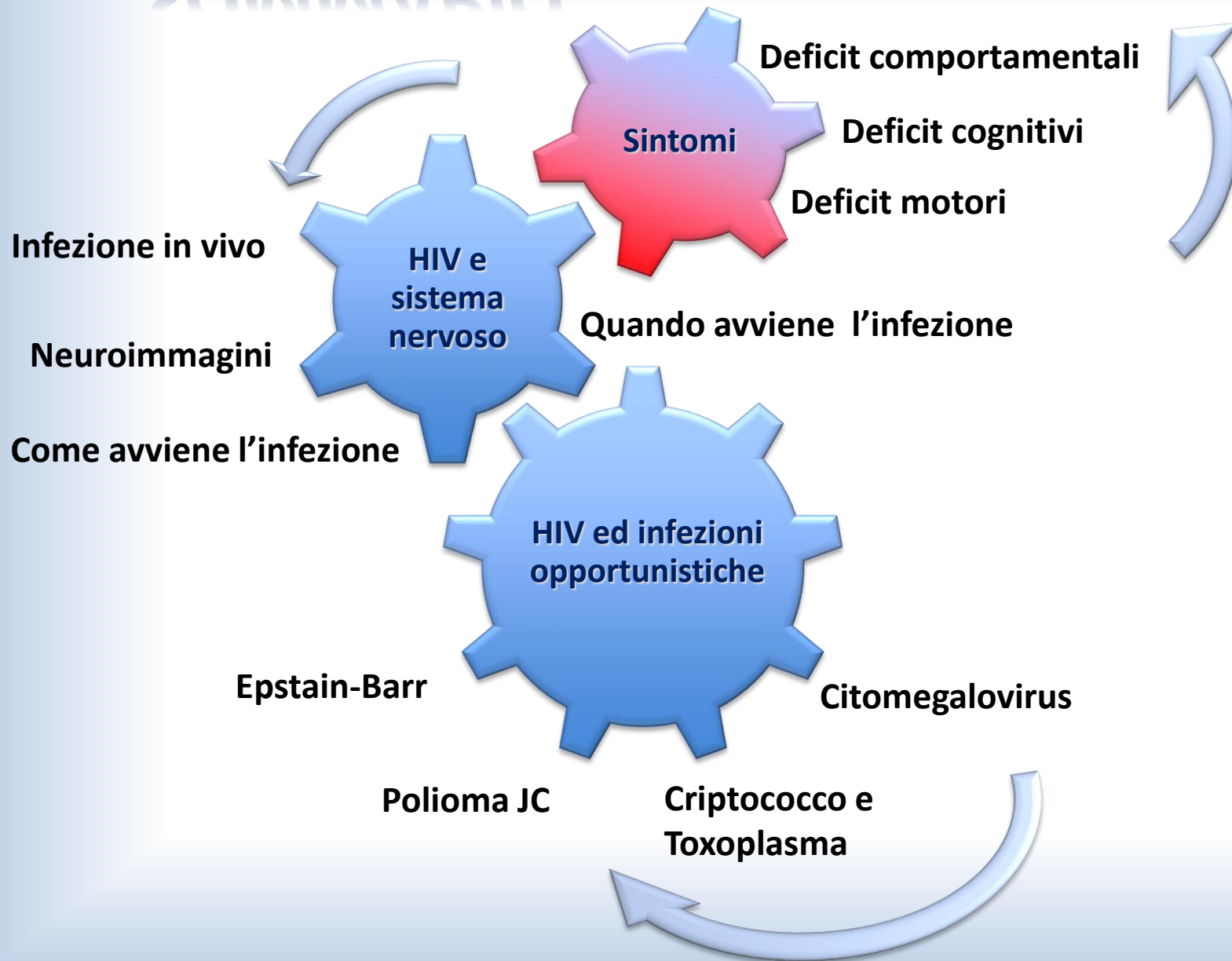
# **SOMMARIO**



# **SOMMARIO**



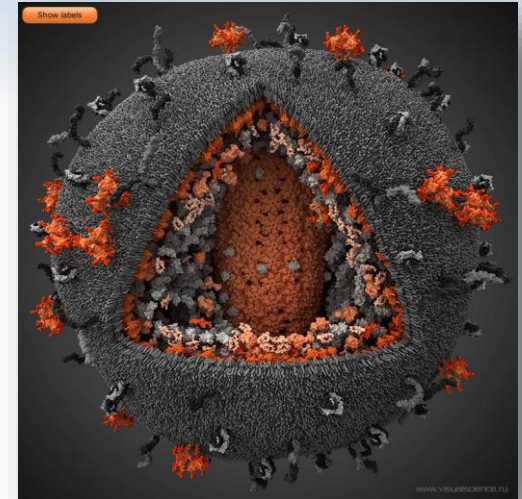
# **SOMMARIO**





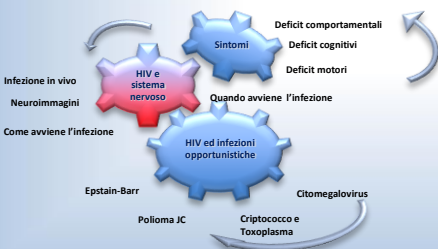
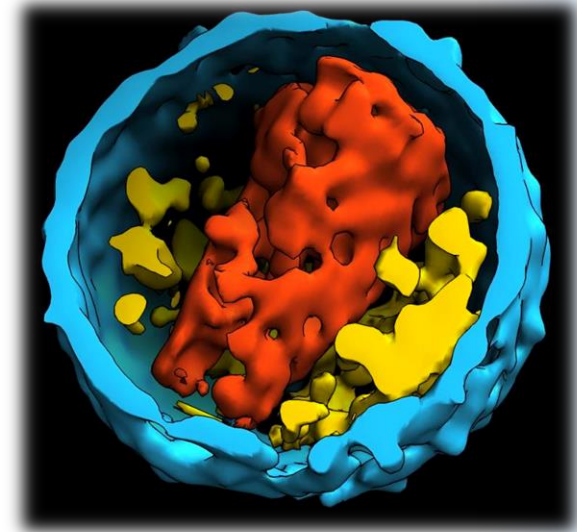
# HIV virus

- **Neuroinvasivo:** in grado di “**entrare**” nel sistema nervoso centrale
- **Neurotrofico:** in grado di “**vivere**” nel tessuto nervoso → che fornisce un serbatoio virale protetto e difficilmente accessibile ai farmaci
- **Neurovirulento:** in grado di “**provocare patologie**” nel tessuto nervoso



Fattore predittivo **negativo** per la sopravvivenza.

I pazienti che hanno **almeno un segno** di coinvolgimento neurologico hanno un tasso maggiore di mortalità.

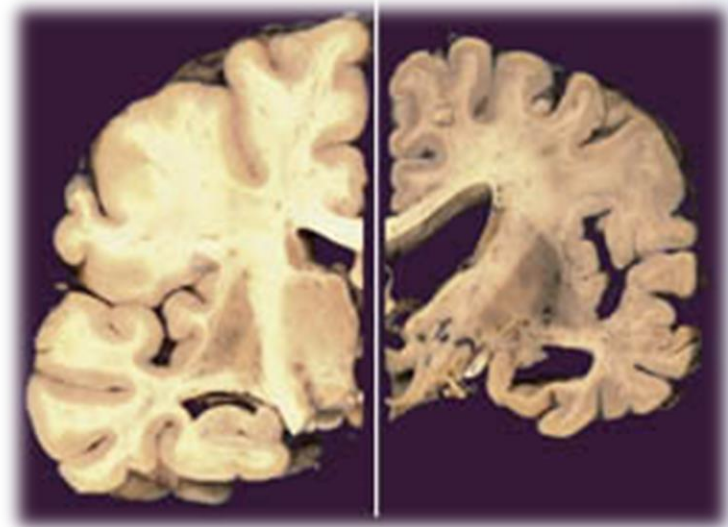


## Conseguenze dell' infezione da HIV sul cervello



NORMALE

PATOLOGICO

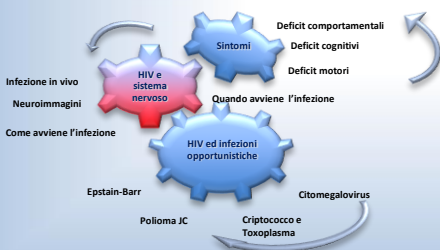


NORMALE

PATOLOGICO

**Terapia antiretrovirale:** riduzione dell' entità e della progressione di queste manifestazioni (a volte miglioramenti)

**Terapie “neuroprotettive”:** nessuna con reale effetto documentato

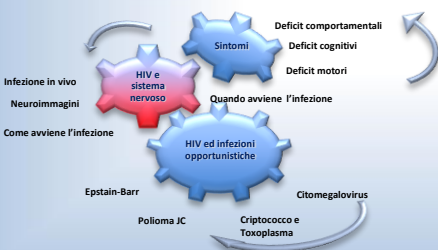
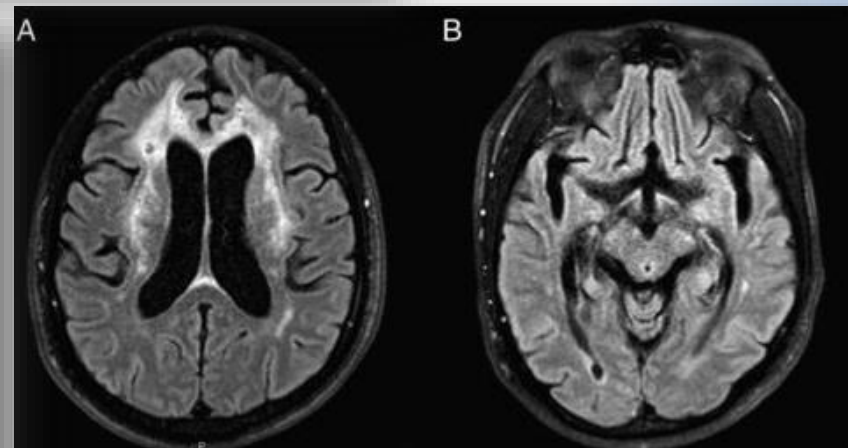
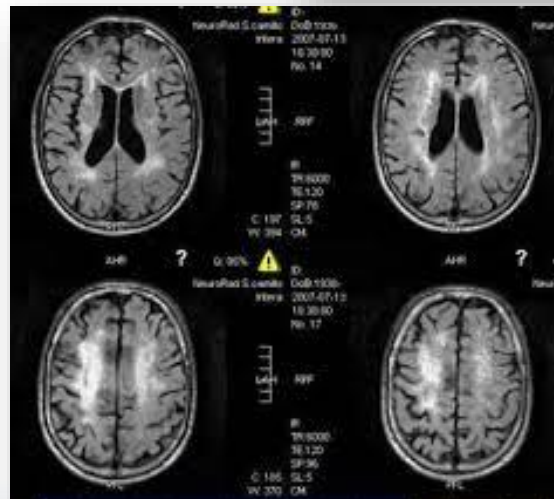
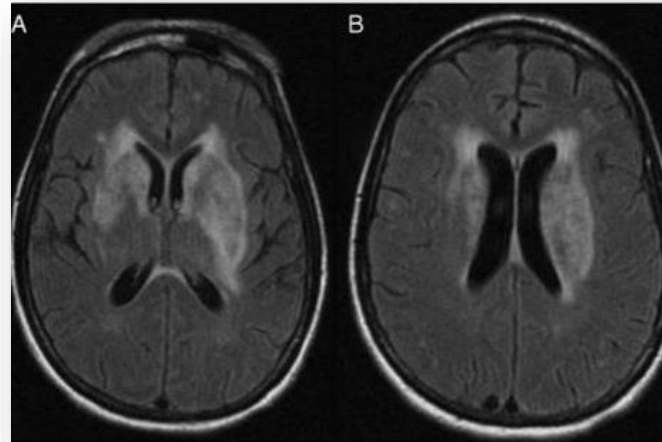


# Neuroimaging strutturale

**TC encefalo**

**RM encefalo**

infiammazione sostanza bianca  
e atrofia sostanza grigia



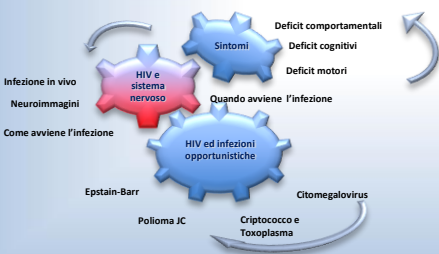
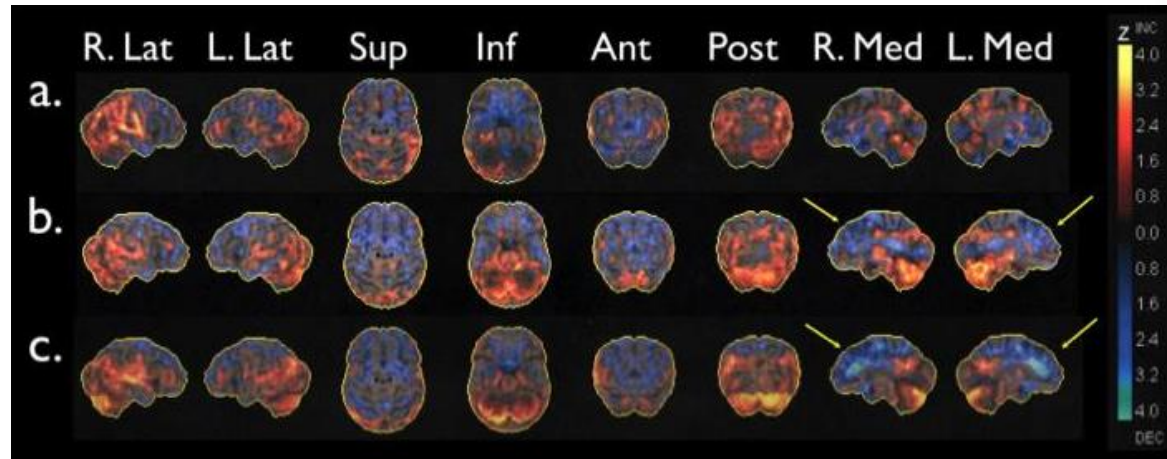
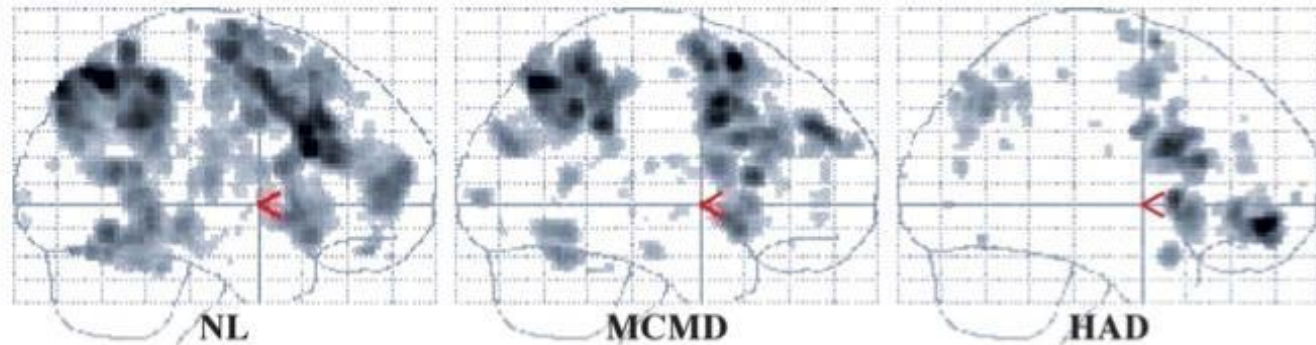


# Neuroimaging funzionale

fMRI, PET

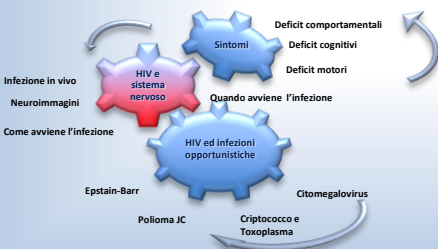
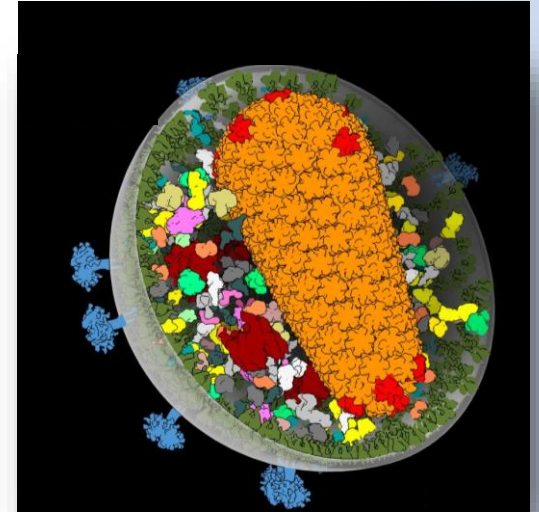
ridotto flusso di sangue cerebrale

ridotto metabolismo



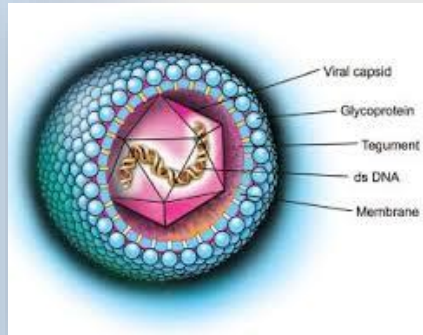
# Come la patologia arriva ad interessare il sistema nervoso?

1. Il virus stesso è **necessario e sufficiente** a causare un danno nel sistema nervoso
2. Il virus **interagisce con altri agenti patogeni**
  - infezioni opportunistiche
  - tumori
3. I **farmaci** antiretrovirali utilizzati per trattare il virus danneggiano il sistema nervoso



# Infezioni opportunistiche del sistema nervoso centrale

## Citomegalovirus



Virus molto **comune** (famiglia degli Herpes).  
**60%** della popolazione è stata esposta (sindrome simil-influenzale).  
Poi il virus resta **latente**.

Sistema nervoso  
centrale  
(encefalite)

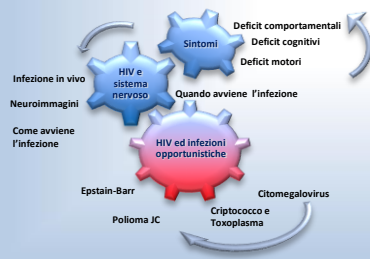
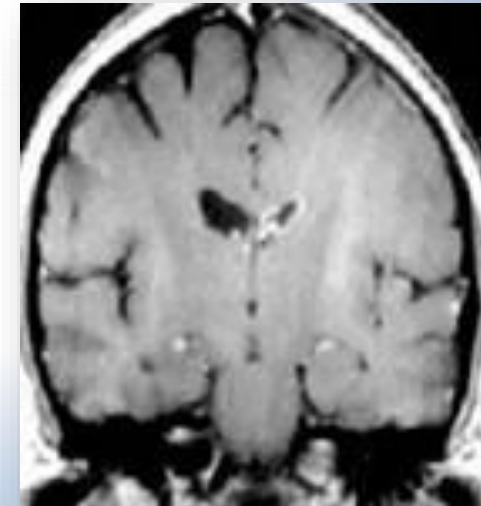
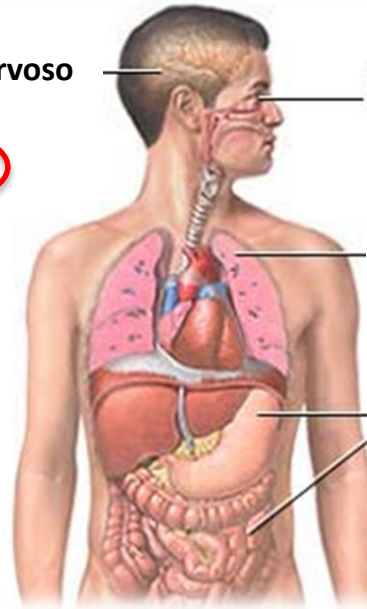
Occhio  
(retinite)

Apparato respiratorio  
(polmonite)

Apparato digerente  
(gastroenterite)

### Sintomi:

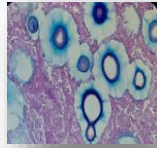
- ✓ febbre
- ✓ crisi epilettiche
- ✓ paralisi di nervi cranici
- ✓ deficit di forza
- ✓ deficit di coordinazione
- ✓ estrema sonnolenza (letargia)
- ✓ confusione
- ✓ coma



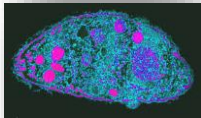


# Infezioni opportunistiche del sistema nervoso centrale

**Criptococco**



**Toxoplasma**



**Meningo-encefalite**

Le due infezioni iniziali differiscono:

Criptococco: **polmonite**

Toxoplasma: sindrome simil **influenzale**

**Terapie:**

Criptococco: antifungina

Toxoplasma: antiparassitaria + cortisonica

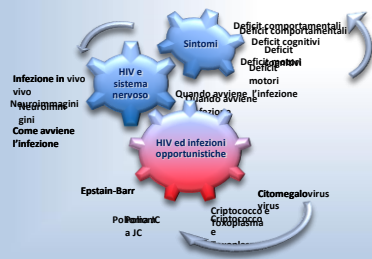
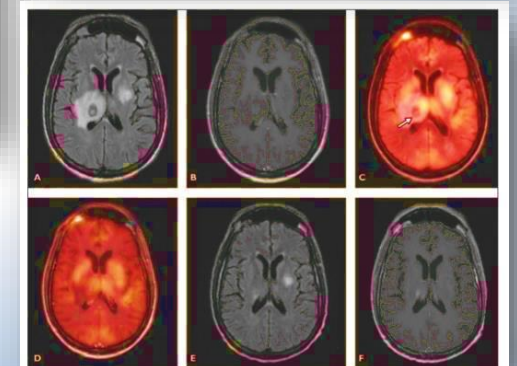
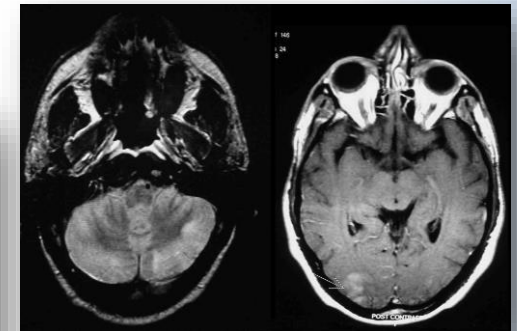
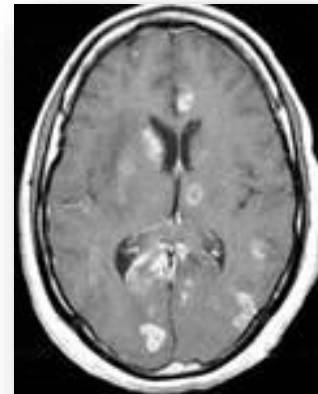
**Sintomi:**

Febbre, crisi epilettiche,  
estrema sonnolenza (letargia),  
confusione, coma

+

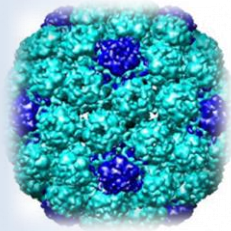
**Segni da ipertensione endocranica:**

nausea, vomito, disturbi della vista  
(visione sdoppiata), cefalea



# Infezioni opportunistiche del sistema nervoso centrale

## Polioma JC



## Leucoencefalopatia Progressiva Multifocale

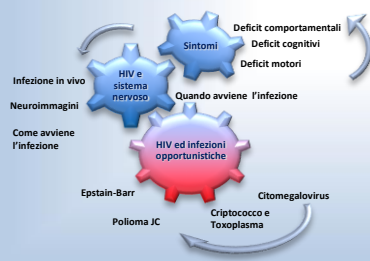
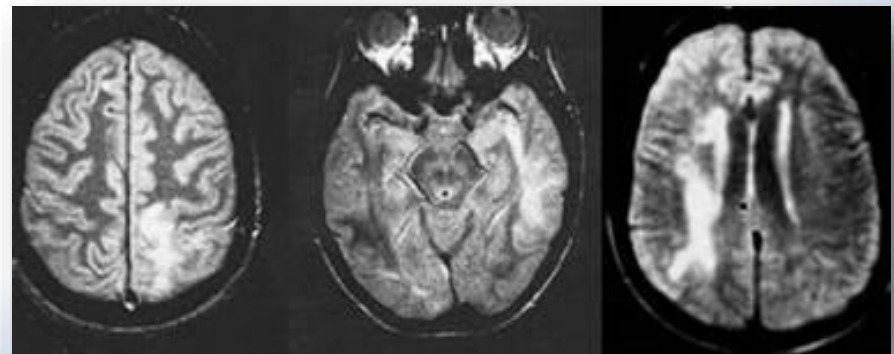
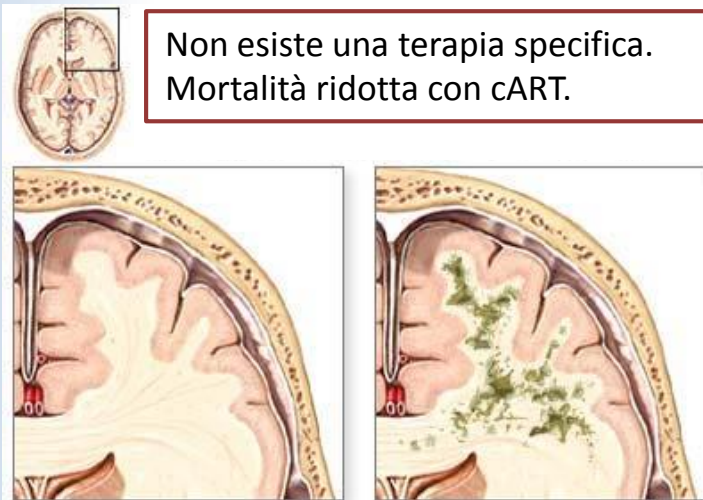
Patologia demielinizzante (con distruzione della mielina, la sostanza che riveste i neuroni) del sistema nervoso centrale.

Esordio **subacuto** di:

- alterazione dello stato mentale (confusione, sopore..)
- sintomi focali (a seconda della localizzazione nel SNC): deficit di forza (emiparesi), deficit di coordinazione (atassia), disturbo della vista (emianopsia), vertigine, disturbo del linguaggio, crisi epilettiche.

Assenti sintomi da ipertensione endocranica.

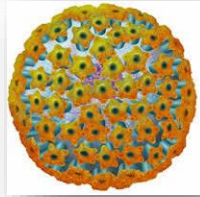
Non esiste una terapia specifica.  
Mortalità ridotta con cART.





# Infezioni opportunistiche del sistema nervoso centrale

**Epstein-Barr virus**



**Linfoma**

Prima infezione asintomatica o mononucleosi.  
Il virus resta latente.  
Riattivazione → neoplasia.

## Sintomi:

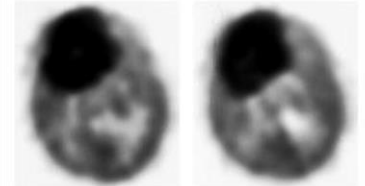
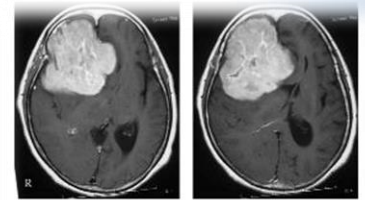
Febbre, estrema sonnolenza (letargia), confusione, coma, crisi epilettiche.

+

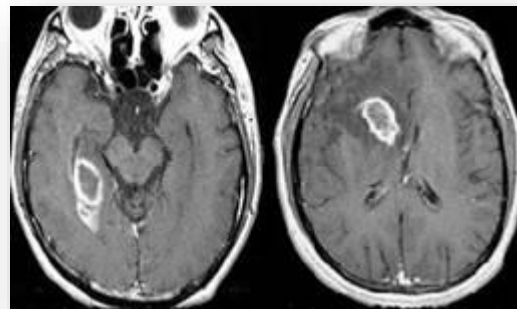
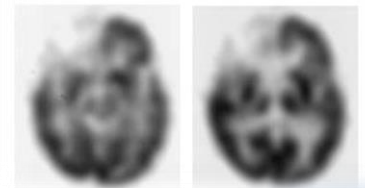
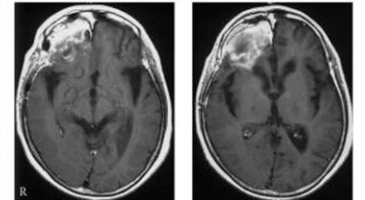
Segni da ipertensione endocranica: nausea, vomito, disturbi della vista (visione sdoppiata), cefalea

## Terapia:

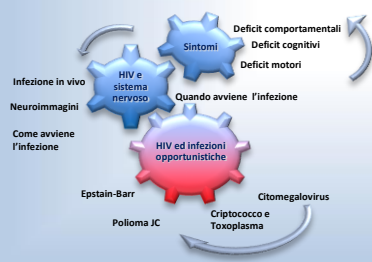
Steroidi per edema  
Radioterapia e Chemioterapia



(a)



**I pazienti che sopravvivono hanno importanti esiti neurologici e cognitivi.**



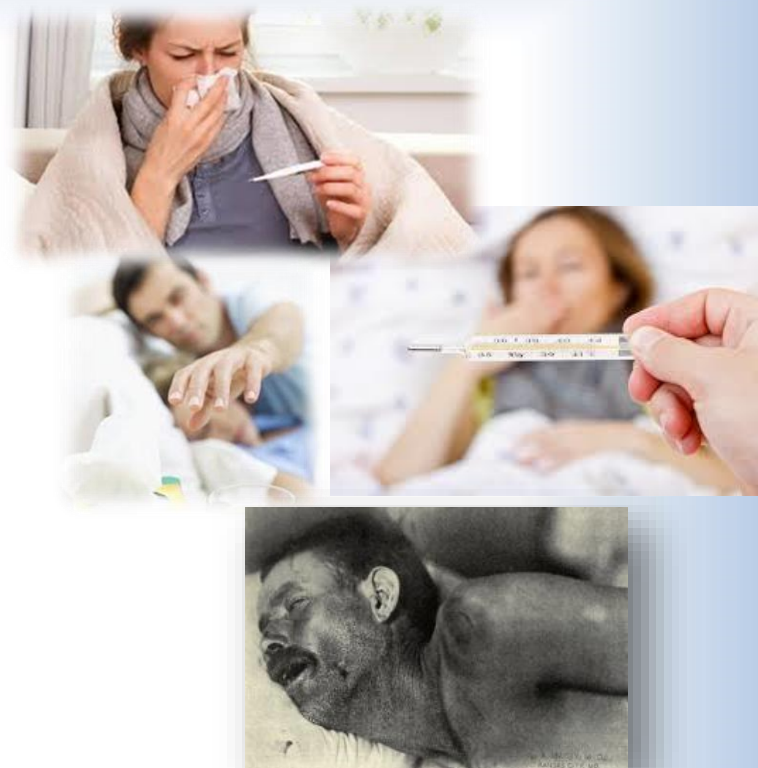
# Quando la patologia arriva ad interessare il sistema nervoso?

## A) Infezione primitiva

Sindrome simil-influenzale (40-90% pazienti):  
febbre, sudorazione notturna, **cefalea**, linfadenopatia

Raramente sintomi da interessamento del sistema nervoso  
Centrale → es. **meningiti asettiche**

- Febbre
- Cefalea
- Fastidio per la luce (fotofobia)
- Rigidità nucale

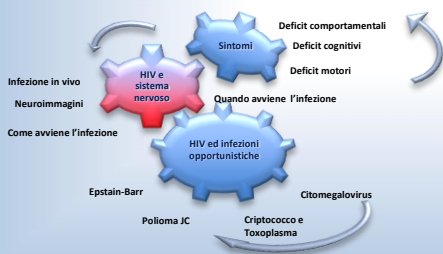


## B) Anni successivi

La più **frequente** manifestazione dell' infezione da HIV nel sistema nervoso centrale →  
condizione **cronica e neurodegenerativa** caratterizzata da deficit:

- Motori
- Cognitivi
- Comportamentali

Dipendenti da  
- bassa conta di CD 4 +  
- elevata carica virale nel liquor



# Deficit Motori

## Sistema nervoso **centrale**



Piramidale

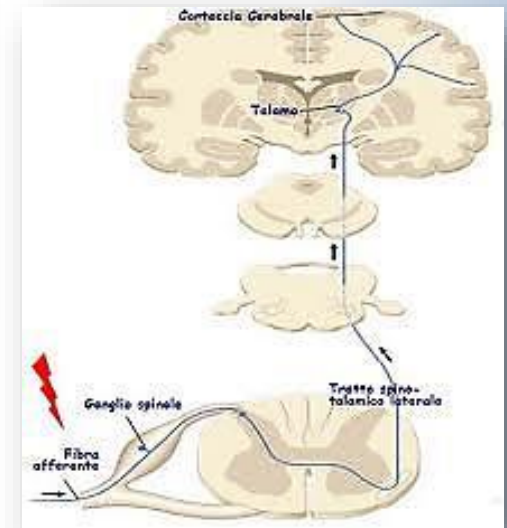
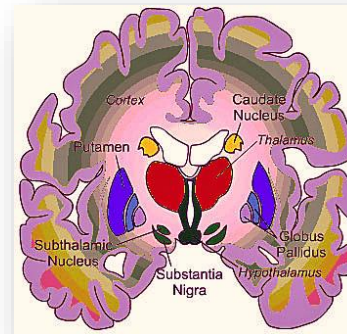


Debolezza/paresi, rigidità

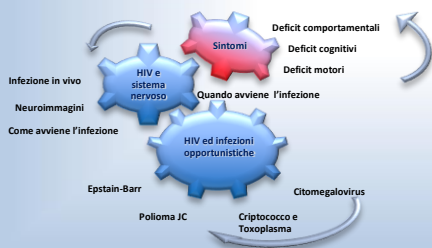
Extrapiramidale



Lentezza nei movimenti, tremore, scarsa coordinazione

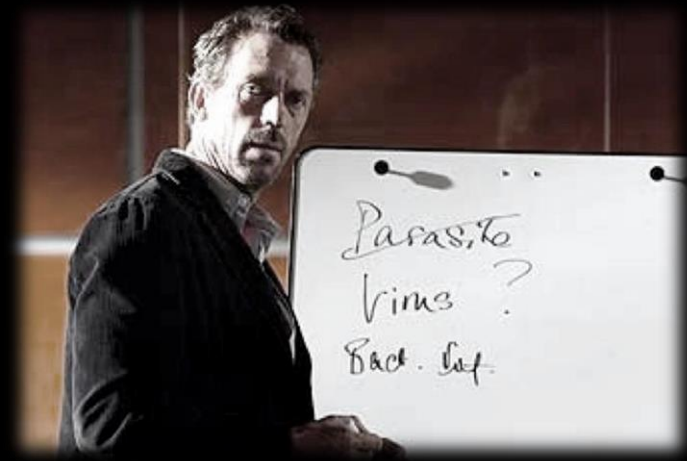


## Sistema nervoso **periferico**



# Caso clinico n. 1

Paziente di 45 anni



*Da circa due settimane riferisce la comparsa di "debolezza alle gambe" tanto che è costretto a stare per molto tempo seduto e a farsi aiutare negli spostamenti.*

*Afferma inoltre di sentire le gambe e una parte della pancia come "diverse".*

Esame obiettivo: deficit di forza AAll, rigidità AAll e riflessi accentuati, disturbo di sensibilità dall'ombelico in giù.

RM midollare: infiammazione del midollo (Mielite)





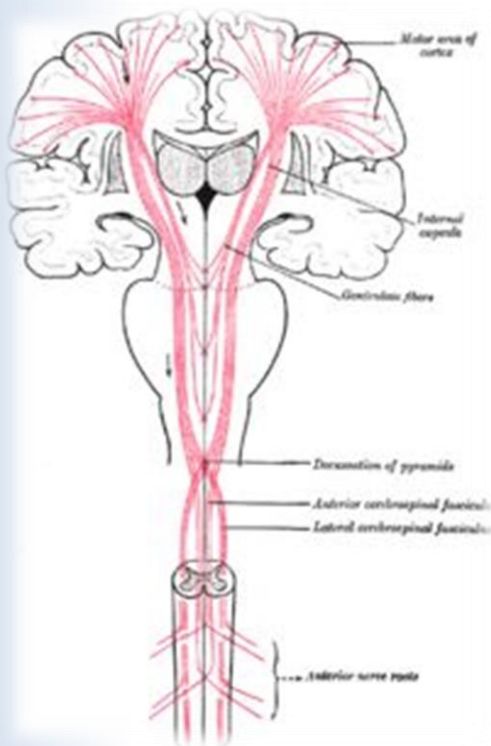
# Deficit Motori

Sistema nervoso centrale

Piramidale



**Mielopatia**



Sintomi:

- debolezza progressiva (di solito arti inferiori)
- perdita della sensibilità vibratoria e del senso di posizione
- disturbi sfinterici (urgenza minzionale)
- disfunzione erettile

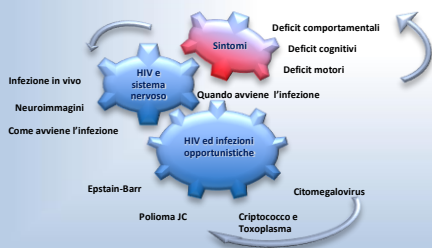
**30 %** dei pazienti prima della terapia antiretrovirale

Patologia da **infiammazione** del midollo spinale

Non esiste trattamento specifico

→ cortisone per spegnere l'infiammazione

→ farmaci per trattare i deficit residui



# Caso clinico n. 2

Paziente di 60 anni



*Da un anno progressivo rallentamento del cammino con curvatura in avanti del tronco e tendenza alla caduta.*

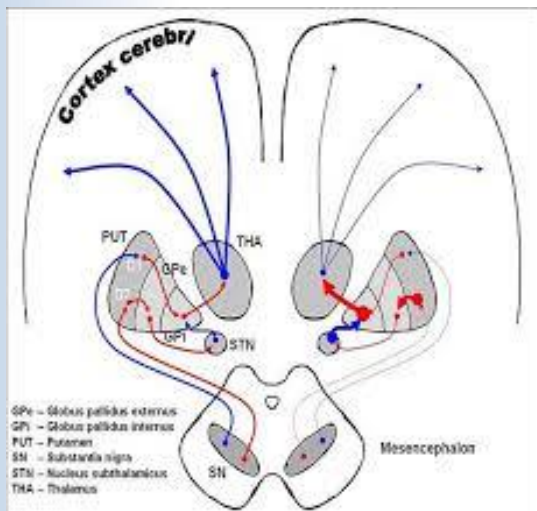
*La paziente riferisce di «sentire i piedi come incollati a terra»*

Esame obiettivo: faccia inespressiva, buona la forza ai 4 arti, moderata lentezza nei movimenti del tronco e delle gambe.



# Deficit Motori

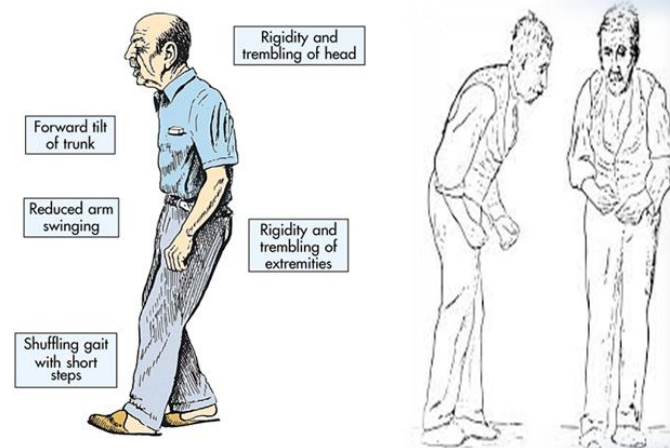
Sistema nervoso centrale



Extrapiramidale



**Parkinsonismo**

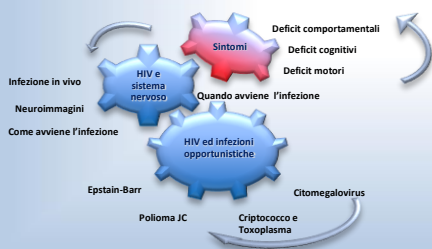


Problematica comune (fino al 75% dei pazienti)

Peggiora con l'età

- Rigidità (soprattutto arti inferiori)
- Lentezza (bradicinesia)
- Tremore (meno frequente)
- Diminuita espressione facciale (ipomimia)
- Diminuita destrezza (> mani)

....meno responsivi ai farmaci rispetto al Parkinson....



# Caso clinico n. 3

Paziente di 54 anni



*Da sei mesi progressiva difficoltà nel cammino con tendenza alla caduta.*

*Il paziente riferisce di avvertire un «senso di calore ai piedi» che rende difficoltoso l'utilizzo di calzature; ha la «sensazione di camminare sulla gomma piú mola» e di non essere stabile.*

Esame obiettivo:

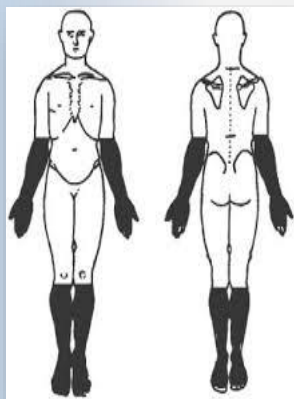
- buona la forza ai 4 arti
- numerosi errori alle prove di sensibilità tattile e vibratoria
- riduzione dei riflessi osteo-tendinei





# Deficit Motori

## Sistema nervoso periferico



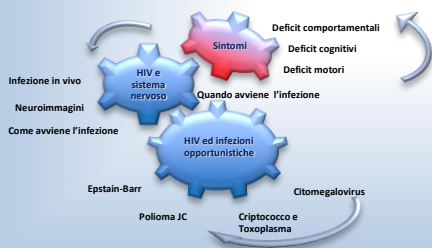
## Neuropatia periferica

### Sintomi

- parestesie (formicolio, senso di calore, sensazione di camminare sulla gomma/piuma, impossibilità ad indossare calzature), a «calza» e «guanto»
- iperestesia/allodinia (sensazioni **dolorose** per sintomi non dolorosi),
- crampi, fascicolazioni (guizzi muscolari),
- riduzione/abolizione dei riflessi osteo-tendinei
- alterata sensibilità vibratoria o termica

### 3 tipi:

- **dovuta all' infezione virale:** sede distale, prevalentemente sensitiva, 20-60 % dei pazienti
- **dovuta all' utilizzo dei farmaci antiretrovirali** lesivi sulle cellule nervose (neurotossica) dopo 3-6 mesi di trattamento
- **mista** (polineuropatia demielinizzante infiammatoria)



### Peggiorata da:

- ✓ alcool,
- ✓ abusi di sostanze,
- ✓ diabete,
- ✓ sindrome metabolica

**20-65%** dei pazienti ne soffre  
il **25%** riferisce sintomi **dolorosi**  
(che peggiorano la qualità della vita)

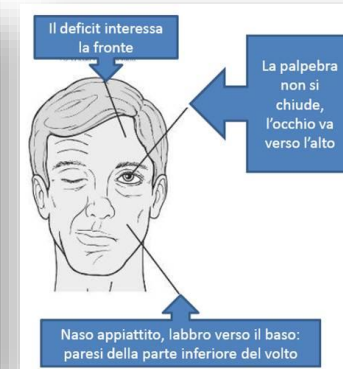
# Deficit Motori

## Sistema nervoso periferico



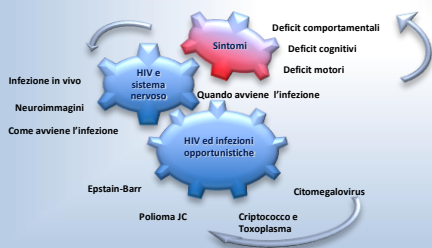
## Mononeuropatie

- Neuropatia del nervo mediano (sindrome del **tunnel carpale**)
- Neuropatia nervo peroneo alla fibula (**piede cadente**)
- Neuropatia del nervo faciale (**paralisi di Bell**)



## Mononevriti multiple

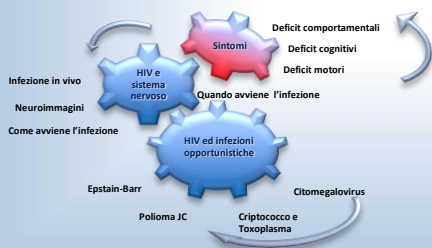
- ✓ Più nervi sensitivi e motori interessati in sequenza
- ✓ Di solito **dolorose**



# Deficit Motori

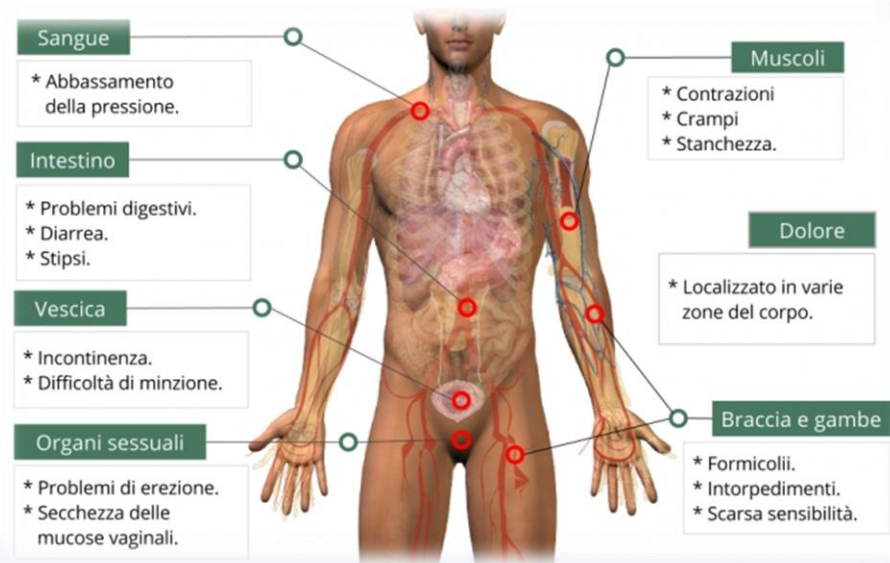
## Sistema nervoso periferico

**> 50 % dei pazienti ha  
almeno uno di questi sintomi**



## Neuropatia autonoma

- Ipotensione ortostatica
- Secchezza oculare e delle fauci
- Diarrea
- Stipsi
- Incontinenza urinaria
- Disfunzione sessuale



# Deficit Neurocognitivi

Compromissione neurocognitiva asintomatica (**ANI**) →

Declino cognitivo subclinico  
(evidenziabile solo ai test  
neuropsicologici)

Disordini neurocognitivi minimi (**MND**)

Demenza associata ad HIV (**HAD**)

Declino cognitivo minimo, che  
interessa almeno 2 domini cognitivi  
(variazioni maggiori di 1 SD)

Declino cognitivo che interessa in particolare  
**alcune abilità:**

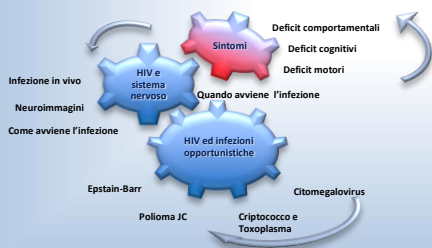
- attenzione/concentrazione
- memoria
- capacità di apprendimento
- capacità di processare informazioni

Precocemente:

Memoria di lavoro

Funzioni esecutive (pianificazione, pensiero astratto,  
capacità di inibizione di determinate azioni, flessibilità  
cognitiva)

Lievi difficoltà nelle attività della vita quotidiana





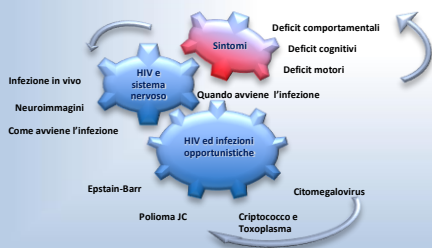
# Deficit Neurocognitivi

## Fattori di rischio:

- ✓ Bassa conta CD4+
- ✓ Presenza di RNA virale nel sangue
- ✓ Assenza di terapia antiretrovirale (un utilizzo precoce riduce il rischio)
- ✓ Co-infezione da HCV (danni diretti o encefalopatia epatica)
- ✓ Età avanzata (>55-60aa)
- ✓ Sindrome metabolica (>> diabete)

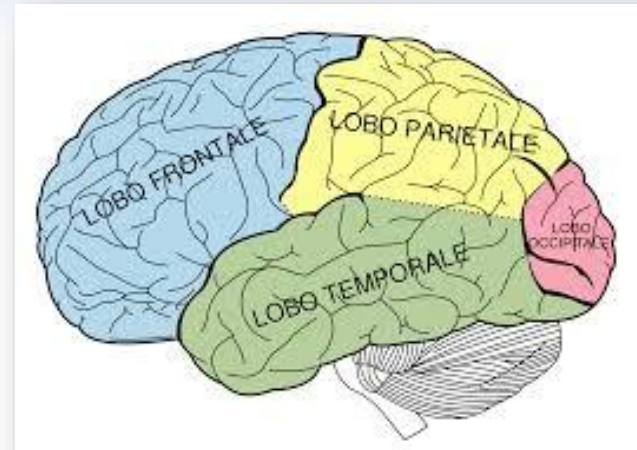
**Trattamento antiretrovirale** → entità e progressione dei disturbi cognitivi ridotti, ma il **50%** circa dei pazienti continua ad avere deficit

Importante la valutazione del livello di **penetrazione** dei farmaci nel sistema nervoso centrale, ovvero oltre la barriera emato-encefalica.



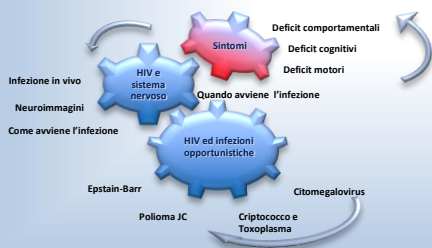
## FUNZIONI ESECUTIVE

→ lobi frontali



funzioni di ordine superiore = capacità di:

- ✓ **astrazione**
- ✓ **risoluzione** di problemi che dobbiamo affrontare nella vita quotidiana
- ✓ **flessibilità** cognitiva: utilizzo di diverse strategie per affrontare una situazione
- ✓ **inibizione** di alcune risposte
- ✓ **pianificazione** delle azioni quotidiane future



## Sintomi = difficoltà del paziente

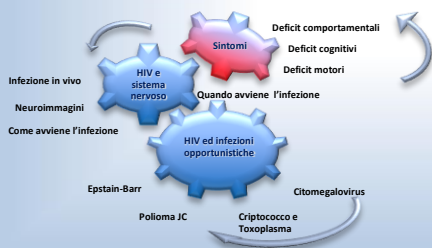
- ❖ Comprensione di concetti astratti
- ❖ Risoluzione di problemi quotidiani
- ❖ Valutazione di soluzioni alternative
- ❖ Pianificazione di azioni quotidiane

### Impulsività cognitiva e motoria

i pazienti dicono tutto ciò che gli viene in mente e agiscono senza pensare  
→ manca il filtro del comportamento

### Ridotta capacità decisionale

i soggetti possono assumere **decisioni rischiose**  
(nb importanti cifre di denaro o possedimenti immobiliari)



# MEMORIA

## Diverse tipologie

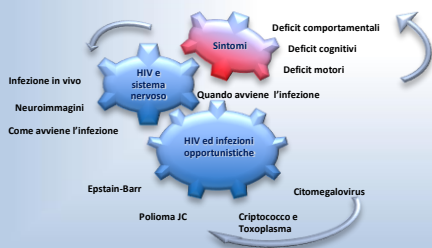
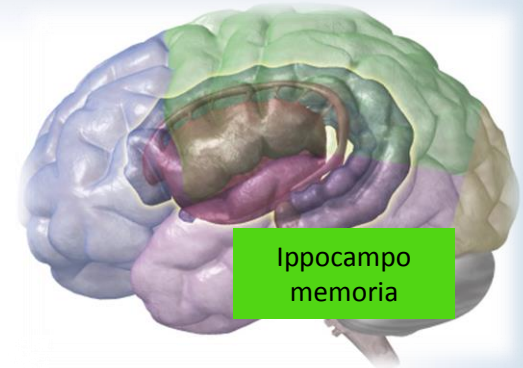
**memoria semantica** = insieme dei concetti e delle conoscenze enciclopediche

**memoria episodica** = apprendimento di nuove informazioni codificate nel tempo e nello spazio (es. notizia di cronaca letta sul giornale)

**memoria prospettica** = mi devo ricordare di fare una determinata cosa (es. alle otto devo andare dal medico)

**memoria procedurale** = come si fanno le cose? (es. andare in bici o guidare l'automobile)

**memoria di lavoro** = mantenere in memoria diversi elementi, aggiornarli costantemente e compiere su di essi delle operazioni





# I soggetti con demenza HIV correlata.....

**memoria episodica =**

fanno fatica ad apprendere nuove informazioni (es. ricordare cosa prendere al supermercato)



**memoria prospettica =**

dimenticano di andare agli appuntamenti o di **assumere le medicine**



**memoria procedurale =**

non sono più efficienti nell'eseguire alcune azioni (ad es. lavarsi, mangiare)



**memoria di lavoro =**

non riescono a tenere a mente diverse informazioni e ad elaborarle

$$+12 - 15 = -3$$

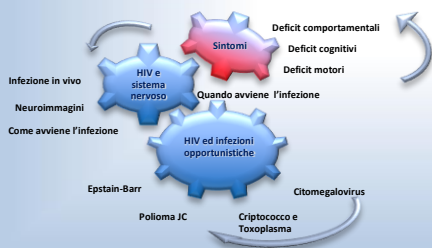
$$+7 + -3 = +4$$

$$-10 - +5 = -15$$

$$-9 - -7 = -2$$

$$+3 - +6 = -3$$

$$+4 - +6 = -2$$





## ATTENZIONE



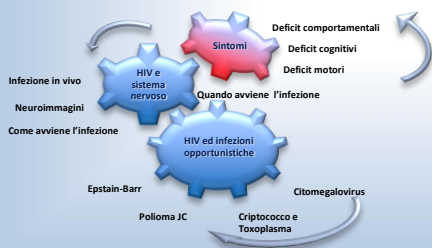
**Attenzione selettiva:** capacità di focalizzarsi su uno stimolo non considerando quelli interferenti



**Attenzione divisa:** fare più compiti contemporaneamente (es. guidare l'automobile mentre si ascolta la radio e si mangia un panino)

Nelle demenza HIV correlata i soggetti faticano ad **eseguire due compiti contemporaneamente**

Fasi più avanzate di malattia → **distrazione** a seguito di stimoli ambientali interferenti



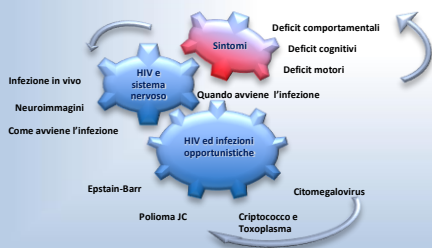
## VELOCITA' di ELABORAZIONE degli STIMOLI

Le persone con deterioramento cognitivo HIV indotto sono **più lente** nell'elaborare gli stimoli che vengono loro presentati



## CONSAPEVOLEZZA dei DISTURBI COGNITIVI

Nel **50%** dei casi i pazienti **NON** sono consapevoli delle loro difficoltà e questo va ad incidere in modo negativo sulla possibile riabilitazione cognitiva



## FUNZIONI ESECUTIVE

**MEMORIA**

**ATTENZIONE**

**VELOCITA' di ELABORAZIONE degli STIMOLI**

**CONSAPEVOLEZZA dei DISTURBI COGNITIVI**

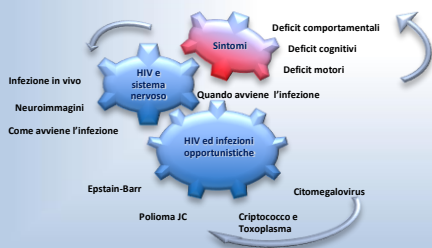
- attività di base della vita quotidiana
- attività complesse
- attività lavorative



effetto a cascata  
sull'**autonomia** del soggetto



- difficoltà nella gestione delle proprie **risorse economiche**
- difficoltà nella gestione delle problematiche mediche (appuntamenti dai medici, assunzione della terapia) → **scarsa aderenza al percorso di cura**
- difficoltà nel **mantenere un lavoro** ed essere prestante durante le mansioni lavorative
- difficoltà nella **guida** dell'automobile, nel cucinare, lavarsi e vestirsi



# Disturbi Comportamentali



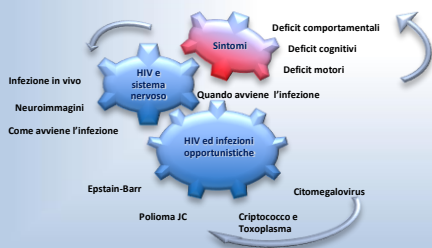
Al deterioramento cognitivo si aggiungono altri disturbi (non cognitivi), che rendono ancor più **complessa e difficile la gestione del paziente** da parte di chi se ne occupa

**Sintomi Negativi:** apatia, lentezza psico-motoria → diagnosi differenziale con Depressione!

**Sintomi Positivi:** irritabilità, aggressività fisica e verbale, allucinazioni, paranoia

I disturbi più **frequenti** sono:

- Aggressività
- Labilità del tono dell' umore
- Inerzia motoria e comportamentale
- Deficit di giudizio critico



## Aggressività

Può manifestarsi come aggressività **verbale**  
(insulti, parolacce, maledizioni)

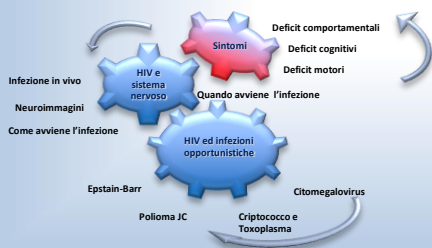
più raramente come aggressività **fisica**

(il malato picchia, graffia, cerca di mordere,  
scalcia, sputa, oppone resistenza, respinge)



## Labilità del tono dell' umore

Il paziente passa rapidamente e improvvisamente dal sorriso al pianto o alla rabbia, e viceversa, in assenza di cause evidenti; **reagisce emotivamente in modo non coerente rispetto alla situazione**, al contesto, allo stimolo.





## Inerzia motoria e comportamentale



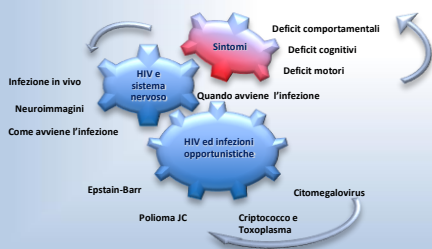
Il paziente **non mostra interesse** verso il mondo che lo circonda, è poco attivo, tende a non avviare la conversazione per primo.

A volte **sembra indifferente** a tutti gli stimoli e agli avvenimenti che accadono intorno a lui (**anedonia**) e nei confronti dei quali non esprime affettività.

## Giudizio critico

Capacità di identificare le situazioni e valutarne il significato, in modo da **rapportarsi correttamente con l'ambiente esterno**.

Il malato perde la capacità di giudicare il contesto ambientale in cui si trova, l'**adeguatezza** del proprio comportamento, in funzione della situazione contingente.



# Take home message

L'infezione da HIV può produrre diversi deficit neurologici

## Tipologia

Motori → evidenti a tutti

Sensitivi → evidenti spesso solo al paziente

Cognitivi e comportamentali → ignoti anche al paziente stesso

## Importanza dell'operatore

**supportare** il paziente, **aiutarlo** a svolgere le normali attività della vita quotidiana

**dare credito** al disagio del paziente

**osservare** ed essere **recettivo** per segnalare il problema e mettere in atto eventuali strategie di compenso



**Grazie per  
l'attenzione**





# COSA FARE CON UN PAZIENTE?

- ✓ Utilizzare giornalmente il **calendario** non solo per orientarsi temporalmente ma anche per segnarsi eventuali ricorrenze o appuntamenti cancellando ogni mattina la giornata in corso
- ✓ **Coinvolgere** il familiare malato nelle attività della vita quotidiana ad es. preparando insieme la lista della spesa, apparecchiare, preparare i pasti ecc. con **compiti semplici e ripetitivi**
- ✓ Abituare il paziente a riporre gli **oggetti** personali e di uso quotidiano (occhiali, orologio, ecc.) **sempre nello stesso posto**
- ✓ Stimolare il familiare nell'orientamento spaziale facendogli **osservare i percorsi abituali**, come ad es. dalla casa al negozio, dalla casa al centro sociale, al bar, alla chiesa, ecc., aiutandolo a “cogliere” i **punti di riferimento** per orientarsi meglio



# COSA FARE CON UN PAZIENTE?

- ✓ Fare attenzione agli incidenti domestici, ad **eliminare le possibili fonti di pericolo** (scalini, zerbini, chiavi nelle porte ecc.); può essere utile illuminare nella notte il percorso per accedere al bagno con l'utilizzo di luci notturne (come ad es. quelle che si usano per i bambini).
- ✓ È importante ricordare che tutti i **cambiamenti creano disorientamento**; è preferibile quindi evitare i traslochi ed i ricoveri ingiustificati; i trasferimenti dovuti a vacanza richiedono maggiore attenzione verso il congiunto
- ✓ Nelle situazioni in cui si crea **attrito con il familiare** è preferibile abbandonare la discussione **spostando l'attenzione** su altre attività
- ✓ Per evitare un eccessivo affaticamento sia fisico che mentale di coloro che assistono una persona affetta da deterioramento cognitivo è opportuno che questi dedichino un po' di tempo a se stessi o ai propri interessi cercando di ritagliarsi qualche ora alla settimana

## IRIS : Sindrome Infiammatoria da Ricostruzione Immunitaria

Peggioramento rapido delle condizioni del paziente nelle prime 4-8 settimane dall'inizio della terapia antiretrovirale.

Ricostruzione del sistema immunitario

→ risposta infiammatoria «sregolata»

→ peggioramento/smascheramento delle infezioni nascoste.

Aumento della **pressione endocranica**:

nausea, vomito, disturbi della vista (visione sdoppiata), cefalea.

**Terapia** → utilizzo controverso degli steroidi

## SINDROME METABOLICA

**3** o più di questi:

- BMI (body mass index) elevato  $>30 \text{ kg/m}^2$
- **Ipertrigliceridemia** ( $\text{TG} > 150 \text{ mg/dL}$ )
- Bassi livelli di colesterolo HDL  $< 40 \text{ mg/dL}$
- Ipertensione (sistolica  $>130 \text{ mmHg}$ , diastolica  $>85 \text{ mmHg}$ )
- Iperglicemia ( $>110 \text{ mg/dL}$ ) o **diabete** conclamato

**Aumento del rischio vascolare**

**Aumento del rischio di PNP**

# CSF escape

Il "CSF escape" è definito dalla presenza di HIV-1 RNA nel liquor in pazienti in terapia antiretrovirale stabile con soppressione virologica.

Patologia rara

I pazienti descritti sviluppano sintomi neurologici variabili sia per tipo (encefalopatia, meningite, meningoencefalite), gravità ed esordio del quadro clinico, spesso acuto, come si osserva in corso di infezione primaria o di interruzione di terapia antiretrovirale.

**L'ottimizzazione della terapia antiretrovirale** in base alle mutazioni di farmacoresistenza e delle caratteristiche dei singoli farmaci (di neuroefficacia e neuropenetrazione) porta ad una risoluzione dei sintomi.

Dopo 3-4 mesi si assiste ad **una soppressione della replicazione virale a livello liquorale** nella maggior parte dei casi.

Spesso questi pazienti hanno una storia di interruzione di terapia fattore potenzialmente associato allo sviluppo di farmacoresistenza.

È possibile che casi di CSF escape si presentino anche in **assenza di sintomi neurologici?** nel tempo, questa condizione potrebbe evolvere verso forme sintomatiche o portare alla disseminazione di virus resistente ed a fallimento virologico sistemico.