

# LA SINDROME DA IMMUNO-DEFICIENZA ACQUISITA (AIDS) - 2

(da: [Pagine Mediche.it](http://Pagine.Mediche.it))

## Patogenesi dell'AIDS

La probabilità che dopo l'ingresso del virus nell'organismo l'infezione si instauri effettivamente dipende principalmente da due fattori: la carica infettante, cioè il numero di particelle virali penetrate (più la carica virale è alta maggiore è il rischio di infezione), ed il numero di cellule recettive (cioè suscettibili di essere infettate) presenti nella sede di ingresso del virus.

## Diagnosi dell'AIDS

Per l'identificazione dell'infezione da HIV sono disponibili varie metodiche, basate sulla identificazione degli anticorpi prodotti dal sistema immunitario contro l'HIV (metodiche sierologiche) oppure sulla ricerca di antigeni e molecole del virus stesso (metodiche virologiche).

## Epidemiologia dell'AIDS

Al 31 dicembre 1999 in Italia sono stati notificati 45.605 casi di AIDS. Di questi, il 78% erano di sesso maschile, e l'età mediana della diagnosi (calcolata solo per gli adulti) era di 33 anni per i maschi e di 31 anni per le femmine.

## PATOGENESI DELL'AIDS

### Meccanismo di infezione

La probabilità che dopo l'ingresso del virus nell'organismo l'infezione si instauri effettivamente dipende principalmente da due fattori: la **carica infettante**, cioè il numero di particelle virali penetrate (più la carica virale è alta maggiore è il rischio di infezione), ed il numero di cellule recettive (cioè suscettibili di essere infettate) presenti nella sede di ingresso del virus.

Come detto in precedenza, l'HIV è in grado di infettare le cellule che presentano sulla loro superficie il recettore CD4; molti tipi di cellule dell'organismo umano possiedono questo recettore, tuttavia il bersaglio principale del virus è rappresentato dal **linfocita T Helper** (o linfocita CD4+). E' stato inoltre dimostrato che l'HIV, per poter penetrare in una cellula, oltre al recettore CD4 necessita anche della presenza di altre strutture sulla superficie cellulare, denominate **corecettori**, il principale dei quali è denominato **CCR5**. Questi sono dei recettori per delle sostanze denominate chemochine, normalmente prodotte da alcune cellule del sistema immunitario. Alcuni studi recenti hanno dimostrato che persone con un difetto genetico omozigote (completo) per il quale non viene prodotto il recettore CCR5 sono resistenti all'infezione, e che persone con un difetto eterozigote (parziale) possono

essere infettate dall'HIV ma hanno una progressione molto lenta dell'infezione. Altri studi hanno mostrato invece che persone con un'altra variante genetica, per cui producono molto più CCR5, hanno una progressione più rapida dell'infezione.

Il linfocita CD4 costituisce il cardine principale di tutto il sistema immunitario, essendo in grado di regolare, come un direttore d'orchestra, l'attività di tutte le altre cellule responsabili della difesa immunitaria dell'organismo. Altre cellule che possono essere infettate dal virus sono i monociti, un tipo di globuli bianchi, ed i macrofagi, cellule di difesa presenti nei tessuti. Una volta che l'infezione si è stabilita, il virus entra nel torrente circolatorio e dalla sede di ingresso si diffonde a tutto l'organismo, localizzandosi principalmente negli organi e nei tessuti maggiormente popolati da cellule recettive, quali linfonodi, milza, fegato e midollo osseo (organi del sistema emo-linfopoietico). In queste sedi il virus è in grado di stabilirsi e di rimanervi a lungo in fase di latenza, oppure di replicarsi in modo continuo; i linfonodi in particolare rappresentano una delle principali sedi di replicazione dell'HIV durante la fase di latenza clinica (cioè nel periodo in cui l'infezione non dà nessun segno di sé).



Nel corso dell'infezione si stabiliscono quindi due diversi "compartimenti virologici", tra i quali vi è però una comunicazione continua:

- **compartimento attivo**, costituito dal virus libero nel sangue e da quello contenuto nei linfociti e monociti, dove il virus è attivamente replicativo ed è in grado di provocare danno al sistema immunitario;
- **compartimento di latenza (reservoirs)**, costituito da virus che non si replica attivamente, ma che resta in fase latente in alcuni distretti dell'organismo. Questi compartimenti di riserva sono principalmente rappresentati da alcuni organi, quali cervello e gonadi (dove ci sono barriere anatomiche che impediscono la libera circolazione delle cellule e dei farmaci, permettendo così la creazione di condizioni particolarmente favorevoli per la persistenza del virus), e da alcuni compartimenti cellulari:

1. le **cellule follicolari dendritiche** dei linfonodi (FDC), che sono in grado di trattenere sulla loro superficie esterna particelle virali che si possono mantenere infettive per lungo tempo. Queste cellule hanno comunque una emivita di circa due settimane, e quindi abbastanza breve (12 r).

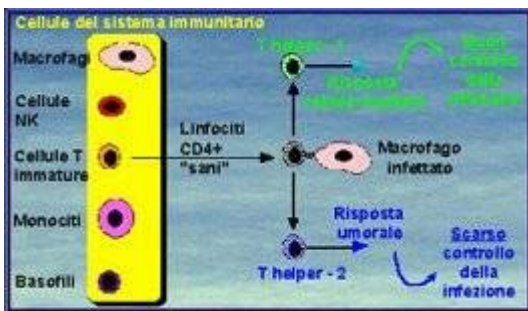
2. i **macrofagi** infettati, i quali non vengono uccisi dal virus, il quale può pertanto continuare a replicarsi. L'emivita dei macrofagi in soggetti non infetti è di circa 15 giorni.

3. i **T linfociti CD4+ di memoria**, che costituiscono probabilmente il più importante dei compartimenti cellulari di riserva. In queste cellule latenti il virus non è in grado di replicarsi, ma resta sempre presente con una copia del proprio genoma integrato nel DNA della cellula.

I linfociti CD4+ di memoria hanno una vita molto lunga, dato che la loro funzione biologica è proprio quella di garantire all'organismo una protezione immunitaria nei confronti di antigeni incontrati in precedenza; queste cellule, quando nel corso della loro vita incontrano l'antigene per il quale sono "programmate", ritornano alla fase attiva, durante la quale possono permettere al virus di replicarsi. In seguito, dopo diversi cicli di replicazione, molte di queste cellule andranno incontro a morte, mentre altre ritorneranno alla fase di latenza, contribuendo così al mantenimento di una stabile riserva virale. Questo serbatoio virale sarebbe quindi il principale responsabile della persistenza dell'infezione anche in corso di una efficace terapia antiretrovirale, rappresentando in questo modo il più importante ostacolo alla eradicazione dell'infezione.

### Risposta immune nei confronti dell'HIV

In genere i virus, quando infettano un organismo, inducono una intensa risposta da parte del sistema immunitario, soprattutto dell'immunità cellulo-mediata, espletata prevalentemente dai **linfociti killer**, in grado di distruggere direttamente le cellule infette, e dai **linfociti T-helper CD4+**, in grado di produrre varie sostanze (citochine) dotate di attività antivirale o che hanno la capacità di stimolare altre cellule, come per esempio i linfociti B, i quali a loro volta producono gli anticorpi.



L'HIV induce una risposta immune basata principalmente sulla attività dei linfociti CD4+; questa può essere indirizzata in due modi differenti, a secondo della sottoclasse di T-helper che viene maggiormente stimolata:

- **risposta T-helper 1 (Th1)**: inducono prevalentemente l'**immunità cellulo-mediata**. Vengono attivati alcuni linfociti citotossici (linfociti CD8) in grado di bloccare in modo abbastanza efficace le cellule infettate dal virus; in questo caso l'infezione viene contrastata meglio e l'infezione progredisce più lentamente verso la fase di malattia;
- **risposta T-helper 2 (Th2)**: inducono prevalentemente l'**immunità umorale**. Viene ridotta la produzione di linfociti CD8 mentre aumenta la produzione di anticorpi; questo tipo di risposta non è in grado di contrastare efficacemente la replicazione virale, per cui la progressione dell'infezione avviene in modo più rapido.

Si pensa quindi che lo sviluppo della malattia sia provocato da un progressivo passaggio dalla risposta Th1 alla risposta Th2.

### **Variabilità genetica**

L'HIV ha la capacità di andare facilmente incontro a variazioni della propria struttura genetica (mutazioni), che si verificano soprattutto in seguito ad errori di "copiatura" da parte della transcriptasi inversa. Queste mutazioni provocano l'insorgenza di ceppi varianti, che aiutano il virus a non essere riconosciuto, e quindi non adeguatamente combattuto, dal sistema immunitario. Le mutazioni sono inoltre responsabili dell'insorgenza di resistenza ai farmaci in corso di terapia antivirale.

### **Immunodeficienza**

Durante tutto il periodo di infezione c'è una continua ed incessante lotta tra il virus ed il sistema immunitario. L'HIV con l'andar del tempo è in grado di produrre un danno progressivo al sistema immunitario, che alla fine non è più in grado di svolgere efficacemente le proprie funzioni. Si verifica così una situazione di immunodeficienza, in seguito alla quale un individuo può essere infettato da microrganismi che sono solitamente innocui per chi ha una normale funzione immunitaria (infezioni opportunistiche).

La teoria finora ritenuta più valida per spiegare come l'HIV provoca il deficit immunitario è probabilmente quella ipotizzata dal Dott. David Ho. In termini semplici, Ho paragona la riduzione dei linfociti T al calo del livello di acqua in una vasca nella quale il deflusso dallo scarico sia più veloce dell'afflusso di nuova acqua dal rubinetto. In pratica Ho sostiene che i linfociti T vengano infettati e distrutti dall'HIV più velocemente di quanto il sistema immunitario sia in grado di produrne di nuovi.

Studi più recenti sembrano però dimostrare che questo meccanismo da solo non sia sufficiente a spiegare il severo grado di immunodeficit che si verifica nei soggetti con infezione da HIV nelle fasi più avanzate della malattia.

Ricercatori della University of California hanno utilizzato una nuova tecnica di biologia molecolare per studiare in vivo la dinamica della produzione e della distribuzione dei T linfociti in pazienti HIV positivi, confrontando i risultati ottenuti con quelli riscontrati in volontari sani. La teoria che ne è emersa afferma che la causa principale dello sviluppo dell'immunodeficienza non è tanto la distruzione delle cellule T esistenti (anche se questo comunque avviene), ma piuttosto la conseguenza della incapacità da parte del sistema immunitario di produrre nuove cellule ad un ritmo adeguato. Per usare il paragone del Dr. Ho, il livello dell'acqua nella vasca diminuisce non tanto perchè aumenta la velocità dello scarico, ma soprattutto perchè si riduce la quantità di acqua che affluisce dal rubinetto.

Ci sarebbe quindi un qualche fattore che impedisce la produzione di nuove cellule in quantità adeguata. Gli Autori ipotizzano che ciò possa dipendere prevalentemente da un danno a carico degli organi dove ha sede la produzione dei T linfociti, e cioè il midollo osseo ed il timo.

## **DIAGNOSI DELL'AIDS**

Per l'identificazione dell'infezione da HIV sono disponibili varie metodiche, basate sulla identificazione degli anticorpi prodotti dal sistema immunitario contro l'HIV (metodiche sierologiche) oppure sulla ricerca di antigeni e molecole del virus stesso (metodiche virologiche).

Ai fini della diagnosi di infezione attualmente vengono utilizzati il test ELISA ed il test Western-Blot:

### 1- Test Immunoenzimatico (ELISA)

E' la metodica utilizzata per il test di screening, in quanto di facile esecuzione e di costo limitato. Questo test ricerca gli anticorpi prodotti contro alcuni antigeni virali, in particolare gp 41 e gp120, che dopo una prima infezione restano nell'organismo per tutta la vita. Il test ha una sensibilità di oltre il 95%, ma in alcuni casi si possono avere delle risposte errate:

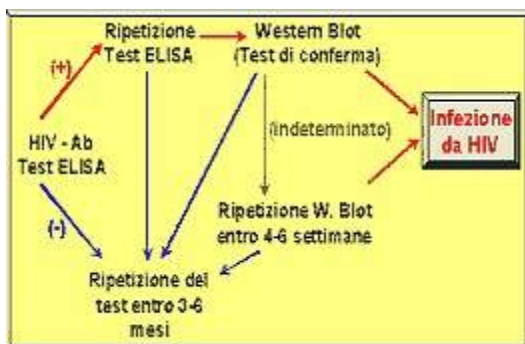
- falsi positivi: il test risulta positivo in assenza di infezione. Può succedere in persone con malattie che alterano la funzione del sistema immunitario portando alla produzione di anticorpi anomali (es: leucemie, linfomi, malattie autoimmuni, gravi epatopatie, ecc.);

- falsi negativi: il test risulta negativo anche se l'infezione è presente. Può succedere in persone che si sono infettate molto recentemente, ma nelle quali non si sono ancora formati gli anticorpi che reagiscono con il test; questo avviene solitamente nelle prime settimane (o mesi) dopo il contagio, e questo intervallo di tempo prende il nome di periodo finestra (vedi Quadri clinici).

Per questi motivi un test negativo va sempre ripetuto fino ad almeno 6 mesi dopo un evento a rischio di contagio, ed un test positivo richiede sempre l'esecuzione di un altro test di conferma.

### 2- Western Blot (WB)

E' un test dotato di maggiore specificità e sensibilità, utilizzato per confermare la positività di un test ELISA. Questa metodica permette di evidenziare la presenza di anticorpi diretti contro le maggiori proteine virali: il test viene definito positivo quando sono presenti almeno 2 degli anticorpi principali; se il test risulta dubbio o indeterminato va ripetuto dopo alcuni mesi. Nella figura è schematizzato l'algoritmo diagnostico impiegato per la diagnosi di infezione da HIV. Vi sono poi metodiche basate sulla ricerca di antigeni o componenti virali, che vengono solitamente utilizzate non a fini diagnostici ma per il monitoraggio dell'andamento dell'infezione, in particolare in corso di terapia antiretrovirale.



### 3- Antigenemia p24

La proteina p24 è un antigene del core virale, e la sua presenza nel sangue indica uno stato di attiva replicazione del virus. La positività dell'antigenemia p24 è più frequente nel periodo successivo al contagio e nelle fasi più avanzate della malattia. Questo test attualmente non viene più eseguito, in quanto superato per sensibilità dalla ricerca dell'RNA virale.

#### **4- Viremia (HIV-RNA)**

Consente di ricercare molecole di RNA virale, la cui quantità nel sangue è direttamente proporzionale al grado di attività replicativa del virus. La viremia viene espressa in numero di copie di HIV-RNA per ml; ci sono vari tipi di test che possono essere utilizzati per la determinazione della viremia:

**Q-PCR (Quantitative Polymerase Chain Reaction):** noto con il nome di Amplicore Monitor Test (Roche), è la metodica più diffusa, ed ha un range di sensibilità tra 300 e 1.000.000 di copie; è stato inoltre sviluppato, sempre dalla Roche, un test definito UltraSensitive, in quanto arriva a misurare fino a 20 copie/ml;

**bDNA (branched-chain DNA):** sviluppato dalla Chiron, ha una sensibilità che varia dalle 50 alle 500.000 copie;

**NASBA (Nucleid Acid Sequence-Based Amplification):** sviluppato dalla Organon Teknika, è il test solitamente meno utilizzato, ed ha una soglia inferiore di 80 copie.

Nella pratica clinica questo test viene oggi impiegato principalmente per due scopi: la stadiazione dell'infezione ed il monitoraggio della risposta alla terapia antiretrovirale. Viene anche utilizzato per la diagnosi precoce di infezione in particolari situazioni, quali le esposizioni accidentali negli operatori sanitari e la trasmissione materno-fetale.

#### **5- Isolamento virale**

E' la metodica più importante per dimostrare la presenza di una infezione virale, ma nella pratica clinica non viene utilizzata a causa del costo elevato e delle difficoltà operative che richiedono la presenza di un laboratorio molto specializzato. L'isolamento virale oggi viene impiegato essenzialmente a fini di ricerca.

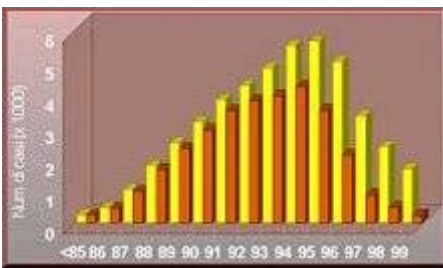
### **EPIDEMIOLOGIA DELL'AIDS**

#### **In Italia**

Al 31 dicembre 1999 in Italia sono stati notificati 45.605 casi di AIDS. Di questi, il 78% erano di sesso maschile, e l'età mediana della diagnosi (calcolata solo per gli adulti) era di 33 anni per i maschi e di 31 anni per le femmine. Il nostro Paese è al terzo posto in Europa come numero di casi, dopo Spagna e Francia, ma è al secondo posto come incidenza (numero di casi in rapporto al numero di abitanti).



A partire dalla seconda metà del 1996, verosimilmente grazie alla disponibilità di nuovi farmaci per la terapia dell'infezione da HIV, si è osservata una progressiva riduzione del numero di nuovi casi; nel grafico della Figura a lato è riportata la distribuzione annuale dei casi di AIDS e dei decessi correlati.



In Italia la regione più colpita è la Lombardia, con 13.832 casi notificati alla fine del 1999, seguita da Lazio ed Emilia-Romagna; Brescia è la terza città d'Italia dopo Milano e Roma.

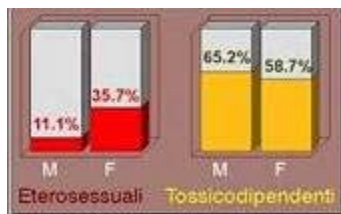
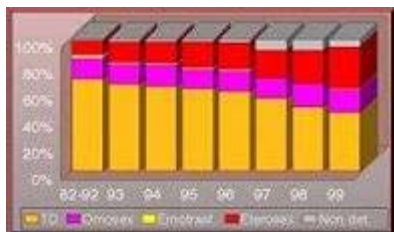


La figura sottostante mostra i tassi di incidenza per regione di residenza, calcolati in base ai soli casi segnalati nel corso del 1999; è evidente la differenza di incidenza tra le diverse regioni del Nord e del sud d'Italia.



La maggior parte dei casi di AIDS (circa il 62%) interessa soggetti

tossicodipendenti, ma l'andamento nel tempo mostra un aumento dei casi attribuibili a trasmissione eterosessuale; altro dato importante è rappresentato dal fatto che questi casi interessano prevalentemente il sesso femminile: infatti il 35,7% delle femmine con AIDS hanno acquisito l'infezione per via eterosessuale, contro l'11,1% dei maschi.



Per quanto riguarda l'età, la maggior parte dei casi di AIDS sono diagnosticati nella fascia d'età compresa tra i 25 ed i 35 anni. Così come si è ridotto il numero dei nuovi casi di AIDS, a partire dal 1996 si è osservata anche una drastica diminuzione del numero dei decessi correlati all'Aids. La figura sottostante mostra le curve di sopravvivenza dei casi di AIDS, che evidenziano un netto aumento della sopravvivenza di tutti i casi diagnosticati a partire dal 1996.



### Nel mondo

L'HIV è in continua diffusione in tutto il mondo, espandendosi rapidamente in aree geografiche fino a pochi anni fa relativamente risparmiate dall'epidemia, e rafforzando la sua presenza nei Paesi dove l'AIDS è già la principale causa di morte nelle persone di età compresa tra i 20 ed i 50 anni.

Recenti stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dell'UNAIDS (United Nations Programme on HIV/AIDS) riportano che dall'inizio dell'epidemia alla fine del 1999 oltre 50 milioni di persone hanno contratto l'infezione in tutto il mondo. Di queste, 48 milioni sono adulti e 5 milioni sono bambini (con età inferiore ai 15 anni); a causa dell'Aids 18,8 milioni di persone risultano già decedute, 15 milioni di adulti e 3,8 milioni di bambini (Tabella a lato). Nel corso del 1999 i nuovi contagi sono stati 5,4 milioni, cioè circa 15.000 al giorno, ed i decessi sono stati 2,8 milioni, dei quali 500.000 bambini. La grande maggioranza di queste infezioni è localizzata nei Paesi in via di sviluppo.

	<b>Personne che hanno contratto l'infezione da HIV</b>	<b>Personne decedute a causa dell'AIDS</b>	<b>Personne attualmente viventi con l'HIV/AIDS</b>
--	--	--	--

<b>Totale</b>		<b>53.1</b>	<b>18.8</b>	<b>34.3</b>
Adulti	<b>M</b>	23.4 (44.1%)	7.3 (38.8%)	17.3 (50.4%)
	<b>F</b>	24.6 (46.3%)	7.7 (40,9%)	15.7 (45.7%)
Bambini		5.1 (9.6%)	3.8 (20.2%)	1.3 (3.8%)

Si stima che circa il 90% dei sieropositivi nel mondo sia concentrato nei Paesi dell'Africa sub-Sahariana e dell'Asia meridionale (soprattutto Thailandia e India).

La figura a lato riporta il numero stimato di persone con l'infezione nel mondo alla fine del 1999 (dalla figura è possibile evidenziare ulteriori dettagli sulla epidemiologia di singole aree geografiche).

In questi Paesi sono anche concentrati la maggior parte dei bambini che vivono con l'infezione (circa l'87% del totale).

Questo dato dipende da vari fattori: molte donne africane in età fertile sono sieropositive, mediamente hanno più figli delle donne europee o americane, allattano i propri figli e non hanno a disposizione farmaci per ridurre il rischio di trasmissione.



[CONTINUA](#)