

HIV/AIDS



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



JUNE 5th, 1981



1981 June 5;30:250-2

Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles

In the period October 1980-May 1981, 5 young men, all active homosexuals, were treated for biopsy-confirmed *Pneumocystis carinii* pneumonia at 3 different hospitals in Los Angeles, California. Two of the patients died. All 5 patients had laboratory-confirmed previous or current cytomegalovirus (CMV) infection and candidal mucosal infection. Case reports of these patients follow.

THE NEW YORK TIMES,
FRIDAY, JULY 3, 1981

A20 L

RARE CANCER SEEN IN 41 HOMOSEXUALS

Outbreak Occurs Among Men
in New York and California
—8 Died Inside 2 Years

- Funghi Opportunisti
- Virus Rari
- Tumori

1982

“The 4 H disease”

- Homosexuals
- Haitians
- Hemophiliacs
- Heroin users



GRID

Gay-related Immune Deficiency



1982

Gennaio

Aprire la prima clinica a San Francisco

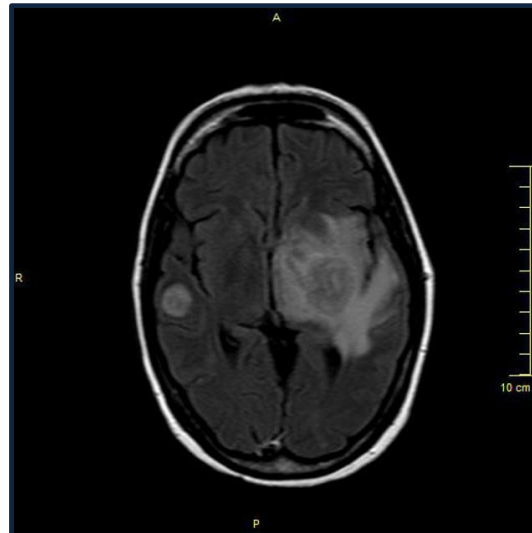
Settembre

Il CDC conia la definizione di Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)

Dicembre

Primo caso in bambino emofilico

MANIFESTAZIONI CLINICHE



TWIN DISCOVERIES

20 May 1983

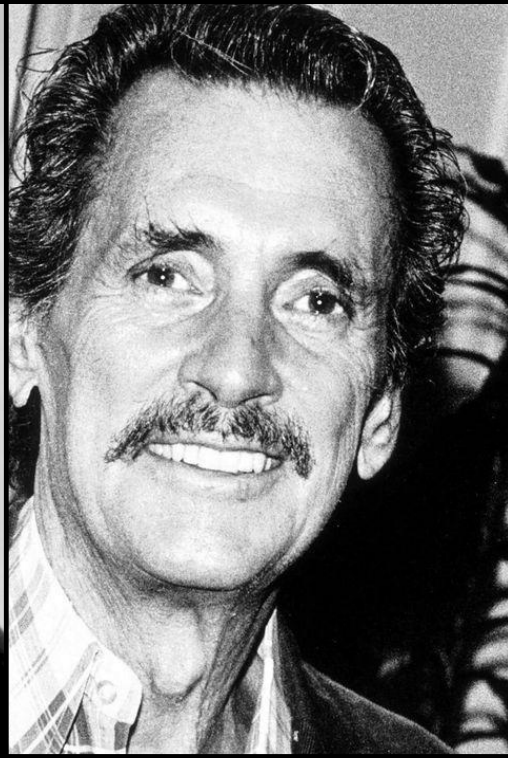
Parigi, Luc Montagnier isola
il lymphadenopathy associated
virus (LAV)

Nobel Prize 2008

4 May 1984

Bethesda, Robert Gallo isola
il human T-cell
leukaemia/lymphoma virus
type IIIB (HTLV-IIIB)

1985 ROCK HUDSON



1959

1985

12.000 persone già
decedute negli US

FREDDY MERCURY



L'epidemia si diffonde...



RYAN WHITE, BAMBINO EMOFILICO INFETTATO DA HIV, ESPULSO DALLA SCUOLA MEDIA PER LA SUA DIAGNOSI DI MALATTIA

TAPPE FONDAMENTALI

March 1985

FDA approva il primo test
ELISA

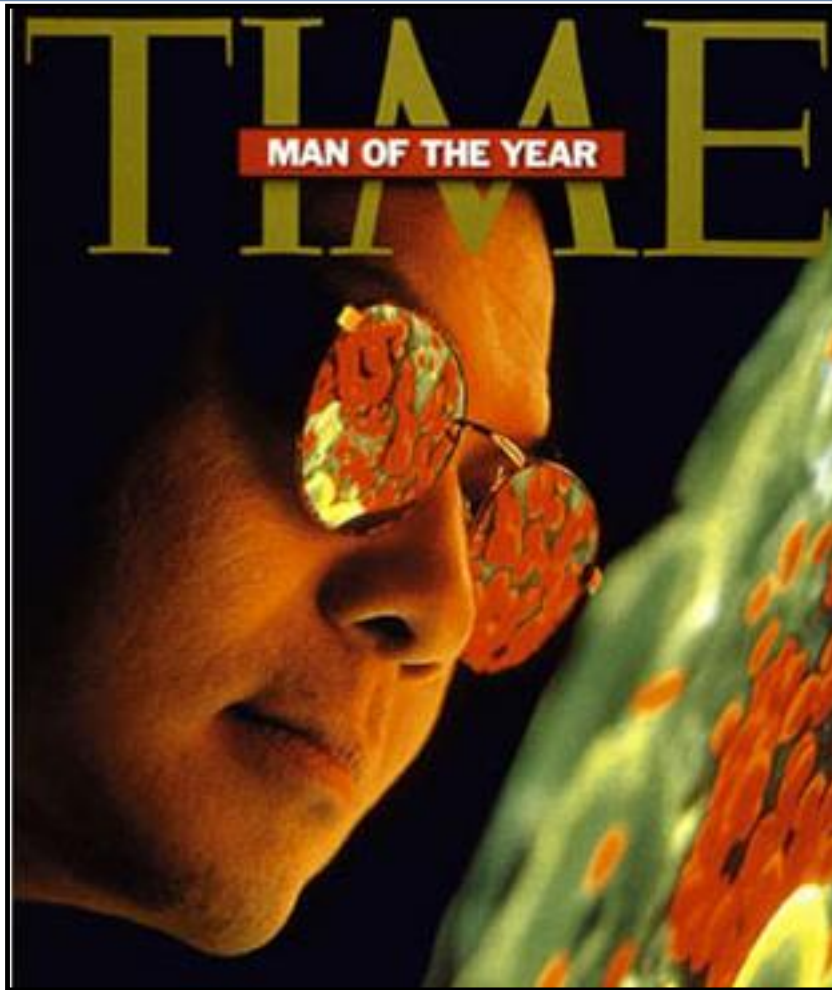
25 July 1986

OMS sceglie il nome Human
Immunodeficiency Virus (HIV)

20 March 1987

FDA approva AZT come primo
farmaco nei pazienti HIV

1995-1997



HO, SCIENCE 1995

- Terapia di combinazione (HAART)
- > 20 farmaci disponibili



Miglioramento della sopravvivenza

LA SITUAZIONE ATTUALE

Global summary of the AIDS epidemic | 2014

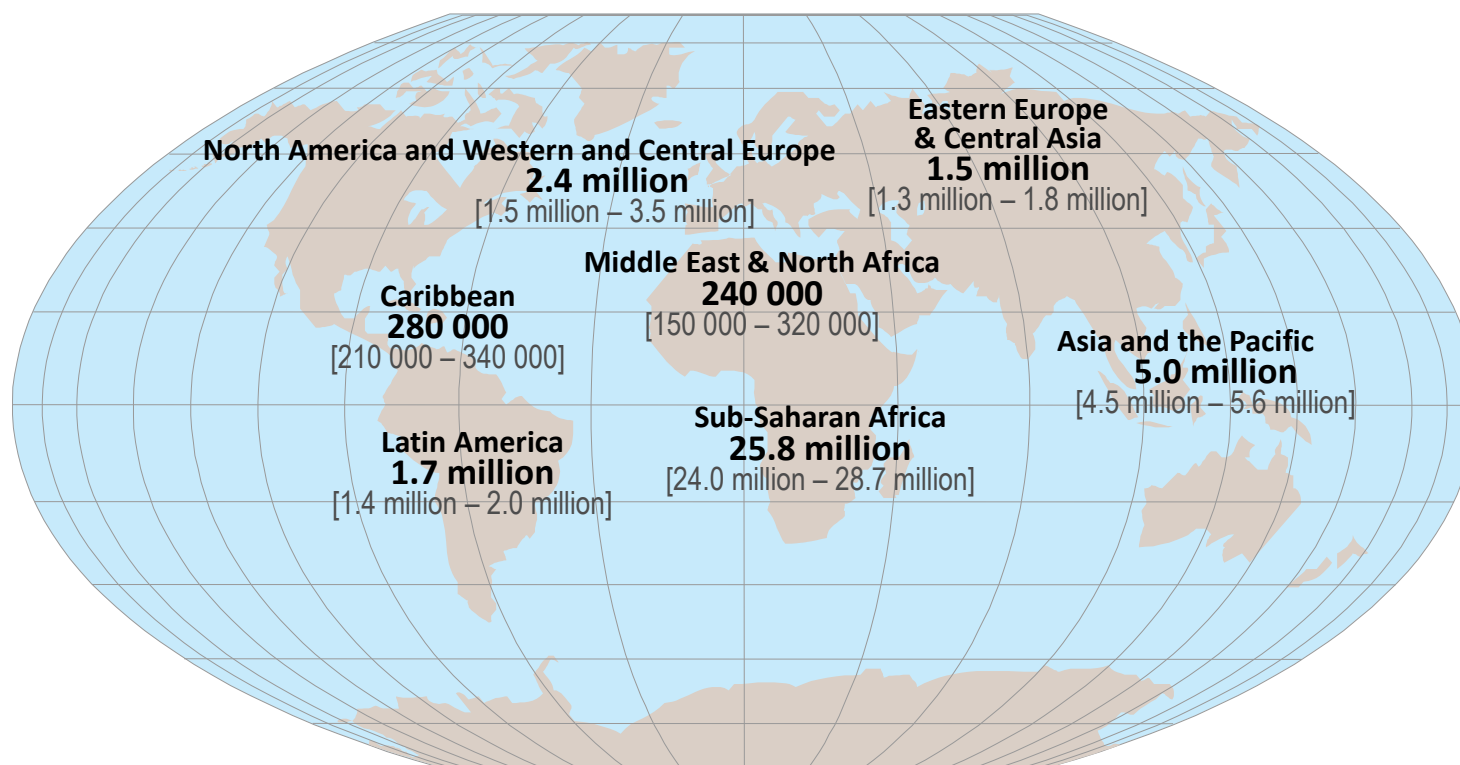
Number of people living with HIV in 2014	Total	36.9 million	[34.3 million – 41.4 million]
	Adults	34.3 million	[31.8 million – 38.5 million]
	Women	17.4 million	[16.1 million – 20.0 million]
	Children (<15 years)	2.6 million	[2.4 million – 2.8 million]

People newly infected with HIV in 2014	Total	2.0 million	[1.9 million – 2.2 million]
	Adults	1.8 million	[1.7 million – 2.0 million]
	Children (<15 years)	220 000	[190 000 – 260 000]

AIDS deaths in 2014	Total	1.2 million	[980 000 – 1 400 000]
	Adults	1.0 million	[890 000 – 1 100 000]
	Children (<15 years)	150 000	[140 000 – 160 000]

**Morti per Ebola:
11.312**

LA SITUAZIONE ATTUALE



Total: 36.9 million [34.3 million – 41.4 million]

HIV

- HIV è il virus responsabile della Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)
- HIV è un retrovirus capace di infettare i linfociti T CD4⁺
- Determina un abbattimento delle difese immunitarie e una maggiore suscettibilità ad “infezioni opportunistiche”
- L’infezione è cronica, attualmente non può essere eradicata con la terapia

Modalità di trasmissione

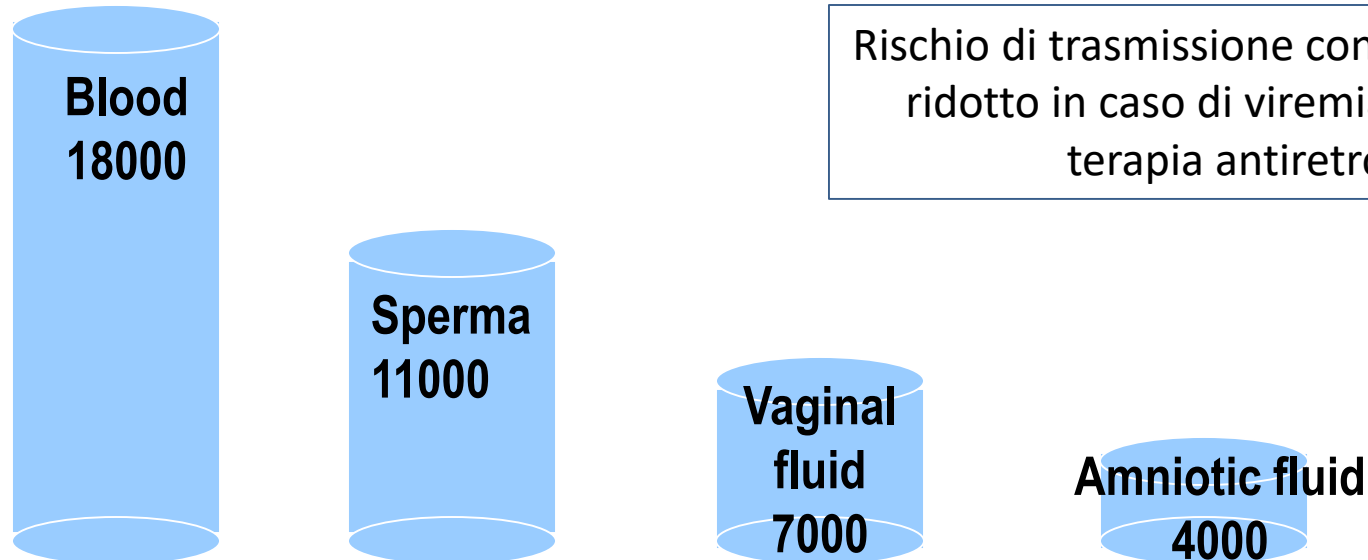
Sessuale

- rappporti omosessuali (per lo più tra maschi)
- rapporti eterosessuali

Parenterale

- trasfusioni di emoderivati
- lesioni accidentali con materiali infetti
- punture con siringhe infette (tossicodipendenti)

Trasmissione materno-fetale



Rischio di trasmissione con rapporti sessuali ridotto in caso di viremia soppressa da terapia antiretrovirale

Numero medio di virioni VIH in 1 ml di liquido organico

TRASMISSIONE (2)

NON SONO IN GRADO DI TRASMETTERE HIV:

Lacrime

Sudore

Saliva

Urina

Feci

Secrezioni nasali

Vomito

L'ACQUISIZIONE DEL VIRUS E' LEGATA AD ALCUNI FATTORI

Carica virale – quantità di virus contenuta nel liquido

Ripetute esposizioni

TRASMISSIONE

- Rapporto sessuale (0.1-1%)*



- Scambio di siringhe (1-5%)*

- Trasfusione di emoderivati (95%)*

- Trasmissione materno-fetale (13-50%)*

- Esposizione professionale¹ * 0,32% (22/6955) per esposizione percutanea e 0,03% (1/2910) per contatto con tessuto mucoso

* per singola esposizione

¹Eurosurveillance, Volume 4, Issue 3, 01 March 1999

Esposizione professionale e PPE

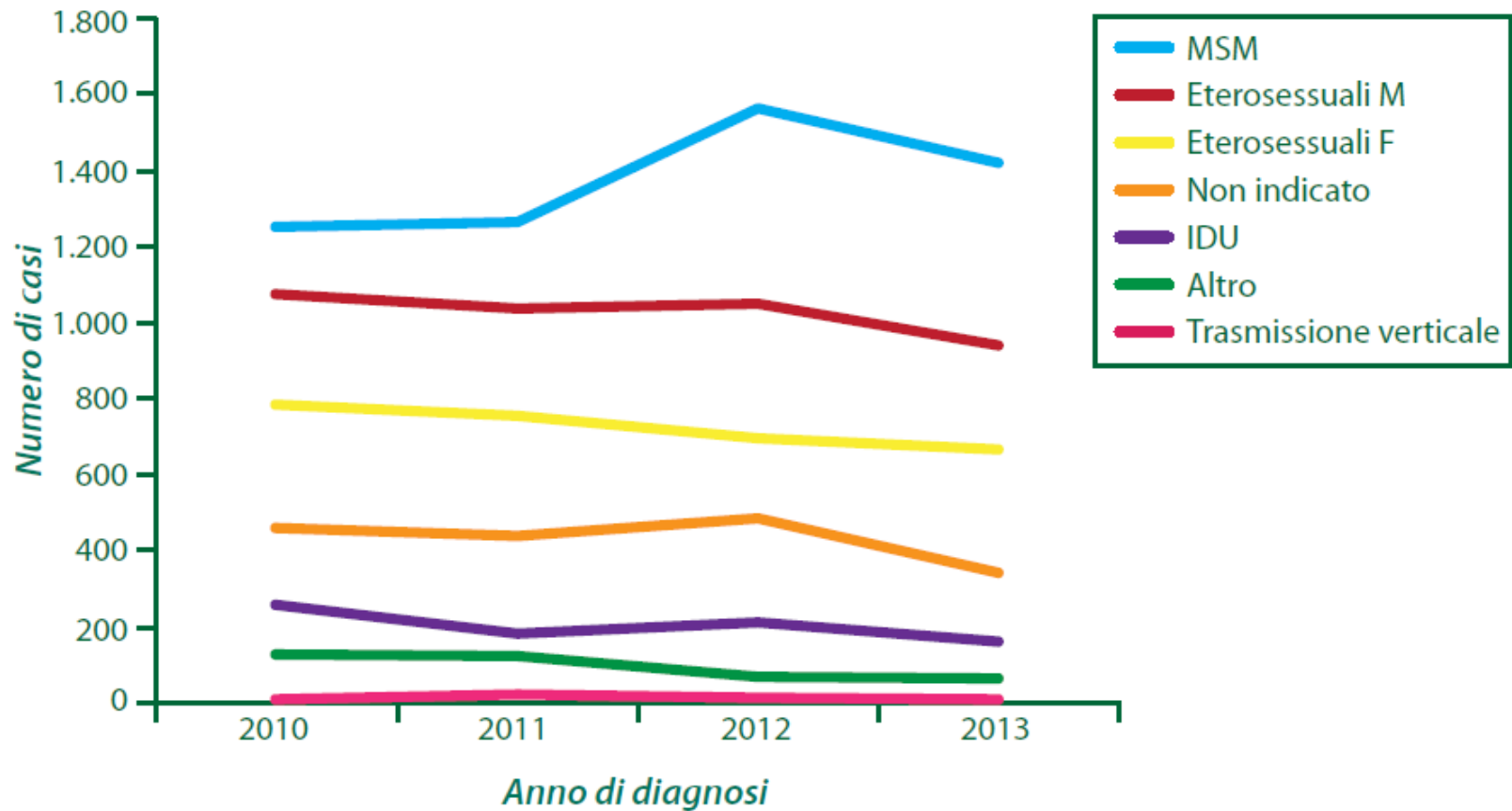
MODALITÀ DI ESPOSIZIONE	PAZIENTE FONTE	RISCHIO MEDIO (IC 95%) o MEDIANO (%; INTERVALLO) PER SINGOLA ESPOSIZIONE AD HIV ACCERTATO	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<i>Occupazionale</i>			
Puntura con ago usato in vena o arteria.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+ con viremia rilevabile; HIV non noto, in attesa del risultato; 	<ul style="list-style-type: none"> 0.25% (IC 95% 0.12-0.47) Il rischio può aumentare fino a 10 volte a seconda dell'inoculo e della contagiosità della fonte. 	[4,5,8,9,10] [10]
Lesione profonda con ago non usato in vena o arteria, o tagliente solido, visibilmente contaminati da sangue.	<ul style="list-style-type: none"> HIV negativo ma con storia o patologia in atto indicative di esposizione a rischio molto recente (p.es. epatite virale acuta, IST, endocardite del cuore destro); Che rifiuta di sottoporsi a test. 		
Contaminazione congiuntivale con sangue o liquor.	<ul style="list-style-type: none"> HIV+ con viremia rilevabile. 	<ul style="list-style-type: none"> 0.09% (IC 95% 0.006-0.50) 	[4,5,8]
Esposizione a materiale a elevata concentrazione virale con qualsiasi	<ul style="list-style-type: none"> Culture, sospensioni concentrate di HIV. 		[11-12]

Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1

Esposizione professionale e PPE

- Iniziare entro 48 h
- Test HIV al paziente fonte (previa firma del consenso)
- Eseguire al baseline (oltre a sierologia HIV), test per HBV, HCV, lue
- Controllo sierologico di controllo a 1 mese (ma non codificato in linea guida) e a 3 mesi
- La PPE va intrapresa con un regime di combinazione a tre farmaci e proseguita per 28 giorni

TRASMISSIONE



Numero di nuove diagnosi per modalità di infezione e anno di diagnosi

DIAGNOSI

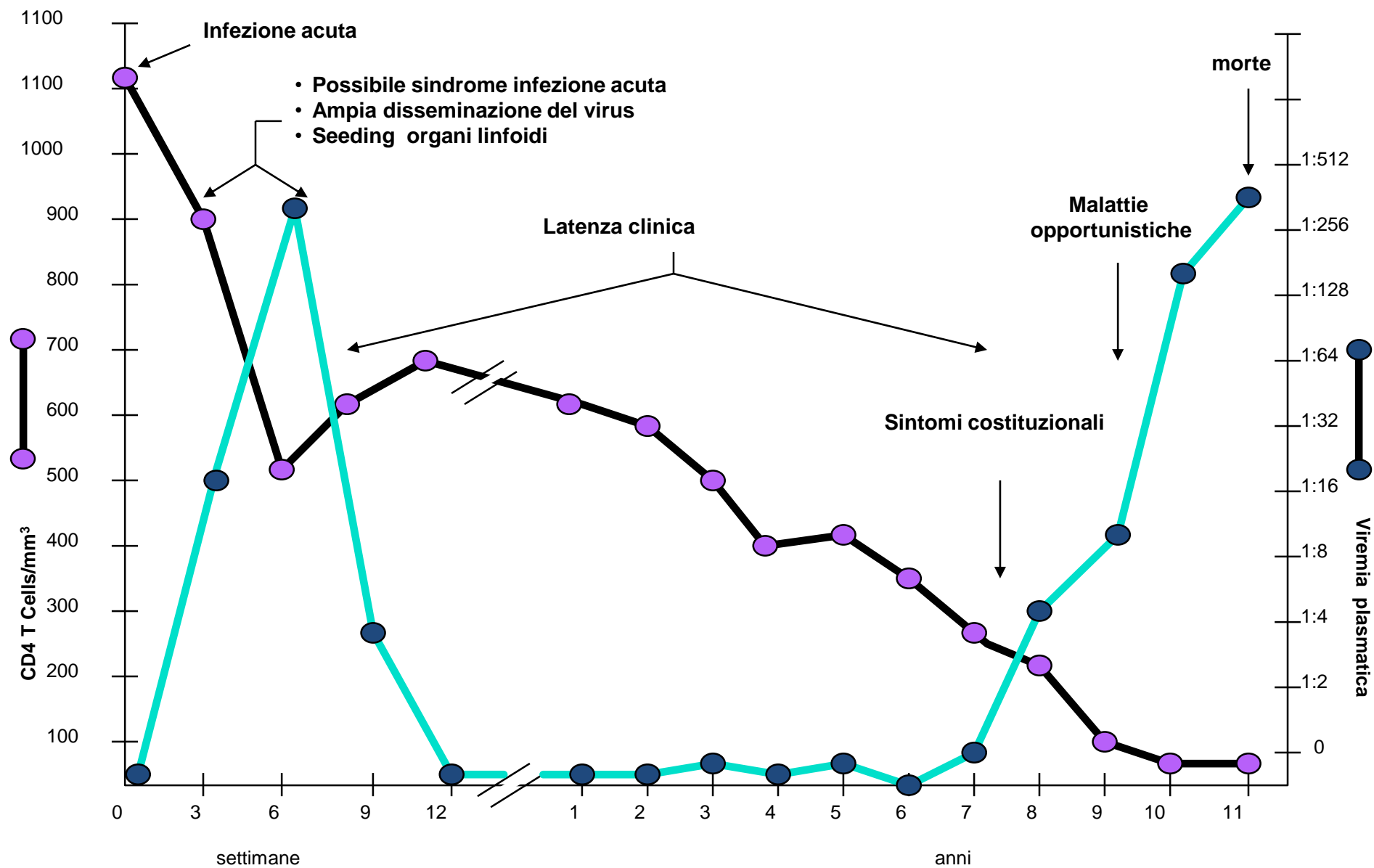
- **Anticorpi anti-HIV** dimostrabili con il test ELISA da 2 settimane a 6 mesi dopo il contagio (**media 1-3 mesi**)
- Antigene p24 dosabile nel siero già all' esordio clinic
- Test di 4 generazione – Ag p24 + anticorpi > finestra sierologica notevolmente ridotta (**pochi giorni**)
- Prima della sieroconversione: determinazione **dell' HIV-RNA plasmatico**
 - livelli elevati in corrispondenza dell' infezione acuta
 - decresce nell' arco di settimane in concomitanza con lo sviluppo di una risposta immunitaria

Diagnosi

Sierologia positiva (soprattutto in caso di donazione del sangue dove vengono usati test altamente sensibili ma poco specifici) va confermata tramite i test di conferma

- Altro test ELISA
- Western Blot
- HIV RNA

Storia naturale infezione da HIV in assenza di terapia



Anomalie immunitarie causate dal virus HIV

- Riduzione fino ad azzeramento dei linfociti CD4 con riduzione del rapporto CD4/CD8 (normalmente >1)
- Alterazione del numero e della funzione di altre cellule immunitarie
- Ipergammaglobulinemia per attivazione continua ma inefficace dei CD8

Sindrome dell'immunodeficienza acquisita (AIDS)

Malattia conclamata

- CD4 sotto il limite
- Patologie opportunistiche
 - Infezioni
 - polmonite da *Pneumocystis jirovecii*
 - Toxoplasmosi cerebrale
 - Infezioni fungine: candidosi esofagea, meningite criptococcica
 - Infezione da micobatteri atipici
 - Infezioni disseminate da CMV
 - Malattie neoplastiche
 - Sarcoma di Kaposi
 - Linfoma cerebrale
 - Altri linfomi
 - Tumori del collo dell'utero

Classificazione dell' infezione da HIV secondo CDC

Categorie secondo il numero dei CD4

- ➔ 1) $\geq 500/\text{mmc}$ ($\geq 29\%$)
- ➔ 2) 200-499/mmc (14-28%)
- ➔ 3) $< 200/\text{mmc}$ ($< 14\%$)

Classificazione dell' infezione da HIV secondo CDC

Categorie cliniche

- **A** infezione retrovirale acuta, infezione asintomatica o presenza di linfadenomegalia generalizzata
- **B** condizioni sintomatiche non incluse nella categoria A né in quella C
- **C** presenza di condizioni cliniche indicative di AIDS

AIDS (blue)

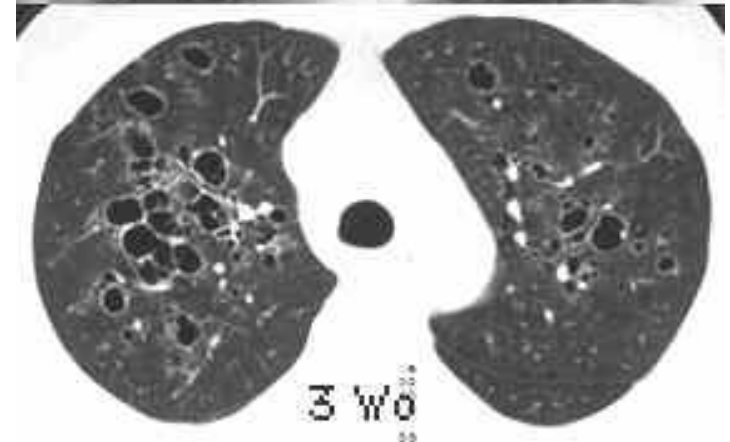
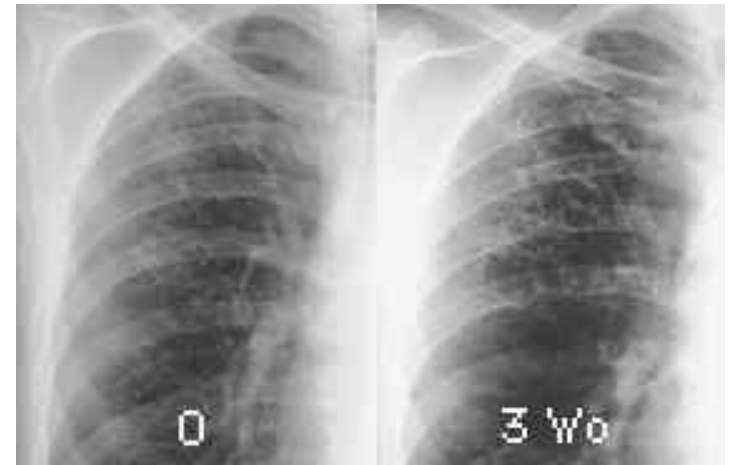
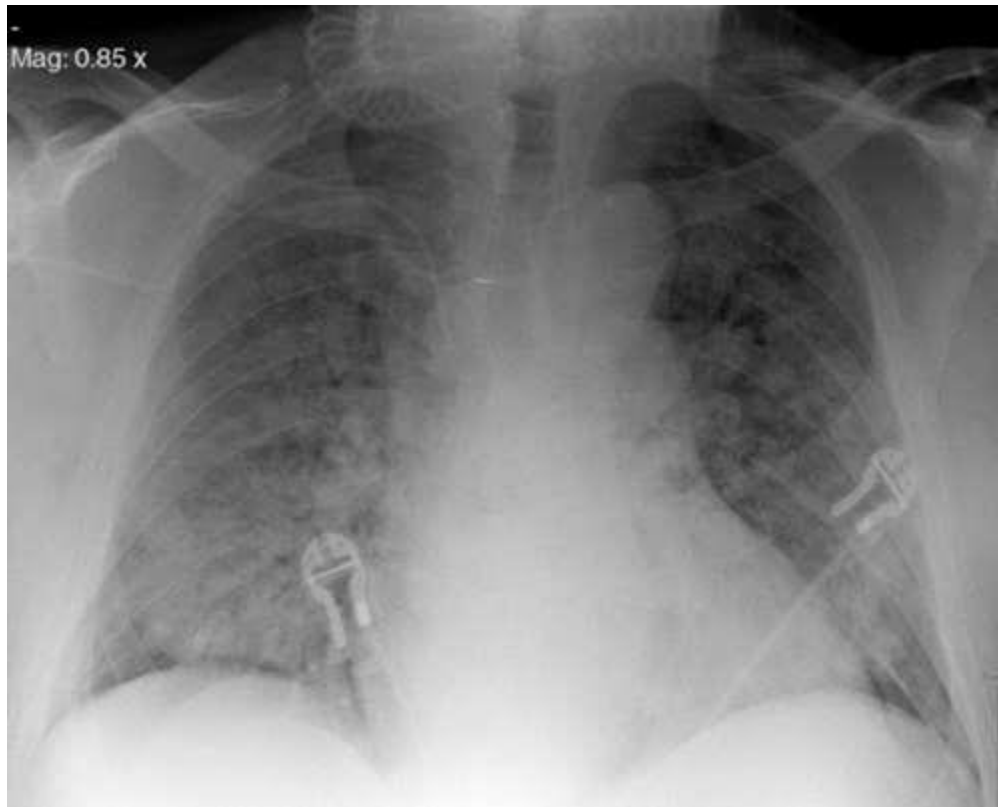
1993 CDC HIV Classification System in Adults: Summary Table

CD4 Categories	Clinical Categories		
	(A) Asymptomatic	(B) Symptomatic, Not A or C Conditions	(C) AIDS-Indicator Conditions
(1) ≥ 500 cells/mm ³	A1	B1	C1
(2) 200-499 cells/mm ³	A2	B2	C2
(3) < 200 cells/mm ³ or CD4% < 14	A3	B3	C3

HIV – Infezioni tipiche a seconda del numero dei CD4

CD4 > 500/mm³	Sindrome da infezione acuta da HIV Candidosi vaginale
CD4 of 200-500/mm³	Polmoniti batteriche Tubercolosi polmonare Candidosi orale Lucoplachia orale Herpes Zoster Sarcoma di Kaposi
CD4 < 200	Esofagite da Candida Toxoplasmosi cerebrale Criptococcosi Pneumocistosi
CD4 < 50	Malattia disseminata da Mycobacterium avium complex

Polmonite da *Pneumocystis jiroveci*



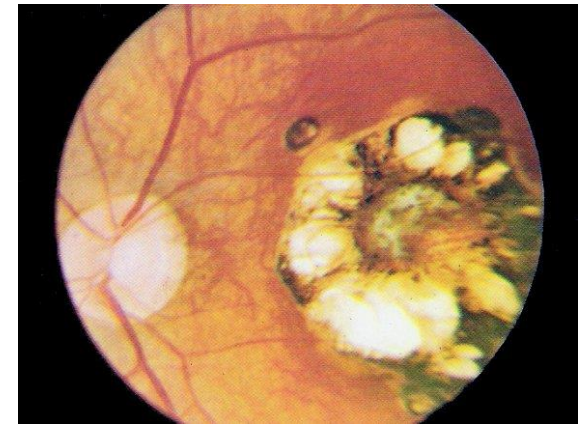
Candidosi esofagea

- Invasione della mucosa esofagea da parte di *Candida* spp.
- Sintomi: odinofagia, disfagia
- Diagnosi : Clinica, EGDS
- Diagnosi differenziale:
 - Herpes Simplex Virus
 - Cytomegalovirus
 - HIV aphthous ulcer



Toxoplasmosi

Toxoplasma gondii



Protozoo intracellulare

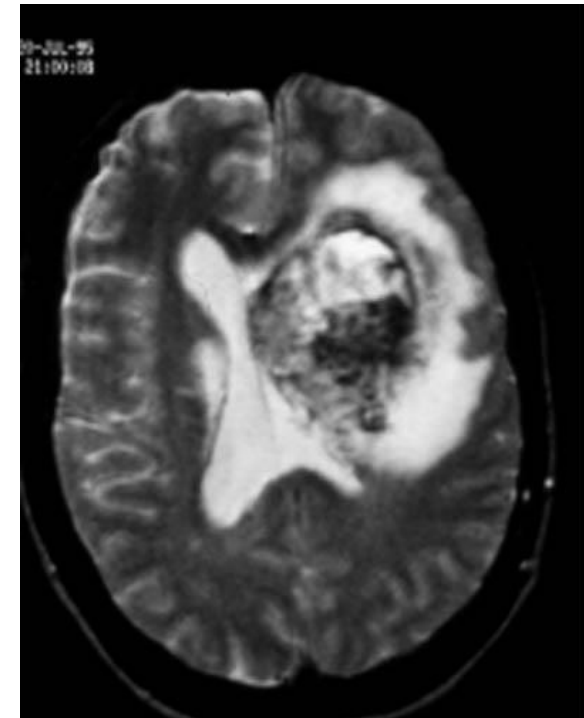
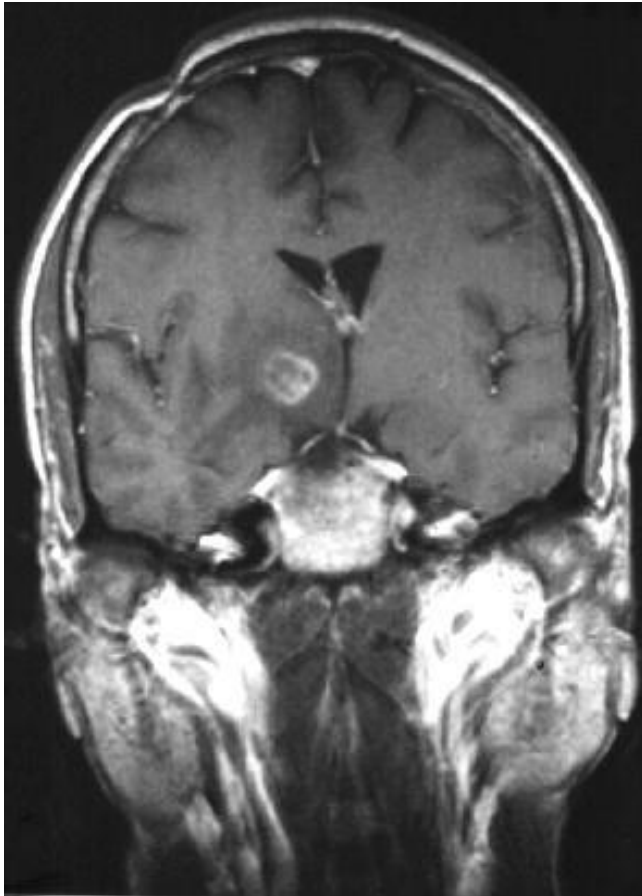
Il ciclo riproduttivo completo avviene nel gatto

Le manifestazioni patologiche in corso di HIV si riscontrano usualmente quando i valori di linfociti T CD4 $< 100/\text{mm}^3$

Lesioni cerebrali con captazione di mezzo di contrasto ad anello

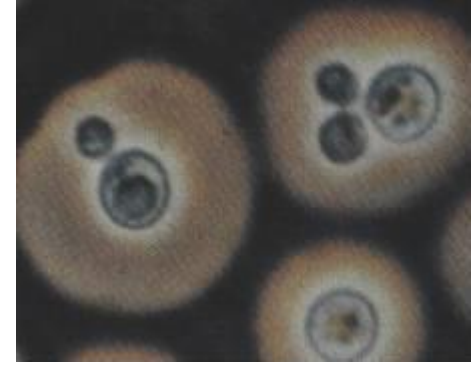
Meningite

Corioretinite



Cryptococcosi

Cryptococcus neoformans

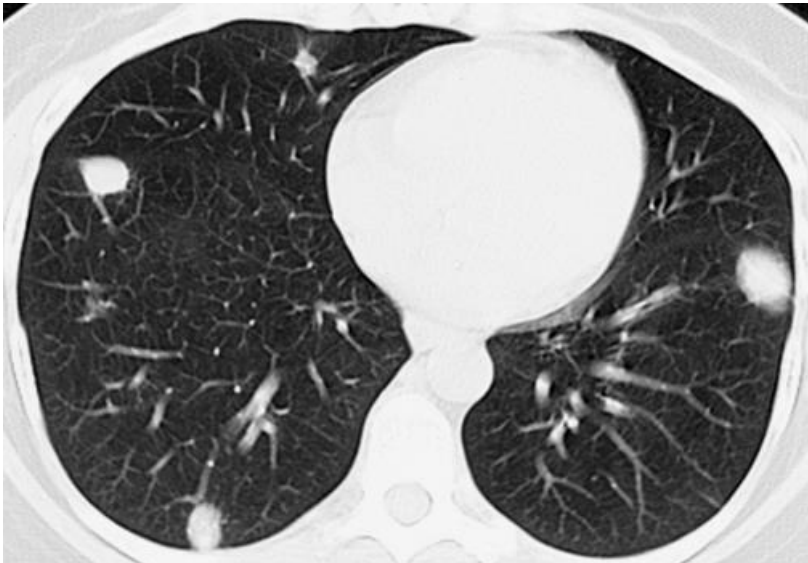


L'infezione si manifesta generalmente quando i livelli di linfociti T CD4 < 100/mm³

Meningoencefalite
Noduli polmonari / polmonite
Lesioni cutanee

Sintomi:

Alterazioni dello stato mentale
Calo del visus o dell'udito



Neoplasie associate all'infezione da HIV

- **Sarcoma di Kaposi**

- Origine endoteliale, associato all'infezione da Human Herpesvirus-8 (HHV-8) nel 90% dei casi
 - Lesioni cutanee rosso scuro , qualsiasi distretto può essere interessato
 - Convolgimento gastrointestinale : nausea, vomito, algie addominali, odinofagia, disfagia, ostruzione intestinale, diarrea
 - Coinvolgimento dell'apparato respiratorio: tosse, dispnea, dolore toracico

Diagnosi: Biopsia



Altre neoplasie associate all'infezione da HIV

- Linfoma primitivo del sistema nervoso centrale, spesso associato all'infezione da EBV
- Cancro della cervice uterina/ anale, associato ad infezione da HPV
- Non-AIDS defining malignancies:
 - Hodgkin's Lymphoma
 - Multiple myeloma
 - Leukemia
 - Lung Cancer
 - Basal Cell Carcinoma of the skin
 - Seminoma



PREVENZIONE: strategie

- **Trasmissione orizzontale:**
 - Comportamenti sessuali sicuri
 - Sangue ed emoderivati controllati
 - Trattamento delle altre MST
 - Siringhe monouso nei tossicodipendenti
 - Utilizzo di strumenti sterili: piercing, tatuaggi, ecc.
 - Test HIV
- **Trasmissione verticale:**
 - Trattamento gravide sieropositive/trattamento pre-gravidanza
 - Trattamento del bambino alla nascita
 - Allattamento artificiale / trattamento durante allattamento materno

TERAPIA: 1a (HA)ART

(Highly Active) Antiretroviral Therapy

- È sempre una terapia di associazione di più farmaci
- Terapia orale
- Massima e durevole soppressione della replicazione virale di HIV
- Ripristino e/o mantenimento della funzione immunologica
- Miglioramento della qualità di vita
- Riduzione di morbosità e mortalità HIV-correlate

ADERENZA/RETENTION IN CARE: maggior ostacolo al successo della ART

ASPETTATIVA DI VITA

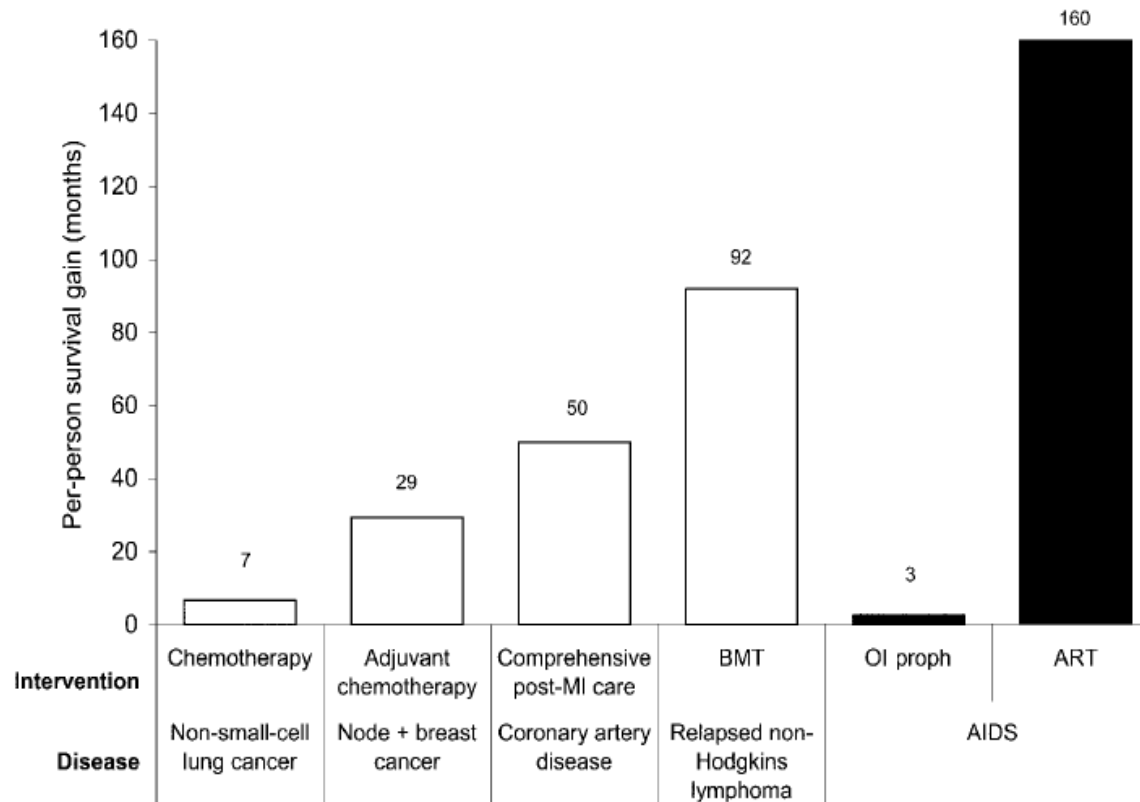


Figure 3. Per-person survival gains for patients with various interventions for chronic diseases in the United States [34–42]. Opportunistic infection prophylaxis (OI proph) confers a 3-month benefit (if no benefit to antiretroviral therapy [ART] in those eras is assumed). ART produces 160 months of per-person survival gain by the year 2003. BMT, bone marrow transplant; MI, myocardial infarction.

Le malattie sessualmente trasmesse (MST)

- 333 milioni di casi/aa (OMS)
- 85% delle infezioni in persone <25 anni di età
- In aumento progressivo per
 - maggiore tendenza ad avere partner sessuali multipli
 - Anticipazione dell'inizio dell'attività sessuale
 - Maggiore mobilità
 - Diffusione di metodi contraccettivi non di barriera

MST

- Sifilide
- Gonorrea
- Infezione da HSV (2)
- Infezione da HPV
- Infezione da *Chlamydia trachomatis* / *Mycoplasma urealitycum*

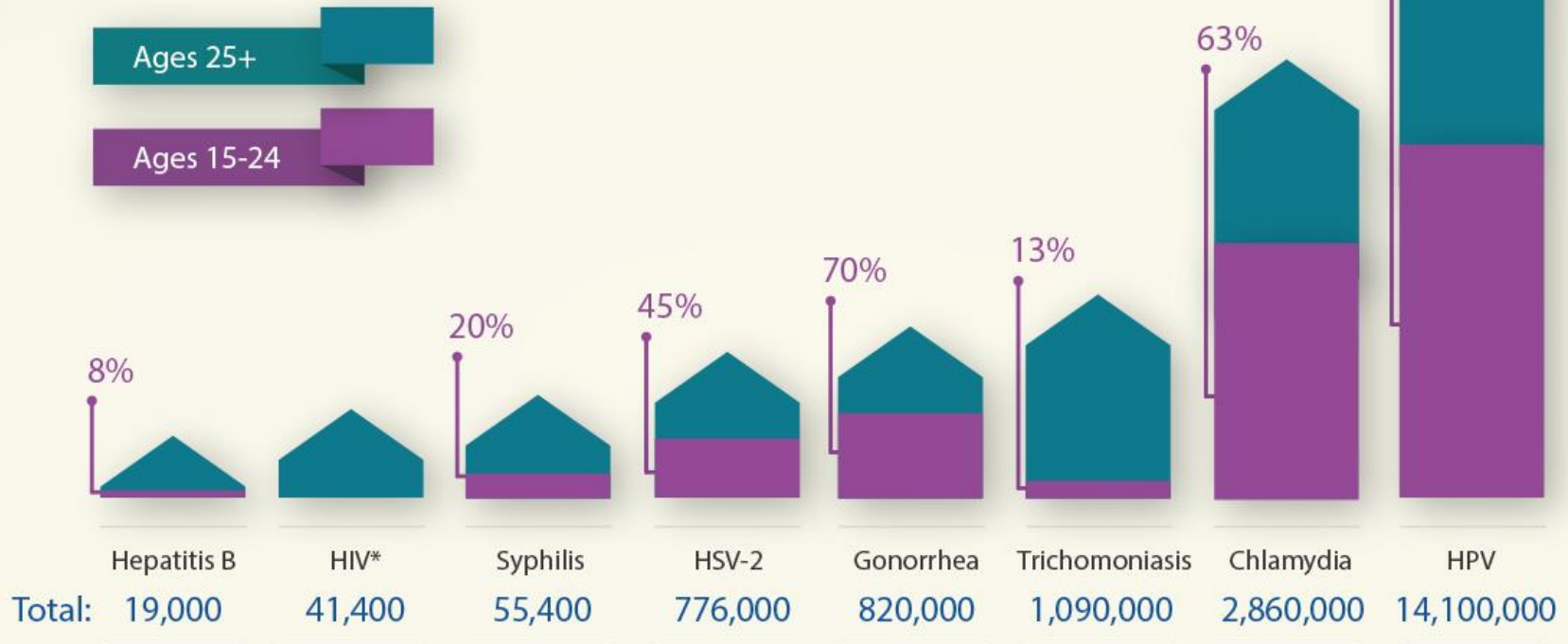
- HIV, HBV, HCV

Modalità di trasmissione:

- Sessuale
- Materno-fetale (transplacentare o canale del parto)
- Contatto diretto con lesioni in fase attiva
- Trasfusione di sangue ed emoderivati
- Accidentale (es. esposizione professionale)

Estimated number of new sexually transmitted infections

- United States, 2008



Young people (15-24) represent 50% of all new STIs

TOTAL: 19,738,800

*HIV incidence not calculated by age in this analysis

Bars are for illustration only; not to scale, due to wide range in numbers of infections

MST: SINTOMI E SEGNI

Le MST si possono manifestare a livello genitale con:

- prurito
- bruciore
- arrossamento
- piccole escrescenze
- vescicole
- ulcere
- anomale secrezioni genitali

INFEZIONE SESSUALMENTE TRASMESSA	INCUBAZIONE	SINTOMI		TRASMISSIONE	CONDOM
		UOMO	DONNA		
Sifilide	Da 15 giorni a 3 mesi	<p>Fase primaria: ulcera sulla cute/mucosa dei genitali, regione perianale/canale anale, cavo orale</p> <p>Fase secondaria: papule sulla cute, spesso anche alle palme delle mani e piante dei piedi</p>		Contatto della cute e delle mucose della regione genitale, ano-perianale e orale	Protezione insufficiente
Gonorrea	5-7 giorni	Secrezione dall'uretra con bruciore ad urinare	Spesso asintomatica, perdite vaginali	Rapporto sessuale non protetto (vaginale, anale, oro-genitale)	Protezione sufficiente
Herpes Simplex	2-14 giorni	Bruciore/dolore della mucosa genitale/perianale seguiti da vescicole/ulcere		Contatto con cute o mucose infette	Protezione insufficiente
Infezioni da Chlamydia trachomatis e Mycoplasmi	7-21 giorni	Secrezione dall'uretra con bruciore ad urinare	Spesso asintomatica, dolore alla minzione, perdite vaginali, perdite di sangue dopo il rapporto	Rapporto sessuale non protetto (vaginale, anale, oro-genitale)	Protezione sufficiente
Condilomi o verruche genitali (Infezione da HPV)	Da poche settimane ad anni	Escrescenze simili alle verruche sulla cute/mucosa della regione genitale, perianale e della bocca		Contatto della cute e delle mucose della regione genitale, ano-perianale e orale	Protezione insufficiente

HPV

- Virus trasmissibile per via sessuale e contatto diretto
- MST più frequente
- Problema di coppia
- → Infezione asintomatica (“Portatore sano”)
- → Condilomi
- → Rischio tumori collo dell’utero (nella donna secondo per frequenza solo al tumore della mammella), vagina, vulva, pene, ano, bocca
- Patologia prevenibile - screening e vaccinazione

● ● ● | HPV Infection – Clinical Manifestations

- Asymptomatic Infection
- Warts
- Cervical abnormalities (LGSIL, HGSIL, CIN)
- Cervical Cancer
 - >99% of cervical CAs have evidence of HPV



Warts



Cervical Cancer

Chlamydia trachomatis / Mycoplasma urealitycum

- Uretrite non gonococcica nel maschio
- Infezione asintomatica/cervicite nella donna
- Conseguenze lungo termine:
 - compromissione degli organi riproduttivi con sterilità
 - complicanze della gravidanza con aborto/ gravidanza extrauterina

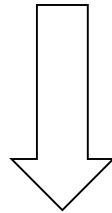
Sifilide

Malattia infettiva cronica trasmessa per via sessuale e causata da un batterio, il *Treponema pallidum*

Sifilide: Patogenesi

Ingresso dei *Treponemi* attraverso la **mucosa**,
anche intatta, o soluzioni di continuo della **cute**

Raggiungimento del sistema linfatico e quindi
del torrente ematico



**Disseminazione sistemica con potenziale
invasione di qualsiasi organo/tessuto**

La storia naturale della sifilide è abitualmente suddivisa in 4 fasi:

- 1. LUE PRIMARIA**
- 2. LUE SECONDARIA**
- 3. LUE LATENTE (PRECOCE e TRADIVA)**
- 4. LUE TERZIARIA**

Sifilide primaria

INCUBAZIONE: 3 settimane (3-90 gg) dal contagio

SIFILOMA PRIMARIO: in corrispondenza del punto di penetrazione dei Treponemi (es. genitali esterni, labbra, areole mammarie, perineo, cervice, canale anale)

ulcera non dolorosa rivestita di scarso essudato sieroso
al cui interno si possono individuare i Treponemi

-lesioni singole o multiple (soprattutto se HIV positivi)

-adenopatia satellite

-tende a risolversi spontaneamente in 3-6 settimane;
nei pazienti HIV positivi può persistere più a lungo



Sifilide Primaria

Sifilide secondaria o disseminata

Dopo 2-12 settimane (media di 6 settimane) dal contagio (talora è ancora presente il sifiloma primario)

Fase SISTEMICA della malattia (Treponemi dal torrente ematico si distribuiscono potenzialmente a tutti gli organi e tessuti)

lesioni cutanee al cui interno si trovano i Treponemi

perdurano **da pochi gg a 8 settimane**

Si associano sintomi sistemici







Sifilide Secondaria : alopecia



© Elsevier 2004. Infectious Diseases 2e - www.idreference.com

Siflide latente

Fase in cui **NON** vi sono manifestazioni cliniche di malattia ma i **test sierologici risultano positivi**

Si distinguono:

- A) Lue latente precoce (primi 4 anni dal contagio): sono possibili recidive di lue secondaria
- B) Lue latente tardiva (dopo i primi 4 anni dal contagio): improbabili recidive di lue secondaria

Sifilide terziaria

forma lentamente progressiva che interessa circa **1/3 dei pazienti** affetti da lue e **NON TRATTATI**, manifestandosi dopo anni dal contagio:

neurolue

lue cardiovascolare

gomme luetiche (lue terziaria benigna): lesioni granulomatose a carico di ossa, mucose, cute, fegato.

Sifilide congenita

La trasmissione materno-fetale può avvenire in qualsiasi fase della malattia la madre si trovi, purchè non trattata o inadeguatamente trattata.

Lo sviluppo placentare permette il passaggio di *T.pallidum* in genere solo dopo la 16^a settimana di gestazione

Se contagio:

- 25%: morte in utero
- 25-30%: morte dopo la nascita
- 50%: sopravvivono ma manifestano segni di infezione nel 40-50%

Congenital Syphilis

- Congenital syphilis usually occurs following vertical transmission of *T. pallidum* from the infected mother to the fetus in utero, but neonates may also be infected during passage through the infected birth canal at delivery.





Congenital Syphilis



- 50-80% of exposed neonates.

La prevenzione delle MST

- Informazione (abolire il silenzio, la stigmatizzazione e la vergogna)
- Creare servizi “user friendly”
- Promuovere i test diagnostici, anche point of care
- Coinvolgere i giovani nella prevenzione
- Trattare i partner

Metodi di prevenzione delle MST (1)

METODI DI BARRIERA

METODO	MECCANISMO D'AZIONE	PROVE D'EFFICACIA
Preservativo maschile Preservativo femminile Diga dentale	Proteggono dal contatto diretto con le mucose genitali e orali, con lo sperma e le secrezioni vaginali	Efficace in vitro e in vivo quale barriera a HSV, HIV e CMV e agenti batterici. Efficacia fortemente dipendente dalle modalità d'uso per tutti e tre i dispositivi.
Spermicidi	Inattivazione chimica dell'agente infettivo	Uso non vaginale non studiato. Inattivano gonococco, <i>T. pallidum.</i> , HSV, <i>T. vaginalis</i> in vivo, e HIV-1 in vitro. No studi su <i>C. trachomatis</i> .
Diaframma	Protezione meccanica della cervice uterina	Pochi studi. Diminuisce il rischio solo di infezioni cervicali (<i>N. gonorrhoeae</i> e <i>C. trachomatis</i>)

MST E INFEZIONE DA HIV

- La presenza di un'infezione genitale aumenta la probabilità di contagiarsi con il virus HIV
- Secondo i dati del Sistema di Sorveglianza Nazionale, il 9,5% dei soggetti con MST in Italia è anche HIV-positivo.