

Gestione dell'infezione da HIV-1 in età pediatrica

Caterina Bonaccini¹, Paola Piccini¹, Daniele Serranti¹, Paola Gervaso¹, Luisa Galli¹

Abstract

Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) and implementation of preventive strategies during pregnancy have resulted in a dramatic reduction of the mortality rate in HIV-1 infected children by over 80-90% and in a decrease in the risk of mother-to-child transmission (MCTC) of HIV-1 to approximately 1-2%. However the MCTC remains the main source of HIV-1 infection within the paediatric population. The risk of disease progression is inversely correlated with the age of the child, with the youngest children at greatest risk of rapid disease progression, but in the first year of life it is not possible to identify infants at greatest risk; therefore, according to all the international guidelines, it is necessary to start antiretroviral therapy in all infants < 12 months of age.

This article provides a summary of the clinical features of the infection and of the methods for diagnosis. Furthermore it offers an overview of antiretroviral therapy in HIV-1 infected children, including a description of the main classes of antiretroviral drugs, the most common side effects and some issues concerning the disclosure of diagnosis. The objectives of this study are to make a set of practical suggestions to paediatricians for the optimum management of the infection and the antiretroviral therapy.

Keywords: HAART; Mother-to-child transmission; AIDS; Paediatric HIV-1 infection
Management of HIV-1 infection in the paediatric age
CMI 2011; 5(4): 123-133

¹ Dipartimento di Scienze per la Salute della Donna e del Bambino, Università di Firenze

EPIDEMIOLOGIA

In Italia i dati relativi alle notifiche di sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) e alle nuove diagnosi di infezione da *Human Immunodeficiency Virus type 1* (HIV-1) sono raccolti dal Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità. Per l'anno 2009 i dati riportati mostrano un'incidenza di nuovi casi di infezione da HIV-1 pari a 4,6/100.000 per i residenti italiani e 22,5/100.000 per i residenti stranieri, con una maggiore incidenza nel centro-nord del Paese rispetto al sud e alle isole. I casi di AIDS conclamato dal 1982 al 2010 sono stati 63.000, di cui circa 40.000 deceduti [1].

Per quanto riguarda i dati italiani relativi all'infezione da HIV-1 in età pediatrica, fino

al 2010 al Registro Italiano per l'Infezione da HIV sono stati segnalati 9.649 bambini nati da madre HIV-1 positiva, di cui 1.535 infetti e 7.417 non infetti; tra i bambini infetti sono stati registrati 436 decessi, di cui 407 si sono realizzati prima del 1994, 22 tra il 1995 e il 2000, 5 tra il 2001 e il 2005 e solo 2 tra il 2006 e il 2010; questo dato conferma il declino del numero dei decessi evidenziato a livello mondiale nel *Global Report* 2010 in seguito all'introduzione della *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) [2].

TRASMISSIONE DELL'INFEZIONE

In età pediatrica la modalità più frequente di infezione è la trasmissione verticale del virus da madre a figlio. L'infezione può essere

Corresponding author
Dott.ssa Luisa Galli
luisa.galli@unifi.it

Fattori materni	<ul style="list-style-type: none"> • Elevata carica virale materna • Conta dei linfociti CD4⁺ • Malnutrizione • Deficit di vitamina A • Abitudine al fumo e consumo di droghe • Deterioramento delle condizioni cliniche materne • Deficit della risposta anticorpale verso il virus
Fattori ostetrici	<ul style="list-style-type: none"> • Parto vaginale • Parto prematuro (< 32° settimana) • Deterioramento della placenta • Rottura prematura delle membrane

Tabella I. Fattori di rischio materni e ostetrici per la trasmissione materno-fetale dell'infezione da HIV-1 [4]

acquisita durante la gravidanza, durante il parto o con l'allattamento; il parto è considerato il momento a maggior rischio [3] e alcune condizioni concorrono all'aumento di tale rischio (Tabella I) [4].

L'esecuzione di un parto cesareo d'elezione permette di ridurre la possibilità di trasmissione di circa il 50% [5]; tuttavia il suo vantaggio ancora non è chiaro nelle donne con carica virale indosabile [6].

Il rischio di trasmissione mediante allattamento è più elevato nei primi 9 mesi dopo il parto ed è correlato ai livelli di HIV-1 RNA nel plasma e nel latte materno e alla durata dell'allattamento [7]; pertanto in Italia, come in tutti i Paesi industrializzati, l'allattamento materno è fortemente sconsigliato alle donne con infezione da HIV-1.

Il più importante intervento preventivo è comunque rappresentato dall'impiego della terapia antiretrovirale, somministrata alla madre in gravidanza e durante il parto e al bambino nelle prime 6 settimane di vita. Senza alcun trattamento il rischio di trasmissione durante la gravidanza e il parto è stimato intorno al 15-30%, con un rischio aggiuntivo del 10-20% in caso di allattamento materno [8,9].

L'impiego di interventi preventivi combinati quali parto cesareo d'elezione, allattamento artificiale e terapia antiretrovirale ha permesso di ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione all'1-2% [10].

PATOGENESI

Il bersaglio principale del virus è rappresentato dal linfocita *T-helper* o linfocita T CD4⁺, che svolge un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria specifica. Il virus, attraverso effetti citopatici diretti e indiretti, determina una riduzione numerica e un'alterazione funzionale dei linfociti T CD4⁺, impedendo, nella fase avanzata

dell'infezione, l'organizzazione di un'efficace risposta immunitaria verso agenti infettivi e cellule tumorali, con conseguente rischio di sviluppo di gravi infezioni opportunistiche e neoplasie [11-13].

Nel corso dell'infezione da HIV-1 si verificano alterazioni numeriche e funzionali anche dei linfociti T CD8⁺; il progressivo declino del numero dei linfociti T CD8⁺ è associato a una prognosi sfavorevole [14].

PRESENTAZIONE CLINICA IN ETÀ PEDIATRICA

Prima dell'avvento della terapia antiretrovirale, l'infezione da HIV-1 contratta in epoca perinatale presentava generalmente un decorso più rapido e grave di quello dell'adulto o del bambino contagiato successivamente per via trasfusionale [15]. I primi sintomi esordivano, in genere, all'età di 5 mesi [16] e, solo eccezionalmente, alcuni bambini (3% circa) raggiungevano età elevate senza manifestare alterazioni immunologiche e manifestazioni cliniche; tali bambini venivano designati come *long term non progressors*. Nel 40% dei casi l'AIDS compariva all'età di 2 anni e solo il 5% di tutti i bambini con infezione da HIV-1 sopravviveva fino all'età di 8 anni.

L'introduzione della terapia HAART ha determinato una riduzione della mortalità e un miglioramento dei parametri virologici, immunologici e clinici, con conseguente miglioramento della qualità e dell'aspettativa di vita [17].

Per quanto riguarda la presentazione clinica dell'infezione, è stata adottata a livello internazionale la classificazione dei *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) che prevede la suddivisione in tre categorie immunologiche, secondo il grado di immunodeficienza espresso dalla conta dei linfociti T CD4⁺, e quattro categorie cliniche (N, A, B, C) in ordine crescente di gravità, in base a segni e sintomi correlati all'infezione da HIV-1 [18]. Nella Tabella II sono riportate le quattro categorie N, A, B e C, ritenute di maggiore interesse per il clinico.

In generale possiamo distinguere le manifestazioni cliniche associate all'infezione da HIV-1 in:

- **infezioni:** in seguito al deficit della risposta immunitaria umorale, nel 20% dei casi di AIDS in età pediatrica si riscontrano infezioni batteriche ricorrenti, causate soprattutto da batteri capsulati come

Streptococcus pneumoniae e *Salmonella* spp e in minor misura da altri agenti patogeni quali *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Haemophilus influenzae*. Le forme più gravi sono rappresentate più frequentemente da batteriemie, sepsi e polmoniti batteriche, mentre più rare risultano essere meningiti, ascessi profondi, infezioni gravi delle vie urinarie e infezioni ossee/articolari. Tra le infezioni virali, le più frequenti sono quelle causate dal gruppo degli *Herpes Virus*: si può osservare gengivostomatite ricorrente da *Herpes Simplex Virus* (HSV), l'infezione primaria da Virus della Varicella-Zoster (VZV) e l'infezione da *Cytomegalovirus* (CMV). Nei bambini con depressione severa della conta dei linfociti T CD4⁺ si osservano anche infezioni opportunistiche, tra le quali la più frequente è la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP), che ha un picco di incidenza tra i 3 e 6 mesi di età e in assenza di terapia è gravata da un'altissima mortalità. Frequenti sono inoltre le infezioni da micobatteri non tubercolari, soprattutto da *Mycobacterium avium intracellulare* (MAC), che può causare infezioni disseminate in bambini gravemente immunodepressi. Tra le infezioni micotiche la più comune è la candidosi orale, che nei bambini con deplezione grave dei linfociti T CD4⁺ può progredire fino a interessare l'esofago, presentandosi con disfagia, febbre, vomito e anoressia. Altre infezioni opportunistiche con elevata morbilità sono quelle parassitarie come la criptosporidiosi e la microsporidiosi [19];

- **sistema nervoso centrale:** le manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale (SNC) sono rappresentate dall'encefalopatia e dal linfoma. A carico del SNC si possono poi osservare infezioni opportunistiche quali la toxoplasmosi cerebrale, l'encefalite da CMV, la leucoencefalopatia multifocale progressiva dal virus JC (*John Cunningham Virus*), la meningite da *Criptococco* o *Coccidioides* [20,21];
- **apparato respiratorio:** una manifestazione tipica dei bambini con infezione da HIV-1 è la polmonite interstiziale linfoide (LIP), unica manifestazione che fa parte della categoria B ma che fa porre diagnosi di AIDS. Si tratta di un processo cronico di iperplasia linfatica nodulare dell'epitelio bronchiale e bronchiolare, con esordio insidioso con tosse, tachipnea, ipossiemia lieve con normali reperti auscultatori o rantoli minimi [22,23];

N Nessun segno correlabile all'infezione da HIV-1

A Sintomatologia lieve

- Linfadenopatia generalizzata
- Epatomegalia
- Splenomegalia
- Parotite
- Dermatite
- Infezioni respiratorie, otiti, sinusiti ricorrenti

B Sintomatologia moderata

- Anemia, neutropenia, piastrinopenia
- Infezione batterica grave
- Candidosi orale persistente
- Cardiomiopatia
- Nefropatia
- Epatite
- Diarrea ricorrente o cronica
- Febbre persistente per oltre un mese
- Polmonite interstiziale linfoide
- Leiomiomasarcoma
- Stomatite erpetica ricorrente (> 2 volte/anno)
- *Herpes Zoster* (> 2 volte/anno o che coinvolge più di un dermatomero)
- Varicella disseminata
- Polmonite, bronchite, esofagite da HSV nel primo mese di vita
- Infezione da CMV esordita nel primo mese di vita
- Toxoplasmosi esordita nel primo mese di vita

C Sintomatologia severa (AIDS)

- Encefalopatia HIV-correlata
- Leucoencefalopatia multifocale progressiva
- Infezione da HSV mucocutanea polmonare o persistente
- Malattia da CMV nel primo mese di vita con sede diversa da fegato, milza e linfonodi
- Infezioni batteriche gravi (sepsi, meningiti, polmoniti, ascessi, osteomieliti) > 2 in 2 anni
- Sepsi da *Salmonella* spp non tifoide ricorrente
- Infezione disseminata o extrapolmonare da micobatteri
- Candidosi esofagea o polmonare
- Criptococcosi extrapolmonare
- Coccidioidomicosi extrapolmonare
- Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*
- Toxoplasmosi cerebrale dopo il primo mese di vita
- Criptosporidiosi o isosporiasi persistente dopo il primo mese di vita
- Linfoma cerebrale primitivo
- Linfoma di Burkitt o immunoblastico o a grandi cellule T
- Sarcoma di Kaposi
- *Wasting syndrome*

- **sistema cardiovascolare:** sono comuni l'ipertrofia ventricolare sinistra e la cardiomiopatia dilatativa [24,25];
- **apparato gastroenterico:** l'interessamento del tratto gastrointestinale è comune e i patogeni più spesso responsabili sono *Salmonella* spp, *Campylobacter*, MAC, *Giardia*, *Rotavirus*, HSV e CMV. A carico del tratto gastroenterico è possibile osservare l'enteropatia da AIDS definita come una sindrome da malassorbimento con atrofia villosa non associata a un patogeno specifico. Comune è inoltre la diarrea cronica [26];

Tabella II.

Classificazione clinica dell'infezione da HIV-1 in età pediatrica [18]

- **apparato urinario:** la nefropatia si verifica soprattutto nei bambini più grandi ed è dovuta sia a un effetto diretto dell'HIV-1 sulle cellule epiteliali renali, sia ai farmaci nefrotossici. La manifestazione più comune è la sindrome nefrosica [27];
- **cute:** segni non specifici ma precoci di infezioni da HIV-1 sono la dermatite seborroica e l'eczema. Sono inoltre tipiche le infezioni ricorrenti da HSV, mollusco contagioso, VZV, Candida e verruche piatte e ano-genitali [28,29];
- **sistema ematopoietico:** comuni sono l'anemia, la neutropenia e la trombocitopenia. Le neoplasie a carico del sistema ematopoietico si riscontrano unicamente nel 2% dei casi di AIDS e sono soprattutto linfomi non-Hodgkin, linfomi del SNC e leiomiiosarcomi. Estremamente raro nel bambino è il sarcoma di Kaposi [30].

DIAGNOSI

Nell'adulto l'analisi sierologica per la ricerca di anticorpi anti-HIV-1 è altamente specifica e risulta sufficiente per porre diagnosi di infezione da HIV-1. È possibile evidenziare la presenza di anticorpi specifici diretti contro i tre principali gruppi di proteine sintetizzate dal virus: quelle dell'*envelope* (gp160 e le due subunità gp120 e gp41), quelle del *core* (p24, p18 e p55) e le proteine con attività regolatrice (RT e p66). Le metodiche utilizzate sono il test immunoenzimatico ELISA e il *Western Blot* (WB). Nel bambino i test sierologici sono considerati strumenti attendibili di diagnosi solo se eseguiti oltre 18 mesi di vita, in quanto nel lattante di età inferiore a 18 mesi si riscontrano ancora anticorpi di origine materna [31,32].

Per effettuare la diagnosi precoce nel bambino è necessario pertanto ricorrere alla ricerca del genoma virale in DNA o RNA; entrambi i test sono dotati di elevata sensibilità, tuttavia i livelli di HIV-1 RNA possono diventare indosabili in corso di terapia antiretrovirale nelle prime sei settimane di vita, al contrario dei livelli di HIV-1 DNA, che permangono elevati [33].

La ricerca del genoma virale tramite PCR deve essere condotta a 14-21 giorni, a 1-2 mesi e a 4-6 mesi di vita; due risultati positivi ottenuti su due diversi campioni di sangue sono indicativi di infezione, mentre in bambini non allattati al seno il riscontro di due test negativi eseguiti su campioni prelevati

a 1 mese e a 4 mesi di vita sono sufficienti per escludere l'infezione.

L'infezione può essere diagnosticata nelle prime 48 ore di vita nel 30-40% dei bambini infetti [34].

FOLLOW-UP

I pazienti devono essere attentamente seguiti al fine di valutare l'andamento dell'infezione, la risposta alla terapia, l'insorgenza di eventuali complicanze e reazioni avverse legate ai farmaci. I parametri clinici e laboratoristici fondamentali da valutare sono i seguenti:

- conta dei linfociti T CD4⁺; da determinare al momento della diagnosi e successivamente ogni 6 mesi. La percentuale di linfociti T CD4⁺ è il parametro immunologico più significativo in età pediatrica per valutare l'andamento dell'infezione;
- carica virale; la determinazione quantitativa dell'HIV-1 RNA, espressa in copie/ml, è richiesta prima dell'inizio e in corso di trattamento per valutare un eventuale fallimento virologico della terapia;
- esami di laboratorio di routine: emocromo, profilo lipidico, profilo glucidico mediante glicemia, insulinemia e indice HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), funzionalità renale ed epatica.
- esame obiettivo con valutazione di peso, altezza, circonferenza cranica, sviluppo psicomotorio [35].

TERAPIA

Gli interventi terapeutici possibili in un bambino con infezione da HIV-1 sono tesi a limitare la replicazione virale, permettere un recupero numerico e funzionale dei linfociti T CD4⁺ e a trattare le manifestazioni secondarie e le complicanze dell'infezione.

L'introduzione del 1996 della HAART, caratterizzata dall'associazione di almeno tre farmaci antiretrovirali, ha cambiato radicalmente la qualità di vita nei soggetti infetti; tale terapia non è in grado di eradicare il virus e di guarire il paziente, ma riesce a modificare il decorso della malattia, trasformandola in un processo cronico [16,36].

Nel bambino la più rapida progressione dell'infezione giustifica un atteggiamento più tempestivo rispetto all'adulto [37] e molti studi in Europa, Stati Uniti e Sudafrica dimostrano che l'inizio della HAART prima

di 6 mesi di età riduce la carica virale, mantiene stabile la condizione immunologica e riduce la mortalità del 76% [37-40]. Sulla base di queste importanti prove scientifiche, le linee guida internazionali raccomandano sempre l'inizio della terapia antiretrovirale nel primo anno di vita, indipendentemente dai parametri clinici, virologici e immunologici [32-34].

Per bambini e adolescenti di età superiore a 12 mesi i criteri di inizio della terapia non si basano su studi clinici randomizzati, in quanto questi non sono disponibili, ma sull'analisi di studi di coorte e dello studio SMART dei pazienti adulti [41].

L'inizio della terapia è raccomandato in tutti i bambini di età superiore a 12 mesi, che presentino una o più tra le seguenti condizioni:

- sintomatici (stadio C o B dei CDC);
- con carica virale maggiore di 100.000 cellule/μl;
- con CD4⁺ minori del 25% tra 12 e 59 mesi e < 500 cellule/μl sopra 5 anni di età [33].

Le linee guida PENTA condividono tali criteri clinici e virologici; tuttavia propongono i seguenti criteri immunologici per l'inizio della terapia:

- 12-35 mesi: CD4⁺ < 25%;
- 36-59 mesi: CD4⁺ < 20%;
- > 5 anni: CD4⁺ < 350 cellule/μl [32].

Classi di farmaci antiretrovirali

La terapia antiretrovirale si basa sull'utilizzo di farmaci che agiscono bloccando alcune tappe dell'infezione e della replicazione virale. I farmaci oggi disponibili possono essere distinti in cinque classi: gli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa, gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, gli inibitori delle proteasi, gli inibitori della fusione e gli inibitori delle integrasi [33]. La terapia antiretrovirale è spesso accompagnata da effetti avversi di differente tipologia e gravità; in caso di comparsa di effetti collaterali legati ai farmaci, la terapia deve essere prontamente modificata sostituendo il farmaco responsabile; la riduzione del dosaggio del farmaco interessato è consigliata solo in caso di confermato sovradosaggio. I segni e sintomi clinici legati alla tossicità della terapia antiretrovirale possono manifestarsi in modo acuto, poco dopo l'assunzione del farmaco, subacuto, 1-2 giorni dopo l'inizio della te-

Effetti collaterali ed eventi avversi	Farmaco	Frequenza [#]
Depressione sistema nervoso centrale	LPV/r	Non comune
Sintomi neuropsichiatrici	EFV	Comune
	RAL	Non comune
Emorragia intracranica	TPV	Non comune
Dislipidemia	PI	Comune
	NRTI	Non comune
Nausea, vomito	PI	Comune
	ZDV	Comune
Diarrea	PI	Comune
	ddl	Molto comune
Pancreatite	ddl	Non comune
	d4T	Non comune
Anemia	ZDV	Comune
Neutropenia	ZDV	Comune
Epatotossicità	EFV, NVP	Comune
Iperbilirubinemia indiretta	IDV	Molto comune
	ATV	Comune
Insulino-resistenza, iperglicemia, diabete mellito	d4T	Non comune
	ddl	Non comune
	ZDV	Non comune
	IDV, LPV/r	Comune
Acidosi lattica	NRTI (ddl, d4T)	Non comune
Lipoipertrofia centrale	PI	Molto comune
	EFV	Molto comune
Lipoatrofia periferica e faciale	d4T, ZDV	Comune
Urolitiasi, nefrolitiasi	IDV	Molto comune
	ATV	Non comune
Disfunzioni renali	IDV	Comune
	TDF	Comune
Neuropatia	d4T	Comune
	ddl	Comune
Reazione di ipersensibilità	ABC	Molto comune
	NVP	Comune
	ENF	Comune
Rash cutaneo	NVP, LPV/r	Comune
Osteopenia, osteoporosi	d4T, PI, TDF	Comune

rapia e tardivo, dopo una prolungata assunzione del farmaco. I principali effetti avversi riscontrati in corso di terapia antiretrovirale sono riportati in Tabella III [33].

Sulla base delle evidenze riportate in letteratura relative agli effetti tossici, talvolta gravi, della terapia antiretrovirale, alcuni Autori hanno suggerito di interrompere il trattamento per un periodo di tempo ancora non ben definito, nei bambini infetti con un quadro virologico, immunologico e clinico stabile, per ridurre gli effetti collaterali della terapia; tuttavia gli studi sul paziente pediatrico sono pochi e i loro risultati non forniscono ancora una risposta definitiva al problema. Le poche evidenze disponibili sono comunque incoraggianti e fanno supporre che le interruzioni strutturate di tera-

Tabella III. Principali effetti collaterali e eventi avversi dei farmaci antiretrovirali [33,42,43]

ABC = abacavir;
ATV = atazanavir;
d4T = stavudina;
ddl = didanosina;
EFV = efavirenz;
ENF = enfuvirtide;
IDV = indinavir;
LPV/r = lopinavir/ritonavir;
NRTI = inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa;
NVP = nevirapina;
PI = inibitori delle proteasi;
RAL = raltegravir;
TDF = tenofovir;
TPV = tipranavir;
ZDV = zidovudina
[#]non comune: > 1/1.000
< 1/100; comune: > 1/100
< 1/10; molto comune:
> 1/10

pia potranno presto entrare a far parte della pratica clinica [44].

Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa

In inglese sono i *Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors* o NRTI; ne fanno parte: zidovudina (AZT o ZDV), abacavir (ABC), didanosina (ddI), emtricitabina (FTC), lamivudina (3TC), stavudina (d4T) e tenofovir (TDF).

Gli NRTI inibiscono la replicazione virale in quanto sono analoghi dei desossinucleosidi naturali, ne mimano la funzione e competono con essi per l'incorporazione nella catena nascente del DNA, causando l'arresto della sua sintesi una volta penetrati all'interno [45]. Gli effetti avversi comuni all'intera classe sono rappresentati dalla steatosi epatica, dall'acidosi lattica e più raramente dalla cardiomiopatia, dalla pancreatite e dalla neuropatia. Tali alterazioni sono associate alla tossicità mitocondriale di questi farmaci [46]. Tra gli NRTI, quelli che mostrano una maggiore tossicità mitocondriale sono stavudina e didanosina, mentre lamivudina, abacavir e tenofovir sembrano avere minori effetti avversi [47]. Reazioni di ipersensibilità si riscontrano in circa il 2,3-9% di bambini e adulti trattati con abacavir; la diagnosi viene effettuata su base clinica e si basa sul riscontro di almeno due sintomi tra febbre, rash cutaneo, nausea, vomito, cefalea, letargia, mialgia e sintomi gastrointestinali, se comparsi entro 6 settimane dall'inizio della terapia e risolti entro 72 ore dalla sospensione del farmaco [48]. Le reazioni di ipersensibilità da abacavir riconoscono una predisposizione di base immunologica e genetica; in particolare è stata individuata una correlazione tra la presenza dell'HLA-B*5701 e l'insorgenza di tali reazioni; pertanto l'esecuzione di test volti a individuare questo allele prima dell'inizio della terapia permette di ridurre il rischio di insorgenza di gravi reazioni di ipersensibilità [42]. L'insorgenza di resistenze è un evento frequente e una singola mutazione può conferire resistenze verso l'intera classe, a causa di reazioni crociate [33].

Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa

I *Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* o NNRTI sono: efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), etravirina (ETV).

Gli NNRTI costituiscono una classe di farmaci eterogenea che non necessita di un

metabolismo intracellulare per svolgere la propria azione farmacologica [49]; questi farmaci agiscono bloccando la funzionalità della trascrittasi inversa [45]. Gli effetti avversi più frequenti sono il rash, anche grave, l'interessamento muscolare, la febbre, la sindrome di Stevens-Johnson e le alterazioni della funzionalità epatica. Nevirapina in particolare, nel 17-32% dei pazienti può determinare l'insorgenza di rash accompagnato da segni e sintomi sistemici quali eosinofilia, febbre ed epatite. Efavirenz causa inoltre, in una percentuale non trascurabile di casi (fino al 24%) sintomi psichiatrici e a carico del SNC, quali insonnia, depressione, allucinazioni e sogni anomali [50]. L'insorgenza di resistenze verso questa tipologia di farmaci è frequente e una singola mutazione può conferire resistenza verso l'intera classe [33].

Inibitori delle proteasi

Fanno parte della classe dei *Protease Inhibitors* o PI: darunavir (DRV), nelfinavir (NFV), indinavir (IDV), amprenavir (APV), fosamprenavir (FPV), lopinavir (LPV), ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), tipranavir (TPV) e atazanavir (ATV).

I PI bloccano alcuni enzimi coinvolti nella degradazione di molecole polipeptidiche, precursori di proteine strutturali e enzimi virali [45]. Gli effetti avversi di questa classe di farmaci sono principalmente a carico del metabolismo lipidico e glucidico. Caratteristica è la sindrome lipodistrofica, caratterizzata da maldistribuzione del tessuto adiposo, con ipertrofia a livello del collo ("gobba di bufalo" simile alla sindrome di Cushing) e dell'addome e ipotrofia a livello degli arti. Questo effetto è maggiore negli adolescenti rispetto ai bambini in età prepuberale. Nella maggior parte dei pazienti in trattamento con un regime terapeutico contenente PI si osserva, inoltre, iperglicemia con alti livelli plasmatici di peptide C e dislipidemia con aumento dei trigliceridi, delle LDL e VLDL e riduzione dell'HDL [51]. I PI causano inoltre disfunzioni endoteliali, alterazioni nella fibrinolisi e iperattivazione del processo infiammatorio, che possono contribuire all'incremento del rischio cardiovascolare nella popolazione HIV-1 infetta [52]. I risultati degli studi del *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs* negli adulti hanno mostrato che la HAART è associata a un incremento del 26% del rischio di infarto miocardico per ogni anno di esposizione alla terapia antiretrovirale [53] e che i farmaci

associati con un incremento significativo del rischio sono indinavir, lopinavir-ritonavir (LPV/r), didanosina e abacavir. Altri studi in Europa e Stati Uniti hanno documentato un rischio maggiore di dislipidemia aterogena in bambini che seguivano regimi comprendenti PI, dimostrando un aumento dello spessore della tonaca intima e media delle carotidi [54,55]. I PI presentano numerose interazioni farmacologiche in quanto vanno tutti incontro a metabolismo epatico da parte del citocromo P3A4. Su questo si basa l'effetto *booster* di ritonavir che, essendo un forte inibitore del citocromo P3A4, determina un aumento della concentrazione plasmatica degli altri PI. Questi farmaci provocano inoltre più raramente l'instaurarsi di resistenze rispetto agli NNRTI [33].

Inibitori di fusione

Appartengono a questa categoria enfuvirtide e maraviroc.

Gli inibitori di fusione agiscono impedendo l'ingresso del virus nella cellula ospite. Enfuvirtide è un peptide sintetico che si lega alla gp14 del virus HIV-1, impedendo la fusione delle membrane virali con le membrane cellulari ed è ben tollerato, provocando principalmente reazioni locali nel sito di iniezione [56] e, meno comunemente, un'aumentata incidenza di linfadenopatia e di polmonite batterica [57]. Maraviroc è invece un antagonista del corecettore CCR5. Come altri farmaci antiretrovirali, sembra aumentare il rischio cardiovascolare, non attraverso la tossicità mitocondriale, ma probabilmente alterando la produzione di citochine proinfiammatorie, che sono i ligandi naturali del corecettore e favorendo quindi l'aterosclerosi [58].

Inibitori delle integrasi

Gli inibitori delle integrasi, il cui capostipite è raltegravir, sono una nuova classe di farmaci che va a inibire l'enzima responsabile dell'integrazione del DNA virale nel genoma della cellula ospite, tappa necessaria per la replicazione. Gli effetti avversi più frequenti sono disturbi psichiatrici, nausea, diarrea, astenia e iperlipidemia [59].

Farmaci da utilizzare nel paziente pediatrico naïve

La terapia nel paziente pediatrico naïve dovrebbe essere iniziata utilizzando almeno tre farmaci antiretrovirali appartenenti a due diverse classi.

Sono da considerare di prima scelta le HAART che contengano:

- 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore delle proteasi boosterizzato (IP/r);
- 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) + 1 inibitore non nucleotidico della trascrittasi inversa (NNRTI).

Nel caso in cui la trasmissione sia di tipo verticale e siano note resistenze materne, la scelta dei farmaci dovrebbe essere guidata da tali informazioni [34].

È importante anche assicurarsi che al bambino sia fornito un adeguato supporto nutrizionale e che sia instaurato un valido protocollo vaccinale. Nel bambino con infezione da HIV è raccomandata, infatti, la somministrazione di tutti i vaccini del calendario vaccinale, fatta eccezione per l'MPRV (morillo, parotite, rosolia e varicella) e il BCG (Bacillo Calmette-Guérin, contro la tubercolosi), nei Paesi in cui questo sia raccomandato, che, essendo vaccini vivi attenuati, non dovrebbero essere somministrati a bambini con immunodepressione grave (linfociti T CD4⁺ < 15%) [60].

Fallimento terapeutico e aderenza alla terapia

Il trattamento antiretrovirale richiede un adeguato monitoraggio clinico, immunologico e virologico mensile; la presenza di effetti collaterali gravi, la scarsa tollerabilità del farmaco, la scarsa *compliance* e il fallimento terapeutico (definito come peggioramento clinico e/o immunologico e/o virologico) sono fattori che devono indurre a modificare la terapia [33].

L'introduzione della HAART ha migliorato enormemente la prognosi dei bambini e adolescenti infetti da HIV-1, tanto che un numero sempre maggiore di pazienti affetti raggiunge l'età adulta [16].

L'aumento della sopravvivenza ha comportato però anche alcuni problemi, tra cui l'insorgenza di effetti collaterali a breve e a lungo termine e la riduzione della *compliance* alla terapia, che è un fattore fondamentale per il suo successo [61]. Alcuni studi sia sul paziente pediatrico sia sull'adulto hanno infatti dimostrato che il rischio di fallimento virologico aumenta progressivamente con la riduzione della *compliance* [62].

Da uno studio di Williams e collaboratori sono emersi, come principali fattori di rischio della scarsa aderenza alla terapia, l'età adolescenziale, il sesso femminile, la presen-

za di rapporti complessi con i familiari, il basso livello di istruzione, la depressione e altre malattie psichiatriche [63].

Il dialogo con i bambini e i loro familiari e la prescrizione di una posologia adeguata alle esigenze dei piccoli pazienti sono indubbiamente importanti fattori favorenti la *compliance* verso la terapia. Sono inoltre da alcuni anni in commercio combinazioni di farmaci all'interno di un'unica compressa al fine di favorire una migliore aderenza alla terapia.

GESTIONE DEL PAZIENTE ADOLESCENTE

La gestione del paziente HIV-1 positivo in età adolescenziale mostra aspetti peculiari, soprattutto nei ragazzi che sono stati infettati per via verticale e che convivono quindi con l'infezione e la relativa terapia fin dall'inizio della loro vita. Uno degli aspetti più delicati è rappresentato dalla comunicazione della diagnosi; molti familiari sono riluttanti ad affrontare l'argomento con i propri figli infetti e questo può portare a problemi comportamentali, sofferenze psicologiche e scarsa aderenza alla terapia. Per la comunicazione della diagnosi occorre che sia avviato per ogni paziente un processo personalizzato con la collaborazione di familiari e di un team multidisciplinare di operatori sanitari comprendente psicologi; il processo deve essere progressivo e deve essere concluso prima della fine dello sviluppo sessuale, al fine di favorire una corretta informazione e prevenzione della trasmissione dell'infezione. L'adolescenza è inoltre il periodo in cui la responsabilità della gestione della terapia viene trasferita dal *caregiver* al paziente stesso; questo rappresenta un punto cruciale per il successo della terapia, pertanto occorre valutare e modificare ove possibile i fattori che possono andare a influenzare negativamente l'aderenza alla

terapia, quali le abitudini di vita, il rapporto tra il *caregiver* e il paziente e la praticità dello schema terapeutico proposto. Infine, deve essere posta particolare attenzione a eventuali disagi psichici riscontrabili negli adolescenti infetti correlati alla gestione dei rapporti interpersonali, all'ansia e alla paura per il futuro [60].

CONCLUSIONI

L'introduzione della HAART ha cambiato radicalmente la qualità di vita nei soggetti infetti da HIV-1, determinando una riduzione della mortalità e un miglioramento dei parametri immunologici, virologici e clinici. Dai dati riportati in letteratura si evince che nel bambino con infezione perinatale da HIV-1 il quadro clinico della malattia ha una più rapida progressione rispetto all'adulto; sulla base di queste evidenze è stato adottato un atteggiamento terapeutico tempestivo, caratterizzato dall'introduzione della HAART già nei primi mesi di vita, con conseguente miglioramento dell'evoluzione clinica della malattia. Tuttavia il precoce inizio della terapia ha condotto a un incremento dell'uso dei farmaci antiretrovirali e a un conseguente aumento del rischio di comparsa di reazioni avverse a breve e a lungo termine. Un attento follow-up del paziente attraverso la valutazione di parametri clinici e di laboratorio permette di riconoscere prontamente complicanze legate all'infezione o al trattamento; l'insorgenza di reazioni avverse legate alla terapia deve indurre una pronta sospensione e sostituzione del farmaco interessato.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Epicentro: Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica. Disponibile all'indirizzo: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/aids/epid.asp> (ultimo accesso novembre 2011)
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the global HIV/AIDS Epidemic 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.unaids.org> (ultimo accesso novembre 2011)

3. Casper C, Fenyo EM. Mother-to-child transmission of HIV-1: the role of HIV-1 variability and the placental barrier. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2003; 48: 545-73
4. Kourtis AP, Lee FK, Abrams EJ, Jamienson DJ, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 726-32
5. Angelillo IF, Villari P. Meta-analysis of published studies or meta-analysis of individual data? Cesarean section in HIV-positive women as a study case. *Public Health* 2003; 117: 323-8
6. Suy A, Hernandez S, Thorne C, Montserrat L, Lopez M, Coll O. Current guidelines on management of HIV infected pregnant women: Impact on mode of delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139: 127-32
7. De Martino M, Tovo PA, Tozzi AE, Galli L, Livadiotti S, Pezzotti P, et al. HIV-1 transmission through breast-milk: appraisal of risk according to duration of feeding. *AIDS* 1992; 6: 991-7
8. Galli L, Puliti D, Chiappini E, Gabiano C, Mignone F, Viganò A, et al. and the Italian Register for HIV Infection In Children. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type 1? *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1310-7
9. Teasdale CA, Marais BJ, Abrams EJ. HIV: prevention of mother-to-child transmission. *Clin Evid (Online)* 2011; pii: 0909
10. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Eng J Med* 2002; 346: 1863-70
11. Paul WE. Can the immune response control HIV infection? *Cell* 1995; 82: 177-82
12. Schnittman SM, Lane HC, Greenhouse J, Justement JS, Baseler M, Fauci AS, et al. Preferential infection of CD4 memory T cells by human immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6058-62
13. Spina CA, Prince HE, Richman DD. Preferential replication of HIV-1 in the CD45RO memory cell subset of primary CD4 lymphocytes in vitro. *J Clin Invest* 1997; 99: 1774-85
14. Than S, Kharbanda M, Chitis V, Bakshi S, Gregersen PK, Pahwa S. Clonal dominance patterns of CD8 T cells in relation to disease progression in HIV-infected children. *J Immunol* 2003; 162: 3680-6
15. Italian Register for HIV Infection in Children. Features of children perinatally infected with HIV-1 surviving longer than 5 years. *Lancet* 1998; 343: 191-5
16. Galli L, de Martino M, Tovo PA, Gabiano C, Giaquinto C, Zappa M, et al. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. *AIDS* 1995; 9: 455-61
17. Chiappini E, Galli L, Tovo A, Gabiano C, de Martino M, Lisi C, et al. Changing patterns of clinical events in perinatally HIV-1-infected children during the era of HAART. *AIDS* 2007; 21: 1607-15
18. Centers for Disease Control and prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus in children under 13 years of age. *Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43: 1-10
19. De Martino M, Galli L. Infezione da virus dell'immunodeficienza umana. In: Careddu P. *Pediatria generale e specialistica*. Milano: CEA, 2002; pp 917-21
20. Ianetti P, Falconieri P, Imperato C. Acquired immune deficiency syndrome in childhood. Neurological aspects. *Childs Nerv Syst* 1989; 5: 281-7
21. Wilmschurst JM, Burgess J, Hartley P, Ely B. Specific neurologic complications of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in children. *J Child Neurol* 2006; 21: 788-94
22. Zar HJ. Chronic lung disease in human immunodeficiency virus (HIV) infected children. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 1-10
23. Theron S, Andronikou S, George R, du Plessis J, Goussard P, Hayes M, et al. Non infective pulmonary disease in HIV-positive children. *Pediatr Radiol* 2009; 39: 555-64
24. Keesler MJ, Fisher SD, Lipshultz SE. Cardiac manifestations of HIV infection in infants and children. *Ann NY Acad Sci* 2001; 946: 169-78
25. Lubega S, Zirembuzi GW, Lwabi P. Heart disease among children with HIV/AIDS attending the pediatric infectious disease clinic at Mulago Hospital. *Afr Health Sci* 2005; 5: 219-26
26. Velasco-Benitez CA. Digestive, hepatic and nutritional manifestations in Latin America children with HIV/AIDS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47 (Suppl 1): S24-S26
27. Ray PE. Taking an hard look at the pathogenesis of childhood HIV-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2109-19
28. Rennet WP. Infectious cutaneous manifestations of HIV infection in children. *AIDS Read* 2005; 15: 619-22

29. El Hacherm M, Bernardi S, Pianosi G, Livadiotti S, Gattiara GC, Krzysztofiak. Mucocutaneous manifestations in children with HIV infection and AIDS. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 429-34
30. Tukei VJ, Kekitiinwa A, Beasley RP. Prevalence and outcome of HIV-associated malignancies among children. *AIDS* 2001; 24: 1789-93
31. Mok JQ, Giaquinto C, De Rossi A, Grosch-Worner I, Ades AE, Peckham CS. Infants born to mothers seropositive for human immunodeficiency virus. Preliminary findings from a multicenters European study. *Lancet* 1999; 1: 1164-8
32. <http://www.pentatrials.org> (ultimo accesso novembre 2011)
33. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf> (ultimo accesso novembre 2011)
34. Havens PL, Mofenson LM. Evaluation and management of the infant exposed to HIV-1 in the United States. *Pediatrics* 2009; 123: 175-87
35. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach-2010 revision. Disponibile all'indirizzo: <http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/infants2010/en/> (ultimo accesso novembre 2011)
36. de Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, et al. Reduction in Mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA* 2000; 284: 190-7
37. Abrams EJ, Wiener J, Carter R, Kuhun L, Palumbo P, Nesheim S, et al. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (PACTS) Group. Maternal health and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. *AIDS* 2003; 17: 867-77
38. Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chanedec J, Dollfus C, Gibb D, Judd A, et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS* 2009; 23: 597-604
39. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, Gabiano C, de Martino M, Gattinara GC, et al. Italian Register for HIV infection in children virologic, immunologic and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *AIDS* 2006; 20: 207-15
40. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008; 359: 2233-44
41. Emery S, SMART Study Group, INSIGHT. Major clinical outcomes in patients not treated with antiretroviral therapy at baseline in SMART: a rationale for a trial to examine early treatment of HIV disease. In: 4th IAS Conference of HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sidney, Australia, p. 2007
42. Chaponda M, Pirmohamed M. Hypersensitivity reactions to HIV therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 659-71
43. <http://www.torrimedica.it> (ultimo accesso novembre 2011)
44. Paediatric European Network for treatment of AIDS (PENTA). Response to planned treatment interruptions in HIV infection varies across childhood. *AIDS* 2010; 24: 231-41
45. Hayden FG. Farmaci antivirali. Farmaci contro i retrovirus. In: Brunton L, Lazo JS, Parker KL. Le basi farmacologiche della terapia. Columbus, OH: Goodman & Gilman, 2000; pp: 1174-80
46. Foster C, Lyall H. HIV and mitochondrial toxicity in children. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 8-12
47. Kakuda TN. Pharmacology of Nucleoside and Nucleotide reverse Transcriptase inhibitor-Induced Mitochondrial Toxicity. *Clin Ther* 2000; 22: 685-708
48. Pérez Prior N, Rocher Milla A, Soler Company E, Flores Cid J, Sarria Chust B. Correlation, in previously treated HIV-1 positive patients, between hypersensitivity reaction to abacavir and the presence of the HLA-B*5701 allele. *Farm Hosp* 2009; 33: 155-60
49. Murphy RS. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS Clin Care* 1998; 9: 75-9
50. Wintergest U, Hoffmann F, Jansson A, Notheis G, Huss K, Kurowski M, et al. Antiviral efficacy, tolerability and pharmacokinetics of efavirenz in an unselected cohort of HIV-infected children. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 1336-9
51. Bitnut A, Sochett E, Babin P, Holowka S, Stephens D, Read S, et al. Serum lipids, glucose homeostasis and abdominal adipose tissue distribution in protease-inhibitor-treated and naïve HIV-infected children. *AIDS* 2003; 17: 1319-27

52. Grinspoon SK. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with HIV. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl 2): 23S-28S
53. Data Collection on Adverse Events on anti-HIV Drugs (DAD) study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 1993-2003
54. Charakida M, Donald AE, Green H. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV infected children. *Circulation* 2005; 112: 103-9
55. Viganò A, Cerini C, Meroni L, Giacomè V, Stucchi S, Fabiano V, et al. Long term HIV infection is associated with increased intima-media thickness in HIV-infected adolescents. Presented at: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Montreal, Canada: 8-11 February 2009
56. Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1005 Study Team. Long term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 713-8
57. Dando TM, Perry CM. Enfuvirtide. *Drugs* 2003; 63: 2755-6
58. Sayana S, Khanlou H. Maraviroc: a new CCR5 antagonist. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7: 9-19
59. Schafer JJ, Squires KE. Integrase inhibitors: a novel class of antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 145-56
60. Giaquinto C, Penazzato M, Rosso R, Bernardi S, Rampon O, Nasta P. Italian consensus statement on paediatric HIV infection. *Infection* 2010; 38: 301-19
61. Haberer J, Mellins C. Pediatric adherence to HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2009; 6: 194-200
62. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type-1. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 682-9
63. Williams PL, Storm D, Montepiedra G, Nicholas S, Kammerer B, Sirois PA, et al. Predictors of adherence to antiretroviral medications in children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics* 2006; e1745-e1757