

Stabilità virologica-immunologica in un *AIDS presenter* a prescindere dalla terapia antiretrovirale

Caso clinico

Roberto Manfredi¹

Abstract

Aim of our report is to present and discuss a paradigmatic case report of a patient followed for HIV infection for over twenty years, who, despite the initial diagnosis of AIDS presenter (due to the diagnosis of three episodes of cryptococcal meningo-encephalitis, and one episode of pneumocystosis), showed a little or a complete lack of compliance to all the therapeutic regimens, including antiretrovirals, and primary and secondary antimicrobial chemoprophylaxis. Despite the non-compliance during the last three years of follow-up (from poor adherence to voluntary and complete discontinuation of all the therapies) an unexpected clinical-laboratory stabilisation was observed, with progressive increase of CD4+ T-lymphocyte count (range 410 to 825 cells/ μ l), and HIV viraemia under control (range 5,970–24,000 HIV-RNA copies/ml). This case report arises a number of open questions, concerning the anomalous course of the illness in this patient and the management of non-compliance.

Keywords: HIV infection, AIDS presenter, non-compliance, virological and immunological stabilisation

Virological and immunological stabilisation in AIDS-presenter, regardless antiretroviral therapy

CMI 2010; 4(2): 57–63

¹ Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento, e delle Malattie Nefrologiche, Divisione di Malattie Infettive. "Alma Mater Studiorum" Università degli Studi di Bologna. Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

INTRODUZIONE

È noto che il rilievo di parametri laboratoristici profondamente compromessi in corso di infezione da HIV porta all'AIDS conclamato e alla conseguente presentazione e/o recidiva di gravi infezioni opportunistiche connesse allo stato di immunodeficienza, nonché a una prognosi sfavorevole a breve termine a seguito di elevati indici di morbilità e di mortalità [1-6], nonostante l'esatta soglia di rischio relativa alla conta assoluta dei T-linfociti CD4+ e il ruolo di molteplici co-fattori (ivi inclusa la persistente replicazione virale) necessitano di ulteriore studio. Inoltre, è risaputo come pesanti eventi clinici caratterizzino il decorso dei pazienti persi al follow-up e dei soggetti che abbandonano, rifiutano o assumono con aderenza largamente insuffi-

ciente la terapia antiretrovirale di combinazione (*combination antiretroviral therapy*, o cART), l'adeguata profilassi antifettiva primaria (quando indicata sulla base di una bassa conta di T-linfociti CD4+), o la chemioprophylassi secondaria di infezioni opportunistiche pericolose per la vita recentemente sofferte.

Perché descriviamo questo caso?

Il caso clinico, pur nell'eccezionalità del suo decorso, stimola nel curante diversi interrogativi, sia sulla possibile dinamica che ha portato alla stabilizzazione immunologica e virologica, sia sulla gestione dei pazienti non aderenti alla terapia antiretrovirale

Corresponding author
Prof. Roberto Manfredi
roberto.manfredi@unibo.it

Si riporta, come oggetto di discussione, un caso clinico estremamente inconsueto, relativo a un paziente con una storia di oltre venti anni di infezione da HIV nota, che ha sempre dimostrato aderenza estremamente ridotta e irregolare ai controlli clinico-laboratoristici, e ancor più a tutti i farmaci di volta in volta raccomandati e prescritti, anche dopo aver sofferto di due diverse infezioni opportunistiche diagnostiche di AIDS e pericolose per la vita, nonché di due episodi di recidiva della prima infezione (occorsi rispettivamente 14 e 12 anni fa). I punti-chiave della disamina della storia clinica vanno ricercati in particolare nel follow-up successivo alla dimissione dopo la quarta, principale patologia opportunistica (una grave pneumocistosi polmonare). Nonostante la volontaria, pressoché assente aderenza a tutti i regimi farmacologici antiretrovirali e antinfettivi fortemente raccomandati dai Sanitari fin dal primo riscontro dell'infezione da HIV, questo *AIDS presenter* è riuscito a recuperare e a mantenere nel corso degli ultimi 12 anni una conta assoluta soddisfacente dei T-linfociti CD4+ (variabile tra 410 e 825 cellule/ μ l), con una parallela percentuale delle cellule CD4+ compresa tra 23% e 31%, in presenza di livelli di viremia plasmatica di HIV sostanzialmente stabili (compresi tra un minimo di 5.970 copie di HIV-RNA/ml, e il più recente, massimo livello pari a 24.000 copie di HIV-RNA/ml).

Descriviamo di seguito il decorso clinico-laboratoristico e il suo follow-up, che attualmente supera i venti anni.

CASO CLINICO

Un paziente di sesso maschile di 45 anni con infezione da HIV presumibilmente contratta negli anni '80 per uso di eroina ev, veniva diagnosticato nel dicembre 1990, e successivamente iniziava una terapia antiretrovirale con sola zidovudina presso un altro Centro. Dopo sei mesi, cessava spontaneamente l'assunzione del farmaco e non effettuava alcun controllo clinico e laboratoristico per i successivi otto anni.

Giunto alla nostra attenzione nel dicembre 1998, a seguito del riscontro di una conta assoluta di T-linfociti CD4+ ridotta a 150 cellule/ μ l, e di una viremia di HIV elevata a 122.000 copie di HIV-RNA/ml, veniva sottoposto a numerosi tentativi di cART consecutivi:

- lamivudina + zidovudina + saquinavir;

- lamivudina + zidovudina + nelfinavir;
- lamivudina + stavudina + nelfinavir;
- lamivudina + didanosina + lopinavir/ritonavir.

Tuttavia il paziente dimostrava sempre un'aderenza assolutamente modesta, tendeva a interrompere spontaneamente le diverse linee terapeutiche proposte, e a non presentarsi alla maggior parte dei controlli clinici, mostrando quindi una *compliance* assolutamente inadeguata non soltanto nei confronti di tutti i regimi cART prescritti, ma anche alle chemioprolifassi antimicrobiche primarie, nonostante l'assenza di evidenti intolleranze o eventi avversi, o di reazioni allergiche a tutti i farmaci antiretrovirali e antinfettivi di volta in volta raccomandati. In occasione degli svariati episodi di ospedalizzazione (meglio descritti più avanti) non venivano rilevate malattie concomitanti di rilievo, e venivano escluse altre cause di immunodeficienza.

Tra aprile 1995 e novembre 1997 si rendevano necessari quattro episodi di ricovero ospedaliero presso il nostro Centro. Inizialmente il paziente sviluppava una meningoencefalite da *Cryptococcus neoformans*, trattata favorevolmente con amfotericina B liposomiale, ma complicata da una recidiva occorsa 14 settimane più tardi, dovuta a una precoce autodimissione del paziente dall'Ospedale dopo soli 12 giorni di terapia antimicotica, e dal pervicace rifiuto del trattamento antiretrovirale e antimicotico, nonché alla mancata aderenza ai controlli clinici programmati. Nell'ambito della ricaduta dell'infezione da *C. neoformans*, che veniva nuovamente isolato sia dal liquido cerebrospinale sia dalle emocolture, parallelamente al riscontro di positività per lo specifico antigene polisaccaridico sia sul liquor sia sul sangue, persisteva completa suscettibilità del lievito a tutti i farmaci antifungini testati *in vitro*.

Dopo 28 giorni di somministrazione di amfotericina B liposomiale associata a flucitosina si otteneva la negativizzazione della ricerca microscopica e culturale delle blastospore di *Cryptococcus* dal liquor e dal sangue, con associata remissione della sintomatologia meningo-encefalitica. Sei settimane dopo la dimissione (basata sulla scomparsa di segni e sintomi neurologici e sistemici, e sulla raggiunta negativizzazione delle ricerche microscopiche e culturali delle blastospore di *C. neoformans* su liquor e sangue), si presentava una nuova recidiva di meningo-encefalite, nonostante l'accettazione del paziente della ripresa della cART

(condotta con zidovudina, lamivudina, e nelfinavir). All'epoca, lo studio microbiologico del liquor cefalo-rachidiano conduceva all'inatteso isolamento di una rara, isolata infezione da *Cryptococcus laurentii*: questo infrequente lievito veniva caratterizzato con appropriate tecniche di laboratorio, e si dimostrava tra l'altro resistente *in vitro* sia ad amfotericina B sia a flucitosina, mentre manteneva completa sensibilità a tutti gli antifungini azolici disponibili. Nel contempo, *C. neoformans* non veniva rilevato da tutte le ricerche micologiche appositamente condotte. Veniva immediatamente intrapresa una terapia antimicotica con fluconazolo ev ad alte dosi (1.000 mg/die, seguito dopo un settimana da 800 mg/die), mentre il trattamento antiretrovirale veniva continuato senza variazioni.

Dopo 43 giorni di ricovero ospedaliero, gli esami microscopici e colturali per *C. laurentii* risultavano negativi su liquor, mentre l'assunzione della cART otteneva un recupero immunologico significativo, come dimostrato da una conta assoluta di T-linfociti CD4+ pari a 256 cellule/ μ l (il massimo valore fino ad allora raggiunto dal nostro paziente), in associazione con il primo riscontro assoluto di livelli di viremia di HIV indosabile (HIV-RNA < 500 copie/ml).

Dopo ulteriori 17 settimane, in cui il paziente veniva nuovamente perso al follow-up, la comparsa di una nuova grave patologia opportunistica AIDS-correlata (una pneumocistosi polmonare confermata) richiedeva un'altra ospedalizzazione e una terapia antimicrobica specifica. Nel corso di tale ricovero, la conta dei linfociti CD4+ era scesa a 202 cellule/ μ l, mentre la viremia di HIV era risalita a 56.000 copie di HIV-RNA/ml, per mancata assunzione della cART.

Anche a seguito dell'ultima ospedalizzazione, il paziente continuava ad accedere ai nostri servizi ambulatoriali con grande irregolarità (meno di una volta all'anno in media, e per lo più estemporaneamente) e continuava ad assumere antiretrovirali con livelli di aderenza estremamente inaffidabili per circa 18 mesi, sospendendo successivamente di sua iniziativa tutti i farmaci anti-HIV, nonché tutte le chemioprophilassi antimicrobiche secondarie consigliate. Nonostante ripetuti tentativi di *counseling* portati avanti da tutto lo staff sanitario del nostro Centro, il paziente proseguiva nella sua assunzione del tutto irregolare dei farmaci antiretrovirali per alcuni mesi, e interrompeva di sua iniziativa la terapia nell'anno 2000 (dieci anni fa),

pur continuando a eseguire controlli clinici e laboratoristici a intervalli estremamente irregolari, presso i nostri servizi ambulatoriali. Non si rivolgeva nel frattempo ad altri Centri Clinici.

Purtroppo, tecniche di monitoraggio terapeutico dei farmaci (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) non erano ancora disponibili all'epoca presso il nostro Centro, così come saggi virologici e immunologici avanzati.

Nel corso dell'ultimo decennio di follow-up, la conta dei T-linfociti CD4+ del paziente sorprendentemente oscillava tra 410 cellule/ μ l (23% dei T-linfociti totali) fino addirittura a 825 cellule/ μ l (31% dei T-linfociti), mentre la viremia plasmatica di HIV variava tra 5.970 e 24.000 copie di HIV-RNA/ml, in totale assenza di qualsivoglia terapia antiretrovirale (nella nostra Regione, la distribuzione di tutti i farmaci antiretrovirali è centralizzata presso un unico centro, in cui vengono registrate elettronicamente tutte le prescrizioni). Nello stesso periodo, il paziente ci riferiva di aver cessato l'assunzione di sostanze d'abuso.

Un test genotipico di farmacoresistenza di HIV, effettuato nel novembre 2006, non evidenziava alcuna mutazione né resistenza nei confronti di tutte le molecole antiretrovirali testate, ivi compresi i farmaci assunti nel passato dal paziente con *compliance* insufficiente.

Dopo ulteriori due anni di tempo trascorsi in assenza di accertamenti clinici, un controllo recente ha confermato l'assenza di segni e sintomi, e la stabilità della situazione immuno-virologica dell'infezione da HIV:

- T-linfociti CD4+ = 560 cellule/ μ l (30% dei T-linfociti totali);
- viremia di HIV = 24.000 copie di HIV-RNA/ml.

Impiegando campioni di siero congelati negli anni passati, il virus HIV del paziente è stato caratterizzato come appartenente al *clade B*. Un successivo test del tropismo per il co-recettore CCR-5 (test "Trofile"), praticato 10 settimane dopo l'ultima dimissione, mostrava il mantenimento di un tropismo virale per il recettore CCR-5.

Ancora una volta, probabilmente a causa dei "rinforzi" psicologici derivanti dall'erronea interpretazione da parte del paziente dei test di laboratorio rimasti sostanzialmente stabili, e dell'assenza di segni e sintomi specifici di malattia, il paziente ha continuato a fare riferimento sempre al nostro Centro, e a rifiutare ogni sorta di terapia antiretrovirale, proseguendo nell'effettuazione di soli con-

trolli clinici e laboratoristici, a cadenza per di più saltuaria. Apparentemente, proprio in parallelo con il comportamento incongruo perpetuato dal soggetto nei confronti dell'assunzione di qualsivoglia terapia farmacologica (e in particolare della cART), nel corso degli ultimi 12 anni si è andata via via confermando una stabilizzazione completamente inattesa dell'assetto immunologico cellulo-mediato (conta dei T-linfociti CD4+ compresa tra 410 e 825 cellule/ μ l, in tutti i controlli finora disponibili), in associazione a un recente, moderato incremento della viremia di HIV (*range* compreso tra un minimo di 5.970 e un massimo di 24.000 copie di HIV-RNA/ml, all'ultimo controllo disponibile).

In occasione della visita più recente, il paziente ha riportato e manifestato completa stabilità clinica, assenza di disturbi HIV-correlati maggiori e minori, sebbene si sia presentato in meno della metà dei controlli programmati presso i nostri ambulatori, non abbia eseguito accessi presso altri Centri ospedalieri, e abbia mantenuto una completa sospensione di qualsivoglia medicamento (cART compresa), ormai perdurante da oltre tre anni.

DISCUSSIONE

A nostro avviso, il caso clinico riportato fa emergere numerosi punti di dibattito, sebbene anche osservazioni aneddotiche possano fornire rilevanti elementi di discussione nell'ambito della gestione dell'infezione da HIV in ampie coorti di pazienti.

La problematica principale, che non sembra trovare risposte affidabili sulla base di quanto finora noto in letteratura, è il recupero apparentemente "spontaneo" di una sorta di competenza immunitaria dopo oltre venti anni di infezione da HIV nota in un *AIDS presenter* estremamente immunocompromesso in sede di prima diagnosi, e la concomitante assenza di un severo rialzo della viremia di HIV, dopo periodi prolungati di mancata aderenza a tutti i regimi antiretrovirali proposti, nonché il definitivo, totale abbandono di qualsivoglia terapia efficace su HIV, volontariamente praticato dal paziente in contrasto con tutte le raccomandazioni da parte dei sanitari.

Mentre i cosiddetti *long-term non-progressors* rappresentano un sottogruppo numericamente molto esiguo della popolazione di pazienti HIV-positivi [7], non hanno

mai sofferto di patologie AIDS-correlate, e non necessitano di ricevere una cART in accordo con le attuali linee guida terapeutiche [6], questo non appare essere affatto il caso del paziente da noi osservato, che oltre venti anni fa si è presentato alla nostra attenzione come *AIDS presenter*, già affetto da molteplici, gravi, e recidivanti patologie opportunistiche AIDS-correlate, associate a una conta di linfociti CD4+ estremamente compromessa. In un tale scenario clinico, soggetti classificati come *AIDS presenter* che abbiano già sofferto di molteplici infezioni opportunistiche AIDS-correlate (tre episodi di meningoencefalite criptococcica e uno di pneumocistosi polmonare nel nostro caso), sono gravati da una prognosi severa, segnata da una progressione ineluttabile verso patologie opportunistiche nuove o recidivanti, pericolose per la vita e a evoluzione spesso fatale, soprattutto nei casi in cui una cART potente e un'appropriate chemioprolifassi primaria o secondaria delle principali infezioni vengono rifiutate o effettuate irregolarmente [1,2,4-6]. D'altra parte, il paziente qui descritto ha manifestato addirittura tre episodi di meningo-encefalite criptococcica (uno di essi già descritto, in quanto causato dalla specie *C. laurentii*, raramente patogena per l'uomo) [8], seguiti da un episodio di pneumocistosi accertata, in un'epoca in cui la sua conta assoluta di T-linfociti CD4+ era al di sotto della nota soglia di rischio delle 200 cellule/ μ l, valida per patologie AIDS-correlate quali criptococcosi e pneumocistosi [3,6].

Mentre la tendenza intrinseca del nostro paziente a mostrare un'aderenza sempre estremamente ridotta alla cART e a tutte le terapie e profilassi antinfettive ha portato alla rapida comparsa e recidiva di ben tre episodi di meningoencefalite criptococcica in un periodo di tempo relativamente breve, come pure all'insorgenza di una nuova infezione opportunistica quale la pneumocistosi polmonare nei primi anni del suo ventennale follow-up (a conferma dell'elevato indice di recidive e di re-ospedalizzazioni di pazienti che manifestano ridotta aderenza alla cART e alle terapie e profilassi in genere) [5,6,9], sorprendentemente nel corso dei successivi 12 anni non si sono presentate manifestazioni cliniche di rilievo, le valutazioni immunologiche di base hanno sempre confermato valori di linfociti CD4+ periferici largamente superiori a 200-300 cellule/ μ l, e i test virologici hanno evidenziato modeste modificazioni temporali (ivi compreso il ri-

conoscimento di un virus HIV appartenente al *clade B*, il mantenimento di un tropismo del recettore CCR-5, e la completa assenza di mutazioni genotipiche, probabilmente evitate dall'assunzione molto limitata di antiretrovirali da parte del paziente, che negli ultimi anni ha totalmente abbandonato qualunque regime cART). La presenza di un tropismo per CCR-5 potrebbe aver mantenuto bassi i livelli di *fitness* del virus, contribuendo a spiegare almeno in parte la stabilizzazione di malattia in assenza di terapia antiretrovirale. Nello stesso periodo di tempo, la cessazione dell'abuso di droghe potrebbe aver giocato qualche ruolo positivo sul decorso clinico, mentre da parte nostra abbiamo certezza circa la mancata prescrizione di qualsivoglia regime antiretrovirale presso altri Centri diversi dal nostro (tali prescrizioni sono informatizzate), sebbene all'epoca non fossero disponibili saggi di TDM presso la nostra Istituzione.

D'altra parte, noi stessi abbiamo avuto modo di osservare recentemente alcuni pazienti HIV-positivi con un decorso clinico e laboratoristico stabile a lungo-lunghissimo termine, nonostante livelli di aderenza ai regimi cART estremamente inadeguati (es. soggetti che hanno volontariamente dimezzato la posologia quotidiana di tutti gli antiretrovirali prescritti, proseguendo tali regimi per anni contro parere sanitario) [10], ma ancora una volta questo non è il caso del paziente qui descritto, che ha sempre manifestato una *compliance* irregolare e del tutto insufficiente a prescindere dai diversi regimi cART proposti nel corso dell'intero follow-up effettuato sempre presso il nostro Centro, e ha attraversato una fase di malattia conclamata caratterizzata da una gravissima immunodeficienza, e dalla comparsa e successiva recidiva di diverse affezioni opportunistiche tipicamente AIDS-correlate.

La situazione clinica e laboratoristica relativamente stabile offriva al paziente l'errata impressione di poter ridurre a proprio piacimento la frequenza dei monitoraggi clinici e laboratoristici, fino ad arrivare infine a interrompere volontariamente ogni sorta di terapia antiretrovirale e antimicrobica nel corso degli ultimi tre anni. Le erronee convinzioni del paziente erano rafforzate dal più recente rilievo di una conta assoluta di linfociti CD4+ relativamente "sicura", pari a 560 cellule/ μ l (30% di tutti i T-linfociti), sebbene in presenza di un moderato aumento della carica virale (passata a 24.000 copie di HIV-RNA/ml), rispetto a determinazioni

- Mancanza di indicazioni per la terapia (elevata conta dei T-linfociti CD4+, bassa carica virale)
- Timore di eventi avversi correlati alla terapia antiretrovirale
- Trattamento di patologie concomitanti, es. terapia con interferone per HCV
- Lunga distanza da un medico (70-100 km)
- Dipendenza da sostanze stupefacenti
- Attesa di nuovi farmaci con minori eventi avversi
- Timore che l'assunzione dei farmaci prescritti possa interferire con le attività della vita quotidiana
- Dipendenza dall'alcol
- Abbandono della terapia dopo un breve periodo di assunzione e scarsa tolleranza

di laboratorio precedenti effettuate in condizioni cliniche sovrapponibili, e in assenza di cART e di altre terapie efficaci.

Comunque, alcuni Autori hanno recentemente inquadrato uno spettro molto ampio di condizioni che possono contribuire a far rifiutare o a far postporre la terapia antiretrovirale anche in soggetti con infezione da HIV a elevato rischio di progressione clinica [11] (Tabella I), e probabilmente il nostro paziente necessiterebbe di un approccio psicologico e comportamentale mirato e personalizzato, che possa renderlo cosciente dell'elevato rischio di complicazioni pericolose per la vita connesse con le sue scelte, e ancor più del rapporto costo/beneficio estremamente favorevole che le odierne terapie antiretrovirali garantiscono.

CONCLUSIONI

L'atipico caso clinico qui descritto, seppure non foriero di riflessioni estrapolabili all'intera popolazione di soggetti HIV-positivi, lascia numerose questioni aperte al dibattito, ancor più che offrire improbabili tentativi di interpretazione patogenetica, circa quali equilibri si siano creati in questa singola, del tutto particolare evenienza clinica. Anche tenendo in debito conto tutte le limitazioni insite nelle osservazioni aneddotiche, e la nostra impossibilità di aver accesso a indagini virologiche e immunologiche di alto livello, siamo fortemente convinti che uno straordinario recupero clinico-immunologico a partenza da una condizione di *AIDS presenter* associata a profondi deficit immunitari e a quattro episodi di grave opportunismo correlato ad AIDS conclamato, fino a giungere a una persistente conduzione di stabilità clinica e immunologica nonostante l'aderenza ridottissima a tutti i regimi antiretrovirali e antimicrobici di volta in volta

Tabella I

Motivi di scarsa aderenza alla terapia antiretrovirale individuati dallo studio di Rogowska-Szaadkowska e colleghi [11]

proposti dopo le dimissioni seguite agli episodi di ospedalizzazione, e nonostante il successivo, completo abbandono di ogni regime cART perdurante già da tre anni, possa rappresentare oggetto di dibattito da parte dei medici che trattano persone con infezione da HIV. Il caso, inoltre, potrebbe contribuire a invitare alla segnalazione e alla raccolta di casi analoghi da effettuarsi su database prospettici nazionali e internazionali, ai fini di individuare eventuali fattori genetici, immunologici, virologici, e patogenetici, che possano essere alla base di tale inatteso, favorevole andamento dell'infezione da HIV a lungo termine, anche in pazienti già affetti da AIDS conclamata.

L'inattesa stabilizzazione clinico-laboratoristica del paziente presenta insoliti risvolti

psicologici e pratici: da un lato funge da potente "rinforzo" positivo per il soggetto, che si vede giustificato a proseguire nella sua gestione personalizzata ma del tutto incongrua della propria malattia, e dall'altro mette in grande imbarazzo gli operatori sanitari, che ogni volta vengono "smentiti" nelle loro affermazioni relative alle necessità terapeutiche del paziente, a loro volta basate sulle esperienze internazionali e sulle vigenti linee guida per la gestione terapeutica dell'infezione da HIV.

DISCLOSURE

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi di natura finanziaria.

Punti chiave

- *La diagnosi di infezione da HIV in fase già avanzata (c.d. pazienti AIDS presenter), è un evento di per sé segnato da una prognosi sfavorevole, in quanto il soggetto con infezione misconosciuta o trascurata non ha potuto trarre beneficio dalle attuali, potenti terapie antiretrovirali di combinazione*
- *In termini di aderenza, le attuali terapie antiretrovirali combinate (combined antiretroviral therapy, o cART), richiedono livelli altissimi di compliance del paziente (livelli richiesti pari a superiori al 95% delle dosi prescritte), ai fini di garantire l'efficacia ottimale e di scongiurare l'emergere di ceppi di virus HIV farmaco-resistente*
- *In presenza di un grave deficit immunitario associato all'infezione da HIV, l'elusione delle profilassi antinfettive in pazienti con AIDS conclamata che hanno già manifestato infezioni opportunistiche "maggiori" è foriera di un'elevatissima morbilità e mortalità per ulteriori patologie opportunistiche, e ancor più per recidive delle stesse affezioni già sofferte nel passato*
- *Il riscontro di una stabilizzazione clinica, di un recupero immunologico, e di livelli di replicazione virale di HIV relativamente sotto controllo, nonostante un'aderenza alla cART largamente insufficiente per anni, seguita dal totale abbandono di ogni supporto farmacologico da tre anni a questa parte, rappresenta un evento del tutto eccezionale, non riscontrabile finora in letteratura*
- *È però esperienza degli Autori [10] che anche livelli di aderenza alla cART valutati come largamente sub-ottimali dalle attuali linee guida non necessariamente portino a un deterioramento dell'assetto virologico e immunologico dell'infezione da HIV, e a una successiva progressione clinica di malattia*
- *Anche casi clinici aneddotici come quello presentato si dimostrano di estremo interesse clinico-pratico oltre che scientifico, e invitano alla segnalazione e alla raccolta di casi analoghi*

BIBLIOGRAFIA

1. Atzori C, Clerici M, Trabattoni D, Fantoni G, Valerio A, Tronconi E et al. Assessment of immune reconstitution to *Pneumocystis carinii* in HIV-1 patients under different highly active antiretroviral therapy regimens. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 276-81
2. Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, Murphy G, Lampe FC, Phillips AN et al. Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: uptake of and responses to antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 2145-51

3. Green H, Hay P, Dunn DT, McCormack S. A prospective multicentre study of discontinuing prophylaxis for opportunistic infections after effective antiretroviral therapy. *HIV Med* 2004; 5: 278-83
4. Battagay M, Fehr J, Flückiger U, Elzi L. Antiretroviral therapy of late presenters with advanced HIV disease. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 41-4
5. Grant P, Zolopa A. Initiation of antiretroviral therapy in the hospitalized patient with an acute AIDS-related opportunistic infection and other conditions: no time to lose. *Curr HIV/AIDS Rep* 2009; 6: 63-7
6. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58 (RR-4): 1-207
7. Manfredi R, Sabbatani S, Fulgaro C, Fasulo G. A very particular case of long-term non-progressor: nineteen consecutive years of follow-up in the absence of any detectable HIV-1 viraemia. *Int J STD AIDS* 2008; 19: 784-5
8. Manfredi R, Fulgaro C, Sabbatani S, Legnani G, Fasulo G. Emergence of amphotericin B-resistant *Cryptococcus laurentii* meningoencephalitis shortly after treatment for *Cryptococcus neoformans* meningitis in a patient with AIDS. *AIDS Patient Care STDs* 2006; 20: 227-32
9. Fielden SJ, Rusch ML, Yip B, Wood E, Shannon K, Levy AR et al. Nonadherence increases the risk of hospitalization among HIV-infected antiretroviral naive patients started on HAART. *J Int Assoc Physician AIDS Care* 2008; 7: 238-44
10. Manfredi R, Sabbatani S, Fulgaro C. Antiretroviral therapy taken at half-dosage, but fully effective after 6-10 years: a provocative issue for adherence requirements: case report. *Curr HIV Res* 2008; 6: 171-2
11. Rogowska-Szadkowska D, Chlabitz S, Oltarzewska MA, Sawicka-Powierza J. Which factors hinder the decision of Polish HIV-positive patients to take up antiretroviral therapy? *AIDS Care* 2009; 21: 280-3