

# CONSIDERAȚII PRACTICE ASUPRA EVALUĂRII AFECTĂRII NEUROCOGNITIVE LA PACIENȚII CU INFECȚIE HIV-1 PRIN MARKERI BIOLOGICI ȘI DE NEUROIMAGISTICĂ

*Practical considerations regarding the evaluation of neurocognitive impairment in HIV-1 infected patients by biological and neuroimaging markers*

**Dr. Luminița Ene<sup>1</sup>, Conf. Dr. Dan Duiculescu<sup>2</sup>, Prof. Dr. Simona Maria Ruță<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București*

<sup>2</sup>*Facultatea de Medicină, Universitatea „Titu Maiorescu”, București*

<sup>3</sup>*Institutul de Virusologie „Ștefan S. Nicolau” și*

*Universitatea de Medicină „Carol Davila”, București*

## REZUMAT

Evaluarea afectării neurocognitive la pacienții cu infecție HIV-1 suscită în prezent un interes major prin numărul semnificativ de persoane afectate dar și prin existența unor forme minore, asimptomatice la un consult de rutină, dar care pot avea potențial evolutiv. Măsurarea gradului de afectare neurocognitivă implică pe lângă o serie de teste neurologice și psihologice găsirea unor markeri obiectivi (biomarkeri în lichidul cefalorahidian și/sau ser și de neuroimagică) care să stea la baza elaborării unui algoritm de diagnostic. Explorările neuroimagistice moderne presupun măsurători anatomice și morfometrice, dar o componentă funcțională prin cuantificarea modificărilor regionale ale concentrației anumitor metaboliți sau a fluxului sanguin. Explorările biologice includ determinarea markerilor virali, imuni și neuronal. Aceștia reflectă nivelul HIV la nivel cerebral, dar mai ales gradul inflamației și al activării imune, ultimele două cu implicații patogenice majore în determinarea afectării neurocognitive. Deși valoarea individuală a markerilor este limitată, asocierea lor pare să ofere date mai concludente asupra afectării neurocognitive. Limitările utilizării acestor markeri sunt legate de faptul că lichidul cefalorahidian nu reflectă fidel gradul de afectare cerebrală și de costurile mari care fac inaccesibilă utilizarea lor în practica curentă.

**Cuvinte cheie:** HIV, neurocognitiv, marker, neuroimagică funcțională

## ABSTRACT

Evaluation of neurocognitive impairment in HIV-1 infected patients raises currently a great interest, justified by the significant number of the affected individuals, but also by the existence of minor forms that might be overlooked at a routine evaluation, and evolve later to more severe forms. The measurement of neurocognitive deficit consists beside some specific neuro-psychological tests, in defining more objective markers (biomarkers from cerebrospinal fluid and serum and also neuroimaging markers) that can be used together to define a diagnostic algorithm. Modern neuroimaging studies include anatomical and morphometric measurements but also a functional section designed to measure regional changes of the concentration of certain markers of local metabolism or changes in blood flow. Biological markers are divided in three categories: virological, immunological and neuronal. These markers would be able to provide information about HIV level in CSF, and also about inflammation and immune activation, both with major implications in pathogenesis of neurocognitive impairment. Also individual significance of these markers is limited, their association seems to have greater value in assessing neurocognitive involvement. The limitations of these markers are due to the fact that CSF does not reflect always cerebral involvement and also to the high costs, that makes them unaffordable for clinical settings.

**Key words:** HIV, neurocognitive, marker, functional neuroimaging

Adresă de corespondență:

Dr. Luminița Ene, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Victor Babeș”, Șos. Mihai Bravu, Nr. 281, Sector 3, București  
email: lumiene@yahoo.com

HIV-1 invadează sistemul nervos central (SNC) încă din fazele inițiale ale infecției prin intermediul macrofagelor și determină o infecție autonomă, persistentă. Encefalopatia HIV (HIVE) apare ulterior în cursul infecției la indivizi care prezintă un anumit bagaj genetic (neurosusceptibilitate) și care sunt infectați cu tulpini neurotrope. HIVE este consecința distrucțiilor tisulare survenite ca urmare a replicării HIV și a unui răspuns inflamator imun prelungit și slab controlat prin mecanisme compensatorii.

HIV își manifestă neurovirulența prin două procese care sunt în interrelație directă. Primul este legat de fenomene inflamatorii în cascadă declanșate de către macrofagele, microgliile și astrocitele infectate sau activate imun. Al doilea proces ține de efectele neurotoxice directe determinate de toxinele virale. Distrucțiile neuronale din HIVE nu se datorează infecției directe a neuronilor, ci efectului substanțelor proinflamatorii eliberate de macrofage și apoptozei controlate prin toxinele virale. Neurotropismul HIV reprezintă o caracteristică ce poate fi dependentă de subtip, de mutațiile survenite ca urmare a replicării într-un compartiment cu un bagaj limitat de mecanisme de apărare sau sub presiunea exercitată de doze subterapeutice de antiretrovirale.

Descifrarea mecanismelor neuropatogeniei HIV este limitată de studiile histopatologice care nu oferă date suficiente asupra aspectelor funcționale ale deteriorării neurocognitive. Astfel, caracterizarea deficitului neurocognitiv presupune, pe lângă o definiție clinică de caz, asocierea prezenței unui set de markeri care să ofere posibilitatea unei evaluări și mai obiective. Aceștia ar trebui să aibă o valoare predictivă diagnostică sau să servească monitorizării evoluției HIVE. În prezent se încearcă găsirea unui algoritm diagnostic al HIVE pe baza unor markeri neuroimagingici, virali, imunologici și neuronali care să devină accesibil practicii curente. Dincolo de eforturile de înțelegere a mecanismelor neuropatogenice și de definire a unor biomarkeri cu scop diagnostic, este necesară găsirea unor abordări terapeutice adecvate pentru controlul fenomenelor complexe multifactoriale din cadrul HIVE. Acestea ar viza, în afara unui tratament antiretroviral cu bună penetrabilitate la nivelul SNC, identificarea unor factori neuroprotectivi care să controleze procesele neuroinflamatorii.

## BIOMARKERI PENTRU AFECTAREA NEUROLOGICĂ ÎN SIDA

Recent a fost introdus termenul de „metabolomics” care definește studiul sistematic al amprentelor

chimice pe care le lasă în urmă un proces celular specific, prin măsurarea concentrației de metaboliți și a fluxurilor în sistemele celulare. Acest domeniu relativ nou are un potențial redutabil (1), de vreme ce ținând cont de faptul că profilul metabolic poate oferi mai multe date despre fiziologia celulei, comparativ cu expresia genică și analizele proteomice. Aplicațiile actuale ale acestui nou domeniu se referă la determinarea profilurilor toxicologice și a rolului de biomarkeri capabili să identifice indivizii la risc pentru a dezvolta complicații neurovoase.

## POTENȚIALI BIOMARKERI PENTRU HIVE ÎN PLASMĂ ȘI ÎN LCR

LCR poate fi considerat ca o sursă valoroasă pentru diagnosticul modificărilor în diferitele stadii ale infecției sistemice HIV-1 și a fenomenelor care au loc la nivelul SNC. Multă vreme studiile efectuate asupra LCR s-au concentrat asupra descrierii unui singur marker care să reprezinte standardul pentru diagnosticul HIVE și totodată un factor de prognostic. Identificarea factorilor de prognostic pentru HIVE a inclus studierea printre altele a neopterinei,  $\beta$ -2 microglobulinei, moleculelor de adeziune vasculară, acidului chinolinic, antigenului p24, a proteinei Tau,  $\beta$ -amiloidului și OKT18 – cu rezultate controversate (2). Acest fapt a determinat o reorientare pentru definirea unor algoritmi de diagnostic/prognostic al HIVE care să includă mai mulți markeri.

Markerii studiați pot fi încadrați în 3 categorii: markeri virali, markeri imuni și markeri neuronali.

### Markerii virali

În ceea ce privește determinarea HIV-1 în LCR s-au realizat două tipuri de studii: cantitative – cu măsurarea încărcăturii virale și calitative – cu scopul de a caracteriza HIV din LCR sub aspect genotipic și funcțional. Există o serie de studii care demonstrează că nivelurile crescute ale ARN HIV în LCR, mai ales la pacienții naivi, reprezintă un marker al HIVE (3) (4). Acest aspect a fost constatat și de către noi în populația pediatrică (5). Pe de altă parte, s-a demonstrat că determinarea nivelului ARN HIV nu este un marker de prognostic concludent, în special la pacienții cu HAART (6), având în vedere că virusul poate fi identificat și la persoanele asimptomatice, nici încărcătura virală nu reflectă întotdeauna amploarea deficitului cognitiv (7). Lipsa detecției ARN HIV în LCR prin metode ultrasenzitive poate crea falsa impresie de lipsă a afectării SNC, iar în

cazul în care pacientul are HAART și tulburări neurocognitive, sugerează că schimbarea regimului ARV ar avea beneficii minimale (8). Recent, Letendre et al au descris existența unui deficit neurocognitiv mai semnificativ la pacienții cu niveluri ale ARN HIV <50 c/ml, dar totuși detectabile prin metode ultrasensibile (9).

Înțările dezvoltate, persistența afectării neurocognitive este legată de durata mai mare de viață a pacienților și de apariția în timp a rezistenței la medicația antiretrovirală. Pe de altă parte, s-a constatat apariția degradării neurocognitive, care inițial a fost apanajul pacienților cu imunodepresie severă și la pacienții cu imunitate celulară bună (10). În plus, din cauza penetrării scăzute a medicației prin bariera hematoencefalică (BHE) și a slabei acumulări a acesteia în SNC, apare fenomenul de compartimentalizare. Astfel, în cursul infecției HIV cronice, virusul se multiplică independent în sanctuarul reprezentat de SNC (11). Ca urmare, deși există supresia replicării HIV în periferie, la nivelul SNC virusul poate dezvolta mutații de rezistență la anumite antiretrovirale (12, 13), persistă și se poate replica la nivelul astrocitelor și altor celule (14-16). Analiza modificărilor calitative, prin teste de genotipare poate pune în evidență prezența unui virus diferit în LCR față de cel plasmatic în condițiile compartimentalizării HIV (7, 17). Însă nici această observație nu este suficientă pentru diagnosticarea HIVE. Există o serie de caracteristici genetice care par a fi capabile să distingă între populațiile virale derivate din plasmă și respectiv din LCR (18). De asemenea, se pare că deficitul neurocognitiv ar fi legat de o serie de mutații survenite la nivelul secvenței V3 (18). Deși se fac eforturi pentru descrierea unor tulpini neurotrope (19) și pentru identificarea unor secvențe particulare, sugestive pentru o „semnătură genetică de neurovirulență”, datele existente până la momentul actual nu pot fi încă folosite pentru practica curentă.

### Markeri imunologici

Având în vedere că mecanismele moleculare ale răspunsului imun din SNC, care controlează replicarea virală și influențează răspunsurile inflamatorii, nu sunt pe deplin elucidate, găsirea unor markeri imunologici pentru diagnosticul HIVE este dificilă. Pleocitoza pare a fi un marker util și constant al inflamației la nivelul SNC (7) (20). Mai mult, pleocitoza de la nivelul LCR, care are rolul de vehiculare a populațiilor HIV între compartimentul periferic și cerebral contribuie la creșterea diversității genetice la nivelul SNC (21).

Rolul central în neuropatogenia HIV îl deține în prezent macrofagul în calitate de transportor, de celulă care susține replicarea HIV și de sursă de neurotoxine. Cei mai studiați markeri ai activării imune au fost  $\beta$ 2 microglobulina, neopterină, monocite chemoattractant protein-1 (MCP-1) și acidul quinolinic, fără ca vreunul dintre acești markeri să poată fi utilizat în practica curentă. Atât neopterină cât și MCP-1 sunt indicatori ai activării macrofagelor și chemotaxisului și, ca urmare, ar putea indica modificări ale acestui component central al neuropatogeniei. Ambii markeri au fost găsiți în cantitate crescută la pacienții cu HIVE, iar modificarea raportului plasmă/LCR al MCP-1 a fost semnalată ca precedând instalarea HIVE (22). Nivelul MCP-1 a fost corelat cu afectarea subcorticală măsurată prin DTI la pacienții cu infecție HIV-1 (23). Creșterea în dinamică a nivelurilor neopterină și  $\beta$ 2 microglobulinei reprezintă factori predictivi pentru aspectul progresiv al HIV la nivelul SNC la pacienți asimptomatici (24). Creșterea neopterină și MCP-1 asociată cu valori crescute ale ARN HIV în LCR ar sugera nu numai o infecție focală, ci și activarea macrofagelor care este necesară dar nu suficientă pentru definirea HIVE. Oricum, acest tip de modificări nu poate face distincția între HIVE și alte modificări inflamatorii determinate de infecții oportuniste ale SNC.

La pacienții cu HAART markerii de activare imună sunt relativ scăzuți, aspect care poate sugera o activitate patogenică redusă, dar și o epuizare a resurselor (8).

### Markeri neuronali

Markerii specifici pentru a documenta neurodegenerescența în HIV ar fi produșii neuronali, astrocitele, oligodendrocitele și microgliile. Există totuși o serie de probleme legate de determinarea sensibilității individuale a acestor markeri pentru HIVE pe de o parte, și de non-specificitatea lor ca și grup pe de altă parte. Virtual, o serie întreagă de injurii pot determina eliberarea acestui tip de markeri în LCR (25). Ca urmare, determinarea prezenței lor are singurul avantaj de a releva existența unei injurii – fără a putea furniza alte informații referitoare la cauza acesteia.

Având în vedere mecanismul neuropatogeniei HIV, se pare că abordarea combinată a acestor markeri: inflamația și activarea imună – puse în evidență prin prezența neurofilamentului cu lanț scurt (semn al afectării axonului) și a neopterină (marker inflamator) ca și determinarea nivelului ARN HIV de la nivelul LCR, poate reprezenta un posibil algoritm pentru definirea HIVE (26) (27).

Utilizarea markerilor din sângele periferic pentru diagnosticul HIV ar prezenta avantajul accesibilității. ADN-ul proviral circulant din mononucleare a fost sugerat a fi un marker de prognostic pentru HIV (28). În perioada preHAART monocitele de la persoanele cu HIV prezentau un fenotip ce exprima mai mult CD69, CD16 și TNF- $\alpha$  (29). Studiile de proteomică, recent puse la punct, ar avea avantajul potențial de a putea descoperi cu adevărat molecule noi, care sunt asociate cu HIV/HIVE (30, 31).

## BIOMARKERI DE NEUROIMAGISTICĂ

Neuroimagingistica a contribuit în mod substanțial la diagnosticul HIV, prin posibilitatea de a face diagnosticul diferențial cu afecțiunile oportuniste ale SNC. Aplicațiile practice vizează rezonanța magnetică nucleară (RMN), rezonanța magnetică prin spectroscopie (RMS), cromatografia lichidă sau spectroscopia de masă (LC/MS) – și cromatografia lichidă/spectroscopia de masă cu performanță înaltă.

Avantajul rezonanței magnetice este legat de definirea afectării anatomice care poate fi coroborată cu aspecte funcționale.

RMN și RMS sunt două tehnici promițătoare pentru examinarea efectului HIV asupra metabolismilor și funcționalității creierului (32) (33).

În mod clasic, atrofia corticală a fost considerată markerul HIV, deși nu există o corelație directă între gradul atrofiei și severitatea HIV (34). Studiile de morfometrie prin RMN au ca scop măsurarea volumelor creierului. Astfel, determinarea raportului diametrelor bicaudate (un index al volumului ganglionilor bazali) se corelează cu scăderea performanțelor neuropsihologice (35). Volumul nucleului caudat a fost corelat cu funcția motorie în formele avansate de SIDA, independent de gradul imuno-depresiei și de atrofia corticală globală (34).

Un studiu de analiză morfometrică prin RMN la o serie de pacienți cu infecție HIV a demonstrat creșterea cantității de LCR și scăderea volumelor în substanța albă corticală la nivelul nucleilor caudat și hipocampusului comparativ cu un lot control. Hipersemnălele de la nivelul substanței albe corticale a fost corelat cu diagnosticul postmortem de HIV (36).

În ultimii ani s-au dezvoltat o serie de metode noi de RMN anatomic care pot furniza informații importante despre efectele infecției HIV-1 cronice asupra creierului. Hărți cu evaluarea grosimii substanței cerebrale din diferite regiuni au decelat modificări surprinzătoare la pacienții cu HIV comparativ cu grupul control HIV negativ: scăderea

dimensiunilor corticale în diferite regiuni s-a corelat cu nivelul CD4+ și cu afectarea neurocognitivă (37). Profilul tridimensional care a pus în evidență modificări la nivel ventricular și scăderea dimensiunilor corpului calos la pacienții cu SIDA s-a corelat cu scăderea imunității celulare și cu afectarea cognitivă, dar nu și cu încărcătura virală. Măsurarea modificărilor la nivel frontal au putut diferenția pacienții cu SIDA de grupul control (38). Modificări similare au fost descrise când s-au examinat dimensiunile și forma ventriculilor cerebrali, s-au făcut determinări ale volumelor corpului calos, nucleului caudat și hipocampusului (39). Crearea acestor „hărți” corticale a demonstrat felul în care modificările corticale se asociază cu declinul imunologic și pot oferi un suport pentru studii ulterioare care să vizeze felul în care diferite tratamente pot influența progresia HIV la nivel cerebral.

Rezonanța magnetică prin difuzie reprezintă un exemplu de RMN cantitativ, care furnizează informații microstructurale prin măsurarea difuziei apei. Acest tip de investigație are două componente: tehnica de difuzie a tensorului prin rezonanță magnetică – DTI (diffusion tensor imaging) și tehnica de difuzie prin rezonanță magnetică – DWI (diffusion weighted imaging). DTI sesizează fenomenele inflamatorii de la nivel cerebral, apărute în contextul diferitelor afecțiuni ale SNC și este util în mod special pentru evaluarea modificărilor subtile la nivelul substanței albe (40). Studii cu DTI au decelat modificări la pacienții cu HIV în diferite regiuni corticale (41). Cu ajutorul DTI au fost identificate la nivelul ganglionilor bazali zone vulnerabile la afectarea de către HIV, care au ca și corespondent clinic pierderea abilităților în anumite domenii cognitive (42). DWI a arătat la pacienții cu afectare cognitivă o creștere a coeficientului de difuzie de la nivelul substanței albe din cortexul frontal, care s-a corelat cu markerul MRS pentru inflamație (mioinositol) (43).

Tehnica rezonanței magnetice nucleare prin transfer de magnetizație – MT (magnetisation transfer imaging) este o altă metodă cantitativă de analiză structurală a creierului bazată pe studiul interacțiunii între protoni în arii libere și cu acces restricționat (macromoleculare). MT poate decela distrucțiunile dintr-o serie de afecțiuni, cum ar fi complicațiile neurologice determinate de HIV (HIVE, PML) și poate contribui și la urmărirea în dinamică a acestor afecțiuni (44). Reducerea globală a transferului de magnetizație corespunde alterării statusului cognitiv la pacienții cu infecție HIV, gradul scăderii MT fiind direct corelat cu severitatea HIV (45,46). La pacienții asimptomatici cu HIV, scăderea discretă a MT are rol predictiv pentru scăderea volumelor corticale (47).



MRS poate detecta și măsura modificările regionale ale concentrației a numeroși metaboliți cum ar fi cei care conțin N-acetil (în special N-acetil aspartat-NAA), cei care conțin clor, glutamat, glutamină și mioinositol. Nivelul metaboliților la pacienții cu HIV a fost exprimat sub formă de raport. Astfel scăderea raportului n-acetil/clor la pacienții cu deficite cognitive ar putea constitui un marker al pierderii neuronale (48). Mai mult, există studii care au arătat că aceste raporturi pot fi modificate de medicația antiretrovirală (49), deși acest aspect rămâne controversat (50). MRS sugerează că diferite regiuni corticale ar avea vulnerabilitate intrinsecă la afectările neuronale determinate de HIV (51). Nivelurile reduse de glutamat de la nivelul substanței albe din cortexul frontal ar reprezenta un indicator precoce de afectare neurocognitivă, care este independent de HAART (52). De asemenea, s-a demonstrat că determinarea nivelurilor de NAA poate furniza informații asupra metabolismului cerebral ce permit o mai bună înțelegere a mecanismelor virus-organism gazdă implicate în deficitele funcționale ale SNC (53).

MRS și-a demonstrat utilitatea și în evaluarea dezvoltării cortexului în cazul copiilor cu infecție HIV transmisă vertical, prin evidențierea lipsei creșterii în concordanță cu vârsta a NAA (54), dar și în contextul îmbătrânirii la pacienții cu HIV, la care s-au pus în evidență o creștere mai marcată a distrucției neuronale la nivelul ganglionilor bazali și exacerbarea activării gliale în substanța albă frontală (55).

RMN funcțională (RMNf) măsoară fluxul sanguin cerebral prin determinarea modificărilor concentrației paramagnetice a deoxihemoglobinei. RMNf a permis documentarea hiperactivării compensatorii cerebrale înaintea apariției anomaliilor la testările neurocognitive la pacienții cu afectare cognitivă ușoară. Astfel, s-a demonstrat că prezența modificărilor la nivelul circuitului fronto-striat precede afectarea cognitivă la pacienții cu HIV (56). De asemenea, s-au găsit semne de activare la nivelul cortexului prefrontal la pacienții cu deficite cognitive, ca mecanism de compensare a pierderilor neuronale precoce de la acest nivel (57). Într-un studiu longitudinal recent, autorii demonstrează hiperactivitate la nivel neuronal în regiunile prefrontale și parietale posterioare în absența degradării cognitive sugerând afectare funcțională cerebrală determinată de HIV (58).

O formă particulară de rezonanță magnetică funcțională care măsoară nivelurile de oxigen – BOLD (blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance) a fost folosită pentru a măsura

eficiența penetrării ARV la nivelul SNC. Astfel, pacienții cu un scor scăzut de penetrare au avut un răspuns mai mare ca amplitudine (creșterea stresului oxidativ și a nevoilor metabolice) comparativ cu pacienții cu scoruri mari de penetrabilitate și cu grupul control (59). Într-un alt studiu recent care și-a propus să analizeze măsura în care medicația antiretrovirală, în special inhibitorii nucleozidici de revers-transcriptază, determină afectarea activării cerebrale, ca urmare a neurotoxicității lor, pacienții cu tratament antiretroviral au avut pe de o parte nevoie de mobilizarea unei mai mari rezerve funcționale (demonstrată prin creșterea nivelurilor de oxigen din anumite arii corticale în special frontale), iar pe de altă parte au demonstrat o eficiență mai redusă a mobilizării rezervelor funcționale. Având în vedere rezervele funcționale cerebrale limitate, acest studiu demonstrează potențiala scădere în timp a performanțelor la pacienții cu infecție HIV tratați cu antiretrovirale (60).

S-a sugerat chiar și posibilitatea determinării modificărilor permeabilității barierei hemato-encefalice (BHE) prin combinarea mai multor metode (61): RMN cu contrast, ARN HIV plasmatic, MRS care utilizează raportul mioinositol/creatinină ca marker surogat al activării gliale. În acest studiu afectarea cognitivă s-a corelat cu gradul afectării BHE la nivelul ganglionilor bazali.

PET – tomografia cu emisie de pozitroni, care are ca principiu detecția distribuției în organism a unor substanțe radiofarmaceutice care includ radioizotopi emițători de pozitroni, a demonstrat prezența zonelor de hipermetabolism la nivelul ganglionilor bazali, la pacienți inițial asimptomatici care ulterior au dezvoltat un deficit neurocognitiv (62), sugerând că ar putea fi utilizată pentru depistarea pacienților la risc pentru a dezvolta HIV.

Un alt aspect practic al problematicei neuropatogeniei HIV este legat de rolul HAART. Introducerea HAART pare să fi coincis cu reducerea incidenței HIV. Studiile clinice au arătat că HAART ameliorează într-un anumit grad afectările neurocognitive (63), deși nu este clar dacă inhibitorii de protează în combinație conferă avantaje distincte față de combinațiile fără inhibitori de protează. Este neclar dacă beneficiile HAART survin din supresarea parțială, dar suficientă, a replicării HIV în SNC sau din controlul replicării virale în periferie (și prin asta producerea blocării traficului în SNC). O altă arie interesantă este legată de studierea impactului HAART asupra activării monocitelor periferice, existând dovezi că HAART ar modifica profilul citokinelor secretate de monocite și de celulele T (64).

Aparentele beneficii ale HAART sunt deconcertante în condițiile existenței unei slabe penetrări a acestora la nivelul SNC. În prezent, este recunoscut faptul că există o penetrabilitate diferită a anumitor medicamente ARV la nivelul SNC, care este legată de o serie de caracteristici fizico-chimice: legarea de proteinele plasmatică, greutatea moleculară, lipofilia, ionizarea, activitatea mecanismelor de pompă moleculare. Cu cât nivelurile de medicament din LCR sunt mai crescute, cu atât scăderea ARN HIV din LCR este mai semnificativă (12). S-a încercat cuantificarea penetrabilității diferitelor medicamente la nivelul SNC și s-a elaborat un scor de penetrabilitate care poate să constituie un instrument de lucru pentru clinicieni (65). Mai mult, devine consacrat termenul de neuro-HAART care definește un regim cu o mai bună penetrabilitate la nivelul sistemului nervos (66). Studii retrospective și mai ales prospective ulterioare pot aduce clarificări asupra măsurii în care un regim neuro-HAART poate avea un efect protector pentru SNC, atât la pacienții adulți, dar mai ales la copii (66, 67).

Un ultim aspect de care ar trebui să se țină seama într-o abordare cu valențe practice a problematicii neuropatogenei HIV ar fi legat de similitudinile cu alte boli. Astfel, se explorează aspectele similare între modificările neurocognitive, fiziopatologice și imunologice ale HIV și alte boli neurodegenerative cum ar fi scleroza multiplă, boala Alzheimer și boala Parkinson sau cu cele survenite la persoanele în vârstă (68). Elemente comune cu HIV ar fi legate de deteriorarea cognitivă, scăderea memoriei de lucru, și exprimarea crescută a markerilor inflamatori. Există o serie de infecții virale cu agenți bine caracterizați care au un model patogenetic ce se suprapune parțial cu cel al HIV cum ar fi infecțiile cu virusuri herpetice, arbovirusuri, v. rabiei (69).

În ultima perioadă, au apărut argumente din punct de vedere clinic și molecular legate de neuroinvasia virusului hepatitic C (VHC) cu elemente patogenice comune cu HIV: transport prin intermediul macrofagelor la nivelul SNC (70), replicare autonomă la nivelul SNC (71), compartimentalizarea cerebrală (72). Modificări inflamatorii nespecifice par a fi responsabile de patogenia și de simptomatologia neurologică din infecția cu VHC. Mai mult, în cazul co-infecției HIV/VHC prezența VHC la nivelul SNC este relativ frecventă și nu este corelată cu magnitudinea viremiei VHC, ci cu prezența, și magnitudinea viremiei HIV (73).

Recent s-a descris prezența virusului hepatitic B (VHB) în LCR, cu structură diferită de cea plasmatică, sugerând multiplicarea sa la nivelul SNC (74). Grupul nostru a prezentat pentru prima dată

date privind prezența VHB în LCR la pacienții cu infecție HIV (75), mecanismele neuropatogene și alte argumente referitoare la posibila replicare independentă în SNC a VHB, ca și semnificația clinică a acestora urmând a fi demonstrate de studii ulterioare.

## CONCLUZII

Afectarea neurocognitivă determinată de HIV reprezintă o problemă actuală prin numărul semnificativ de persoane afectate și prin existența unor forme minore, asimptomatice la un consult de rutină, dar care au potențial evolutiv. Abordul practic ar fi legat de găsirea unor modalități de diagnostic și consecutiv a unor măsuri terapeutice adecvate. Aceste demersuri sunt afectate de explorarea și înțelegerea incompletă a mecanismelor neuropatogenei HIV, de faptul că o serie de date histopatologice nu oferă indicii asupra aspectelor funcționale.

Măsurarea gradului de afectare neurocognitivă implică, pe lângă o serie de teste clinice, găsirea unor markeri obiectivi care să stea la baza elaborării unui algoritm de diagnostic. Aceștia ar implica explorări neuroimagistice precum și determinarea unor biomarkeri din LCR și ser. Explorările neuroimagistice ar trebui, dincolo de determinări anatomice și morfometrice, să vizeze aspecte funcționale prin măsurarea modificărilor regionale ale concentrației anumitor metaboliți sau a fluxului sanguin. Explorările biologice includ determinarea markerilor virali, imuni și neuronali, care să reflecte extensia infecției cu HIV la nivel cerebral, dar mai ales gradul inflamației și al activării imune care au rol patogenetic major în determinarea afectării neurocognitive. Deși valoarea individuală a markerilor este limitată, asocierea lor pare să ofere date mai concludente asupra afectării neurocognitive. Limitările utilizării acestor markeri sunt legate de faptul că lichidul cefalorahidian nu reflectă fidel gradul de afectare cerebrală și de costurile mari care le fac inaccesibile utilizării lor în practica curentă.

La ora actuală, singurul abord terapeutic este tratamentul antiretroviral, care vizează scăderea nivelului HIV și care nu este capabil decât într-o mică măsură să influențeze fenomenele inflamatorii și de activare imună. Mai mult, prin limitarea penetrabilității anumitor medicamente prin bariera hemato-encefalică, există riscul de a dezvolta concentrații suboptimale care nu reduc adecvat încărcătura virală și pot contribui la apariția unor tulpini rezistente. Folosirea unui regim antiretroviral neuro-

HAART care să cuprindă medicamente cu o bună penetrabilitate la nivelul SNC ar putea reprezenta o soluție pentru pacienții cu afectare neurocognitivă sau chiar o metodă de neuroprotecție pentru copiii cu infecție HIV transmisă vertical sau pentru cei cu neurosusceptibilitate.

Nu în ultimul rând, având în vedere creșterea speranței de viață a pacienților cu infecție HIV, problemele afectărilor neurologice asociate cu vârsta devin prevalente. Tulburările metabolice asociate HIV sau medicației antiretrovirale cresc riscul de accidente vasculare cerebrale. Similar, crește riscul afecțiunilor neurodegenerative asociate

cu vârsta cum ar fi boala/sindromul Parkinson, boala Alzheimer, demența vasculară, mai ales că multe dintre aceste afecțiuni au mecanisme neuropatogenice comune cu cel al HIV. Co-infecția HIV cu virusurile hepatitice C și B pare din ce în ce mai clar a avea o componentă neurotropă care va necesita explorări diagnostice și abordări terapeutice ulterioare. Având în vedere că atât copiii infectați vertical, cât și cei cu infecție HIV parenterală transmisă în copilărie au supraviețuit și au ajuns la vârsta adultă, sunt necesare noi studii care să vizeze evaluarea impactului HIV asupra dezvoltării creierului și a performanțelor neuro-cognitive.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Pendyala G, Want EJ, Webb W, Siuzdak G and Fox HS.** Biomarkers for neuroAIDS: the widening scope of metabolomics. *J Neuroimmune Pharmacol* 2007;2:72-80
2. **Buescher JL, Gross S, Gendelman HE and Ikezu T.** The neuropathogenesis of HIV-1 infection. *Handb Clin Neurol* 2007;85:45-67
3. **McArthur JC, McClernon DR, Cronin MF, et al.** Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. *Ann Neurol* 1997;42:689-98
4. **Ellis RJ, Gamst AC, Capparelli E, et al.** Cerebrospinal fluid HIV RNA originates from both local CNS and systemic sources. *Neurology* 2000;54:927-36
5. **Duiculescu D, Ene L, Burlacu R, et al.** Neurocognitive Impairment in a Romanian Cohort of Children and Young Adults Infected with HIV-1 Clade F. 16th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections Montreal, Canada, 2009:227
6. **Sevigny JJ, Albert SM, McDermott MP, et al.** Evaluation of HIV RNA and markers of immune activation as predictors of HIV-associated dementia. *Neurology* 2004;63:2084-90
7. **Spudich SS, Nilsson AC, Lollo ND, et al.** Cerebrospinal fluid HIV infection and pleocytosis: relation to systemic infection and antiretroviral treatment. *BMC Infect Dis* 2005;5:98
8. **Cysique LA, Brew BJ, Halman M, et al.** Undetectable cerebrospinal fluid HIV RNA and beta-2 microglobulin do not indicate inactive AIDS dementia complex in highly active antiretroviral therapy-treated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:426-9
9. **Letendre SL, Ellis RJ, Everall I, Ances B, Bharti A and McCutchan JA.** Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med* 2009;17:46-56
10. **Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, et al.** HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001;56:257-60
11. **Nath A, Sacktor N.** Influence of highly active antiretroviral therapy on persistence of HIV in the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2006;19:358-61
12. **Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, et al.** Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol* 2004;56:416-23
13. **Burkala EJ, He J, West JT, Wood C and Petito CK.** Compartmentalization of HIV-1 in the central nervous system: role of the choroid plexus. *AIDS* 2005;19:675-84
14. **Kepler TB, Perelson AS.** Drug concentration heterogeneity facilitates the evolution of drug resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:11514-9
15. **Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA and Brew BJ.** Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1249-53
16. **Major EO, Rausch D, Marra C and Clifford D.** HIV-associated dementia. *Science* 2000;288:440-2
17. **Harrington PR, Haas DW, Ritola K and Swanstrom R.** Compartmentalized human immunodeficiency virus type 1 present in cerebrospinal fluid is produced by short-lived cells. *J Virol* 2005;79:7959-66
18. **Pillai SK, Pond SL, Liu Y, et al.** Genetic attributes of cerebrospinal fluid-derived HIV-1 env. *Brain* 2006;129:1872-83
19. **Martin-Garcia J, Cao W, Varela-Rohena A, Plassmeyer ML and Gonzalez-Scarano F.** HIV-1 tropism for the central nervous system: Brain-derived envelope glycoproteins with lower CD4 dependence and reduced sensitivity to a fusion inhibitor. *Virology* 2006;346:169-79
20. **Marra CM, Maxwell CL, Collier AC, Robertson KR and Imrie A.** Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis* 2007;7:37
21. **Smith DM, Zarate S, Shao H, et al.** Pleocytosis is associated with disruption of HIV compartmentalization between blood and cerebral spinal fluid viral populations. *Virology* 2009;385:204-8
22. **Kelder W, McArthur JC, Nance-Sproson T, McClernon D and Griffin DE.** Beta-chemokines MCP-1 and RANTES are selectively increased in cerebrospinal fluid of patients with human immunodeficiency virus-associated dementia. *Ann Neurol* 1998;44:831-5
23. **Ragin AB, Wu Y, Storey P, Cohen BA, Edelman RR and Epstein LG.** Monocyte chemoattractant protein-1 correlates with subcortical brain injury in HIV infection. *Neurology* 2006;66:1255-7
24. **Gisslen M, Chiodi F, Fuchs D, et al.** Markers of immune stimulation in the cerebrospinal fluid during HIV infection: a longitudinal study. *Scand J Infect Dis* 1994;26:523-33
25. **Norgren N, Rosengren L and Stigbrand T.** Elevated neurofilament levels in neurological diseases. *Brain Res* 2003;987:25-31
26. **Hagberg L, Fuchs D, Rosengren L and Gisslen M.** Intrathecal immune activation is associated with cerebrospinal fluid markers of neuronal destruction in AIDS patients. *J Neuroimmunol* 2000;102:51-5
27. **Gisslen M, Hagberg L, Rosengren L, et al.** Defining and evaluating HIV-related neurodegenerative disease and its treatment targets: a combinatorial approach to use of cerebrospinal fluid molecular biomarkers. *J Neuroimmune Pharmacol* 2007;2:112-9
28. **Shiramizu B, Gartner S, Williams A, et al.** Circulating proviral HIV DNA and HIV-associated dementia. *AIDS* 2005;19:45-52
29. **Pulliam L, Gascon R, Stubblebine M, McGuire D and McGrath MS.** Unique monocyte subset in patients with AIDS dementia. *Lancet* 1997;349:692-5
30. **Luo X, Carlson KA, Wojna V, et al.** Macrophage proteomic fingerprinting predicts HIV-1-associated cognitive impairment. *Neurology* 2003;60:1931-7
31. **Toro-Nieves DM, Rodriguez Y, Plaud M, et al.** Proteomic analyses of monocyte-derived macrophages infected with human immunodeficiency virus type 1 primary isolates from Hispanic women with and without cognitive impairment. *J Neurovirol* 2009;15:36-50
32. **Boska MD, Mosley RL, Nawab M, et al.** Advances in neuroimaging for HIV-1 associated neurological dysfunction: clues to the diagnosis, pathogenesis and therapeutic monitoring. *Curr HIV Res* 2004;2:61-78
33. **Gabis L, Belman A, Huang W, Milazzo M and Nachman S.** Clinical and imaging study of human immunodeficiency virus-1-infected youth receiving highly active antiretroviral therapy: pilot study using magnetic resonance spectroscopy. *J Child Neurol* 2006;21:486-90



34. Paul R, Cohen R, Navia B and Tashima K. Relationships between cognition and structural neuroimaging findings in adults with human immunodeficiency virus type-1. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:353-9
35. Jakobsen J, Gyldensted C, Brun B, Bruhn P, Helweg-Larsen S and Arlien-Soborg P. Cerebral ventricular enlargement relates to neuropsychological measures in unselected AIDS patients. *Acta Neurol Scand* 1989;79:59-62
36. Archibald SL, Masliah E, Fennema-Notestine C, et al. Correlation of in vivo neuroimaging abnormalities with postmortem human immunodeficiency virus encephalitis and dendritic loss. *Arch Neurol* 2004;61:369-76
37. Thompson PM, Dutton RA, Hayashi KM, et al. Thinning of the cerebral cortex visualized in HIV/AIDS reflects CD4+ T lymphocyte decline. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:15647-52
38. Thompson PM, Dutton RA, Hayashi KM, et al. 3D mapping of ventricular and corpus callosum abnormalities in HIV/AIDS. *Neuroimage* 2006;31:12-23
39. Apostolova LG, Thompson PM. Brain mapping as a tool to study neurodegeneration. *Neurotherapeutics* 2007;4:387-400
40. Pomara N, Crandall DT, Choi SJ, Johnson G and Lim KO. White matter abnormalities in HIV-1 infection: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res* 2001;106:15-24
41. Filippi CG, Ulug AM, Ryan E, Ferrando SJ and van Gorp W. Diffusion tensor imaging of patients with HIV and normal-appearing white matter on MR images of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:277-83
42. Ragin AB, Wu Y, Storey P, Cohen BA, Edelman RR and Epstein LG. Diffusion tensor imaging of subcortical brain injury in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Neurovirol* 2005;11:292-8
43. Cloak CC, Chang L and Ernst T. Increased frontal white matter diffusion is associated with glial metabolites and psychomotor slowing in HIV. *J Neuroimmunol* 2004;157:147-52
44. Dousset V, Armand JP, Huot P, Viaud B and Caille JM. Magnetization transfer imaging in AIDS-related brain diseases. *Neuroimaging Clin N Am* 1997;7:447-60
45. Ragin AB, Storey P, Cohen BA, Edelman RR and Epstein LG. Disease burden in HIV-associated cognitive impairment: a study of whole-brain imaging measures. *Neurology* 2004;63:2293-7
46. Wu Y, Storey P, Carrillo A, et al. Whole brain and localized magnetization transfer measurements are associated with cognitive impairment in patients infected with human immunodeficiency virus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:140-5
47. Tarasow E, Wiercinska-Drapalo A, Kubas B, et al. Cerebral MR spectroscopy in neurologically asymptomatic HIV-infected patients. *Acta Radiol* 2003;44:206-12
48. Pavlakis SG, Lu D, Frank Y, et al. Brain lactate and N-acetylaspartate in pediatric AIDS encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:383-5
49. Wilkinson ID, Lunn S, Miszkil KA, et al. Proton MRS and quantitative MRI assessment of the short term neurological response to antiretroviral therapy in AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:477-82
50. Chang L, Ernst T, Witt MD, et al. Persistent brain abnormalities in antiretroviral-naive HIV patients 3 months after HAART. *Antivir Ther* 2003;8:17-26
51. Ratai EM, Pilkenton SJ, Greco JB, et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy reveals region specific metabolic responses to SIV infection in the macaque brain. *BMC Neurosci* 2009;10:63
52. Sailasuta N, Ernst T and Chang L. Regional variations and the effects of age and gender on glutamate concentrations in the human brain. *Magn Reson Imaging* 2008;26:667-75
53. Lentz MR, Kim WK, Lee V, et al. Changes in MRS neuronal markers and T cell phenotypes observed during early HIV infection. *Neurology* 2009;72:1465-72
54. Keller MA, Venkatraman TN, Thomas A, et al. Altered neurometabolite development in HIV-infected children: correlation with neuropsychological tests. *Neurology* 2004;62:1810-7
55. Ernst T, Chang L. Effect of aging on brain metabolism in antiretroviral-naive HIV patients. *AIDS* 2004;18 Suppl 1:S61-7
56. Melrose RJ, Tinaz S, Castelo JM, Courtney MG and Stern CE. Compromised fronto-striatal functioning in HIV: an fMRI investigation of semantic event sequencing. *Behav Brain Res* 2008;188:337-47
57. Ernst T, Chang L, Jovicich J, Ames N and Arnold S. Abnormal brain activation on functional MRI in cognitively asymptomatic HIV patients. *Neurology* 2002;59:1343-9
58. Ernst T, Yakupov R, Nakama H, et al. Declined neural efficiency in cognitively stable human immunodeficiency virus patients. *Ann Neurol* 2009;65:316-25
59. Ances BM, Roc AC, Korczykowski M, Wolf RL and Kolson DL. Combination antiretroviral therapy modulates the blood oxygen level-dependent amplitude in human immunodeficiency virus-seropositive patients. *J Neurovirol* 2008;14:418-24
60. Chang L, Yakupov R, Nakama H, Stokes B and Ernst T. Antiretroviral treatment is associated with increased attentional load-dependent brain activation in HIV patients. *J Neuroimmune Pharmacol* 2008;3:95-104
61. Avison MJ, Nath A, Greene-Avison R, Schmitt FA, Greenberg RN and Berger JR. Neuroimaging correlates of HIV-associated BBB compromise. *J Neuroimmunol* 2004;157:140-6
62. von Giesen HJ, Antke C, Hefter H, Wenserski F, Seitz RJ and Arendt G. Potential time course of human immunodeficiency virus type 1-associated minor motor deficits: electrophysiologic and positron emission tomography findings. *Arch Neurol* 2000;57:1601-7
63. Grant I. Neurocognitive disturbances in HIV. *Int Rev Psychiatry* 2008;20:33-47
64. Imami N, Antonopoulos C, Hardy GA, Gazzard B and Gotch FM. Assessment of type 1 and type 2 cytokines in HIV type 1-infected individuals: impact of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999;15:1499-508
65. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008;65:65-70
66. Brew BJ. HIV, the brain, children, HAART and 'neuro-HAART': a complex mix. *AIDS* 2009
67. Patel K, Ming X, Williams PL, Robertson KR, Oleske JM and Seage GR, 3rd. Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents. *AIDS* 2009
68. Brew BJ, Crowe SM, Landay A, Cysique LA and Guillemin G. Neurodegeneration and Ageing in the HAART Era. *J Neuroimmune Pharmacol* 2008
69. Wang T, Rumbaugh JA and Nath A. Viruses and the brain: from inflammation to dementia. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:393-407
70. Bednarska A, Horban A and Radkowski M. Central nervous system as a possible site of HCV replication. *Przegl Epidemiol* 2007;61:739-45
71. Letendre S, Paulino AD, Rockenstein E, et al. Pathogenesis of hepatitis C virus coinfection in the brains of patients infected with HIV. *J Infect Dis* 2007;196:361-70
72. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD and Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004;78:5170-83
73. Murray J, Fishman SL, Ryan E, et al. Clinicopathologic correlates of hepatitis C virus in brain: a pilot study. *J Neurovirol* 2008;14:17-27
74. Inoue J, Ueno Y, Kogure T, et al. Analysis of the full-length genome of hepatitis B virus in the serum and cerebrospinal fluid of a patient with acute hepatitis B and transverse myelitis. *J Clin Virol* 2008;41:301-4
75. Duiculescu D, Ene L, Tardei G, Ionescu C, Ruta S. Presence of hepatitis B virus in cerebrospinal fluid of HIV-1 co-infected adolescents. *Journal of the International AIDS Society* 2008;11:P275