

AFECTAREA NEUROCOGNITIVĂ LA PACIENȚII CU INFECȚIE HIV-1 – REACTUALIZAREA CRITERIILOR DE DIAGNOSTIC ȘI A METODELOR DE EVALUARE

*Neurocognitive impairment in HIV-1 infected patients –
refinement of diagnosis criteria and evaluation methods*

Dr. Luminița Ene¹, Dr. Sorin Ene², Conf. Dr. Dan Duiculescu^{1,3}

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București

²Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni“, București

³Facultatea de Medicină „Titu Maiorescu“, București

REZUMAT

Afectarea neurocognitivă a pacienților cu infecție HIV reprezintă o problemă de actualitate, deși în contextul actual al terapiei antiretrovirale s-a înregistrat un declin de la formele severe la forme clinice moderate sau ușoare. Ca urmare, au fost necesare remanieri nosologice, definițiile acceptate actual fiind încadrate în conceptul de HAND (HIV associated neurocognitive disorders – tulburări neurocognitive asociate HIV). Articolul își propune o trecere în revistă a definițiilor demenței și ale altor deficite cognitive apărute în cursul unor boli infecțioase. Sunt abordate în special clasificările deficitelor cognitive la pacienții cu infecție HIV. Este subliniat rolul evaluării neuropsihologice ca o parte esențială a unei evaluări comprehensive a persoanei cu HIV ca și implicațiile practice ale diagnosticului unei afectări neurocognitive secundare HIV.

Cuvinte cheie: HIV, afectare neurocognitivă, HAND

ABSTRACT

The neurocognitive impairment of HIV-infected patients is currently still a problem, even if the severity of the impairment declined in the antiretroviral therapy era, from severe to milder or moderate forms. Thus nosological changes became necessary, and nowadays the accepted definitions are included in the concept of HAND (HIV associated neurocognitive disorders). The review is focused on the definition of dementia and other cognitive disorders associated with several infectious diseases and especially on classification of neurocognitive deficits in HIV-infected patients. The role of neurocognitive evaluation, as essential part of a comprehensive evaluation of a HIV-infected person and the practical implications of a neurocognitive impairment are discussed.

Key words: HIV, neurocognitive impairment, HAND

În medicina actuală apar anumite afecțiuni situate la granița dintre două specialități medicale, astfel încât, indiferent de specialitate, medicul pus în fața unui asemenea caz este pe bună dreptate reticent în abordarea lui. Reticența lui provine din

lipsa de informații actuale în domeniul medical de peste graniță și la imposibilitatea realizării unei imagini de ansamblu a cazului. Dincolo de necesitatea unei colaborări interdisciplinare pentru un abord corect, în aceste situații este necesară o restructurare

Adresa de corespondență:

Dr. Luminița Ene, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, Șos. Mihai Bravu, Nr. 281, Sector 3, București, Cod 030303

nosologică și crearea unor criterii de diagnostic care să fie specifice, clare, comprehensive și accesibile clinicienilor pentru un diagnostic corect și un abord terapeutic corespunzător.

Afectarea neurocognitivă în cadrul infecției cu HIV este unul din cele mai elocvente exemple în acest sens. Demența HIV a fost recunoscută încă de la început ca fiind una dintre bolile definitorii SIDA. Definiția Center of Disease Control (CDC) a demenței HIV din 1993 (1) includea existența unei afectări cognitive și a unei afectări motorii, care interferează cu activitățile cotidiene și progresează săptămâni sau luni în absența altor afecțiuni concomitente, acestea necesitând a fi excluse prin examinarea LCR și examene neuroimagistice (CT sau RMN) sau histologice. Această definiție avea un caracter general și includea componenta motorie care nu figura în cadrul definiției „clasice” a demenței. În cele ce urmează vom face o prezentare a demenței HIV din perspectiva dublă (a medicului psihiatru și a celui infecționist), prezentarea particularităților și limitărilor definiției demenței HIV, cu reconsiderarea recentă a abordării afectării neurocognitive din cadrul infecției HIV.

Apariția primei ediții a Manualului Statistic și Diagnostic (DSM – The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), în anul 1952, a reprezentat primul pas făcut în nosografia modernă pentru a unifica modurile de gândire clinică și ale criteriilor de diagnosticare a tulburărilor mentale pentru clinicienii din Statele Unite inițial, ulterior pentru clinicienii din întreaga lume. Exemplul americanilor a fost urmat de europeni, prin apariția Clasificării Internaționale a Maladiilor (ICD). Efortul considerabil de a crea criterii unice de diagnosticare și clasificare a condițiilor medicale și psihiatrice a continuat în următoarele decenii, când au apărut următoarele ediții ale ambelor nosografii, cea americană și cea europeană, superpozabile ca mod de abordare și criterii clinice de diagnostic pentru aproximativ 90% dintre condițiile psihiatrice incluse.

În acest moment, sunt în vigoare ediția a patra revizuită a DSM (DSM-IV-TR) (2) și a zecea ediție a ICD (ICD-10) (3). Unitare ca și concepție și redactare, fiecare dintre ele reprezintă ghidul de diagnostic pentru profesioniștii care diagnostichează și tratează condiții psihiatrice în aproape toată lumea.

Natura „cuantică” a criteriilor de diagnostic, caracterul relativ selectiv al criteriilor de includere și excludere din aceste taxinomii internaționale oferă însă o „sită diagnostică” destul de restrictivă. Această „sită” funcționează restrictiv în sensul în care afirmă sau infirmă prezența condiției X, dar nu permite luarea în calcul a condiției Y, asemănătoare

clinic cu condiția X și diagnosticabilă cu un set mai redus de criterii.

Această situație apare mai ales la condițiile medicale situate la granița dintre somatic și psihic, unde mecanismele patogenice se întrepătrund și pot crea diferite tablouri clinice individuale, reprezentând condiții medicale nedagnosticabile conform criteriilor nosologice actuale.

O astfel de zonă de graniță este reprezentată de deficitul cognitive în cadrul infecției HIV. HIV face parte din familia de retrovirusuri care sunt capabile să inducă leziuni neurologice. HIV determină afectarea sistemului nervos prin două mecanisme: afectarea primară, care implică exclusiv HIV cu modificările produse de către acesta, și afectarea secundară, implicând existența unui alt agent patogen oportunist care determină afectare neurologică în contextul imunodepresiei determinate de infecția cu HIV.

Introducerea terapiei antiretrovirale înalt active (HAART) a determinat o reducere dramatică a infecțiilor oportuniste (4), prin supresia replicării virale și restaurarea cel puțin parțială a funcției imune. Ca urmare, cele mai frecvente manifestări neuro-psihice care apar în prezent sunt determinate de afectarea primară determinată de HIV la nivelul sistemului nervos (5). HIV-1 pătrunde la nivelul sistemului nervos central (SNC) încă din fazele inițiale ale infecției, 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. Encefalopatia HIV este consecința distrucțiilor tisulare survenite în urma unui răspuns inflamator imun prelungit și slab controlat prin mecanisme compensatorii și replicării HIV, care în plan clinic se manifestă prin simptome cognitive, motorii și comportamentale (6). Celulele afectate inițial de către HIV sunt macrofagele derivate din sânge, microgliile de la nivel cortical și, într-o mai mică măsură astrocitele, majoritatea autorilor fiind de acord că neuronii nu sunt primar afectați (7). Afectarea și distrucția neuronală survin ca urmare a injuriilor determinate de neurotoxinele HIV și de factori inflamatori și de activare imună (8-10). Drept urmare, distrucțiile neuronale din encefalopatia HIV nu se datorează infecției directe a neuronilor, ci efectului substanțelor proinflamatorii eliberate de macrofage și apoptozei controlate prin toxinele virale. Sub aspect histologic, atrofia cerebrală, în special cea subcorticală, a fost considerată încă de la început unul din markerii encefalopatiei HIV. Au fost descrise unele zone cu afectare predilectă, cum

ar fi ganglionii bazali, hipocampul și cortexul temporal (11). Leziunile SNC induse de HIV se manifestă clinic prin variate grade de tulburări neurocognitive, adică tulburări ale funcțiilor superioare cerebrale – memorie, atenție, funcții executive (planificare, evaluare, rezolvare de probleme), limbaj și abilități perceptuale.

Principala și cea mai gravă condiție psihiatrică produsă de infecția HIV este demența.

DSM-IV (2) definește demența astfel:

- Apariția multiplelor deficite cognitive care sunt produse de efectele directe ale unei condiții medicale generale, de o substanță sau au o etiologie plurifactorială. Deficitele cognitive cuprind deficite mnezice cel puțin una din următoarele:
 - afazie – tulburări de exprimare sau receptare a limbajului vorbit;
 - apraxie – afectarea capacității de a executa activități motorii în prezența unor funcții motorii intacte;
 - agnozie – incapacitatea de a recunoaște și identifica obiecte în prezența unor funcții senzoriale intacte;
 - tulburarea funcțiilor executive (planificare, organizare, secvențializare, abstractizare).
- Aceste deficite cognitive sunt suficient de severe pentru a produce afectare ocupațională sau socială și reprezintă un declin față de un nivel de funcționare atins în trecut.
- Debutul este progresiv și declinul cognitiv este continuu.
- Deficitele cognitive nu apar doar în cursul unui episod de delirium.

ICD-10 (3) definește demența astfel:

- Sindrom produs de o condiție cerebrală, de obicei cu natură cronică sau progresivă, în care apare afectarea mai multor funcții corticale superioare, incluzând memoria, gândirea, orientarea, înțelegerea, abilitățile de calcul, capacitatea de învățare, capacitatea de exprimare verbală, judecata.
- Afectarea funcțiilor cognitive este de obicei însoțită, și chiar uneori precedată, de deteriorarea controlului emoțional, comportamentului social și motivației.
- Deficitele cognitive nu apar doar în cursul unui episod de delirium.

Demența este considerată ca fiind cea mai severă forma de afectare cognitivă. În cadrul ICD-10 (3) se descrie o formă de tulburare cognitivă ușoară, care este caracterizată prin afectarea memoriei, dificultăți de memorie și reducerea capacității de concentrare asupra unei sarcini pentru o perioadă mai

lungă. Deseori apare o senzație marcată de oboseală mentală la expunerea la sarcini cognitive, iar învățarea unor noțiuni noi este percepută subiectiv ca dificilă, chiar dacă obiectiv este satisfăcătoare. Nici un simptom nu este atât de sever pentru diagnosticul de demență sau delirium. Acest diagnostic se pune doar în prezența unei condiții organice specificate, fiind exclus în prezența oricărei tulburări psihice codificate. Diagnosticile diferențiale includ: sindromul postencefalitic și sindromul postcontuzional.

În funcție de zonele corticale afectate și de mecanismele neuropatologice implicate, demența poate fi corticală, subcorticală sau mixtă. În cadrul demenței corticale, (boala Alzheimer și boala Creutzfeldt-Jacob, afectarea cognitivă este manifestată prin dificultăți de limbaj (afazie), dificultăți de coordonare și dificultăți mnezice. În cazul demențelor subcorticale (ex.: demența HIV și boala Huntington), în care afectarea preponderentă este la nivelul zonelor subcorticale cu rol de releu, există o afectare diferită a domeniilor cognitive. Tulburările de memorie apar mai ales în cadrul învățării și rememorării materialului recent și există o lentoare psihomotorie mai ales în concentrarea atenției și în domeniul funcțiilor executive. Dacă limbajul este afectat, această afectare apare în fluența discursului (afectarea fluxului și ritmului ideativ) și mai puțin ca disfazie receptivă sau expresivă.

Dincolo de definiția demenței și a tulburării cognitive ușoare, o altă condiție psihiatrică interesantă din perspectiva specialistului de boli infecțioase este tulburarea de personalitate prin condiții organice. Descrisă în cadrul ICD-10, include alterarea semnificativă a modelelor comportamentale premorbide care implică exprimarea emoțiilor, nevoilor și impulsurilor. Afectarea cognitivă și comportamentul sexual alterat pot face parte din tabloul clinic. Este necesară prezența unei condiții organice care să producă aceste modificări. Afectarea sistemului nervos de către diferiți agenți patogeni (bacterii, virusuri, paraziți) direct sau indirect (prin mecanisme imune) se încadrează între condițiile organice ale definiției anterior menționate.

Sindromul postencefalitic este poate cea mai cunoscută entitate psihiatrică din cadrul acestui grup. Acesta include modificări nespecifice variabile și potențial reversibile instalate după o encefalită virală sau bacteriană. Simptomele sunt nespecifice și depind de individ, de agentul cauzal, vârstă și de momentul infecției. Această afectare este deseori reversibilă, în contrast cu tulburarea organică de personalitate. Simptomele sindromului postencefalitic includ stare de rău general, apatie sau iritabilitate, dificultăți de învățare, afectarea patternurilor

Tabelul 1. Stadializarea dementei HIV- scala Memorial Sloan-Kettering (MSK) (24)

Stadiu	Descriere
Stadiul 0 – normal	<ul style="list-style-type: none"> • funcții normale mentale și motorii
Stadiul 0.5 – subclinic	<ul style="list-style-type: none"> • simptome minime sau echivoce fără afectarea activităților zilnice • semne neurologice de fond cum ar fi încetinirea mișcărilor fine ale degetelor sau reflexelor
Stadiul 1 – ușor	<ul style="list-style-type: none"> • deficit cognitiv care compromite efectuarea activităților zilnice considerate solicitante
Stadiul 2 – moderat	<ul style="list-style-type: none"> • deficit cognitiv care împiedică pacientul să-și desfășoare activitățile zilnice solicitante; • poate necesita ajutor pentru mers
Stadiul 3 – sever	<ul style="list-style-type: none"> • deficit cognitiv care permite efectuarea doar a sarcinilor rudimentare • nu poate: <ul style="list-style-type: none"> – reține o povestire nouă – susține o conversație • necesită frecvent ajutor la mers
Stadiul 4 – final	<ul style="list-style-type: none"> • deficit cognitiv care nu permite pacientului să înțeleagă mediul înconjurător • este practic mut, paraparetic sau paraplegic • deseori cu dublă incontinență

de somn și alimentare și modificări ale comportamentelor sexual și social. Se descriu de asemenea o serie de disfuncții neurologice asociate cum ar fi paralizii, surditate, afazie, apraxie de construcție și acalculie. Un exemplu în acest sens este sindromul Klüver-Bucy – sindrom postencefalic instalat de obicei după encefalita herpetică, caracterizat prin apatizare emoțională, explorare necontrolată a tuturor obiectelor din jur, bulimie și hipersexualitate. Alte semne și simptome mai includ afazia, amnezia, demența și convulsiile (12, 13). În ceea ce privește reversibilitatea simptomelor sindromului postencefalic, o parte dintre pacienți nu mai au aceeași calitate a vieții după un episod de encefalită (14). Cele mai frecvente simptome sunt astenia, deficite de concentrare și afectarea memoriei. S-a descris un sindrom parkinsonian postencefalic prin afectarea substanței negre. Această entitate a fost descrisă mai ales în contextul encefalitei letargice (von Economo) (15). Encefalita asociată clasic cu demența este boala Creutzfeldt-Jakob, o afecțiune neurologică degenerativă incurabilă și invariabil fatală, determinată de prioni, caracterizată prin demențiere progresivă, tulburări de personalitate și halucinații (16).

După cum reiese din prezentarea anterioară, afectarea neurocognitivă este în general reversibilă după episodul encefalic acut. În ceea ce privește infecția HIV, s-a demonstrat persistența afectării neurocognitive în pofida controlului eficient al replicării HIV. Apariția terapiei antiretrovirale înalt active (highly active antiretroviral therapy – HAART), în 1997, a determinat o reducere a infecțiilor oportuniste și a mortalității (17). Consecutiv s-a descris și reducerea incidenței demenței asociate HIV (HAD) până la 10% (18), (19). Entuziasmul inițial legat de scăderea afectării neurocognitive în rândul pacienților cu infecție HIV a dispărut însă la scurt timp după aceea, prevalența afectării neuro-

cognitive, mai ales a celor minore, fiind în prezent în creștere (20-22).

Din punctul de vedere al clinicianului care îngrijește pacienți cu infecție HIV, criteriile de diagnostic ale DSM și ICD sunt evident insuficiente, pentru că nu includ afectarea motorie, nu menționează explicit domeniile cognitive afectate și includ doar declinul continuu și inexorabil (fără a permite evoluția cu recuperare cognitivă parțială), exclud deteriorarea acută care, deși rară, este întâlnită uneori în cazul persoanelor cu infecție HIV. Din aceste motive, a existat un interes constant în realizarea unor definiții de caz pentru afectarea neurocognitivă asociată infecției HIV. În afara HAD, a apărut necesitatea descrierii unor deficite neurocognitive care reprezintă stadii intermediare ale afectării neurocognitive în cadrul infecției HIV. S-a constatat că trecerea pacienților dintr-un stadiu de deteriorare cognitivă în altul se poate face în ambele sensuri. Urmărirea acestor modificări (evolutive, respectiv involutive) poate reprezenta un instrument util de validare a eficacității tratamentului. Evaluarea clinică a tulburărilor neurocognitive asociate HIV a fost îngreunată de terminologia imprecisă și uneori confuză. În primul deceniu după descrierea bolii HIV, termenii de encefalopatie HIV sau encefalită HIV erau în uz comun, dar nu aveau criterii precise de diagnostic. Termenul de demență HIV a fost introdus în 1987 de Navia și Price (23). Termeni ca AIDS Dementia Complex (complexul demenței SIDA) sau Demență Asociată HIV erau utilizați pentru a defini același tip de tulburare. Pentru pacienții cu un oarecare grad de afectare a fost propus un sistem de stadializare care să permită clasificarea severității pe o scală punctuală, scala Memorial Sloan-Kettering, de la o pierdere ușoară de memorie și lentoare motorie până la colapsul cognitiv-motor profund (tabelul 1).

Sistemul de clasificare propus de Academia Americană de Neurologie (AAN) în 1991 a oferit o clasificare mai elaborată, care definea două sindroame cu tulburări neurocognitive asociate HIV: complexul demential asociat HIV (HIV dementia complex) și tulburarea cognitivă și motorie minoră. Primul sindrom era atribuit pacienților cu tulburări severe cognitive, motorii și/sau emoționale/de personalitate cu impact marcat asupra abilității de a funcționa independent. Cel de-al doilea, care venea ca o urmare firească a observațiilor clinice, descria o formă mai ușoară și cu impact mai mic asupra vieții cotidiene. Criteriile AAN din 1991 (tab. 2) se refereau la: 1) o anormalitate dobândită în cel puțin 2 arii cognitive non-motorii, cauzând afectarea muncii sau activităților zilnice (activities of daily living – ADL) și 2) o anormalitate a funcțiilor motorii sau neuropsihiatrice sau o anormalitate a funcțiilor psihosociale (motivație, control emoțional, comportament social).

Tabelul 2. Complexul cognitiv-motor asociat HIV-1 (25)

<p>1) HAD – complexul demenței asociate HIV</p> <p>Probabil (trebuie să aibă cel puțin unul din următoarele):</p> <p>1) Anomalie dobândită în cel puțin două din abilitățile cognitive (prezentă pentru cel puțin o lună): atenție/concentrare, viteza procesării informațiilor, abstracție, capacități vizuo-spațiale, memorie/învățare și limbaj/vorbire. Declinul trebuie verificat prin anamneză și evaluarea statusului mental. În toate cazurile, atunci când este posibil, anamneza ar trebui obținută de la un aparținător și examinarea ar trebui întregită prin testare neuropsihologică. Disfuncția cognitivă care determină afectarea muncii sau activităților cotidiene (ADL – activities of daily living) va fi evaluată obiectiv sau prin interviuarea unui aparținător. Această disfuncție trebuie să nu fie atribuibilă în mod particular unei afecțiuni sistemice severe.</p> <p>2) Cel puțin una din următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalie dobândită în funcția motorie sau de performanță, verificate printr-un examen clinic (ex.: mișcări rapide îngreunate, șchiopătare, incoordonarea mișcărilor, hiperreflexie, hipertonie sau slăbiciune), teste neuropsihologice (ex.: viteza motorie rapidă, manualitate, mișcări motorii perceptuale) sau ambele. • Declin în controlul motivațional și emoțional sau modificări în comportamentele sociale; aceasta poate fi caracterizată prin una din următoarele: modificări ale personalității cu apatie, inerție, iritabilitate, labilitate emoțională sau instalarea de novo a afecțiilor judecătii caracterizată prin comportament social inadecvat sau dezinhbat. <p>3) Absența alterării conștiinței timp suficient de lung pentru a stabili prezența #1.</p> <p>4) Dovezi legate de o altă etiologie, inclusiv infecții oportuniste ale SNC sau neoplazii, tulburări psihiatrice</p>

(ex.: tulburare depresivă), uz de alcool sau de altă substanță sau sevraj acut sau cronic de substanțe, trebuie căutate prin anamneză, examen fizic și psihiatric și investigații de laborator și radiologice (ex.: puncție lombară, neuroimagică). Dacă este prezentă o altă etiologie potențială (ex.: depresie majoră) aceasta nu este cauza simptomelor și semnelor cognitive, motorii sau comportamentale de mai sus.

Posibilă (trebuie să aibă una din următoarele)

1) Alte etiologii posibile prezente (trebuie să aibă una din următoarele):

- După cum urmează (vezi probabil # 1, 2, 3).
- Alte etiologii potențiale sunt prezente, dar cauza 1 este sigură.

2) Evaluare clinică incompletă (trebuie să aibă fiecare din următoarele):

- După cum sunt prezentate mai jos (vezi probabil # 1,2 și 3).
- Etiologia nu poate fi determinată (nu s-au efectuat investigații adecvate de laborator sau radiologice).

2) Tulburare cognitivă minoră-motorie (MCMD – minor cognitive motor disorder)

Probabilă (trebuie să aibă fiecare din următoarele)

1) Cel puțin două din următoarele:

a) Anomalii cognitive / motorii / comportamentale (trebuie să aibă fiecare din următoarele):

- Cel puțin două din următoarele simptome cognitive, motorii sau comportamentale (prezente pentru o perioadă de cel puțin 1 lună) verificate cu o anamneză credibilă (obținută dacă este posibil de la un aparținător):
 - Afectarea atenției și puterii de concentrare
 - Lentoare mentală
 - Afectarea memoriei
 - Încetinirea mișcărilor
 - Incoordonare
 - Modificări de personalitate sau iritabilitate sau labilitate emoțională

b) Anomalii cognitive/motorii dobândite, verificate printr-un examen neurologic sau neuropsihiatric (ex.: viteza motorie fină, dexteritate, abilități motorii perceptuale, atenție, concentrare, viteza procesării informațiilor, memorie/învățare sau limbaj/vorbire).

2) Modificări determinate de anomalii cognitive/motorii/comportamentale (vezi 1) care determină afectare moderată a muncii sau activității cotidiene (verificate obiectiv sau prin interogarea unui aparținător).

3) Nu îndeplinește criteriile pentru complexul demenței asociate HIV sau mielopatiei.

4) Nu există evidență pentru o altă etiologie, inclusiv infecții oportuniste ale CNS, malignități sau afecțiuni severe sistemice, evaluate printr-o anamneză adecvată, examen clinic, investigații radiologice și de laborator (ex.: puncție lombară, neuroimagică). Afecțiunile anterior menționate nu sunt atribuite doar efectelor consumului activ de alcool sau de substanțe, sevrajului acut sau cronic, tulburărilor de adaptare sau altor afecțiuni psihiatrice.

Posibilă (trebuie să prezinte una din următoarele):

1) Prezența altor etiologii posibile (trebuie să prezinte următoarele):

- Cele menționate anterior (vezi probabil:# 1,2,3)
- Alte etiologii sunt prezente, și cauza anomaliilor cognitive/motorii sau comportamentale este incertă

2) Evaluare clinică incompletă (trebuie să prezinte fiecare din următoarele):

- Cele menționate mai sus ca probabile #1, 2 și 3
- Etiologia nu poate fi determinată cu certitudine (nu s-au efectuat investigații de laborator sau radiologice adecvate)

Pentru scopuri de cercetare complexul demenței asociate HIV-1 poate fi codat pentru a descrie criteriile majore:

HAD necesită criteriile 1,2a, 2b, 3 și 4

HAD motor necesită criteriile 1,2a,3 și 4

HAD comportamental necesită criteriile 1, 2b, 3 și 4

Nivelul de afectare, ca și consecința a disfuncției cognitive, trebuie evaluat după cum urmează:

Ușor:

Scăderea performanței la lucru, incluzând lucrul la domiciliu care este observabil și de către alte persoane. Incapabil de a-și exercita meseria uzuală, dar poate face față unui job mai puțin solicitant. Activitățile cotidiene sau cele sociale sunt afectate, dar nu într-o asemenea măsură încât să facă respectiva persoană dependentă de alții. Persoana afectată nu își poate asuma sarcini mai complicate sau activități recreative. Persoana este capabilă de a se autoîngriji la un nivel bazal, cum ar fi alimentația, îmbrăcătul, menținerea igienei personale, dar are dificultăți în realizarea activităților mai laborioase cum ar fi managementul banilor, cumpărăturile, folosirea transportului public, condusul autovehiculului sau ținerea evidenței programărilor sau a medicației.

Moderat:

Incapacitatea de a munci, inclusiv la domiciliu. Incapabil să funcționeze fără asistență din partea unei terțe persoane pentru activitățile cotidiene, inclusiv îmbrăcarea, menținerea igienei personale, alimentația, cumpărăturile, folosirea banilor și mersul, dar capabil să își comunice nevoile de bază.

Sever:

Incapabil de a realiza orice activitate cotidiană fără asistență. Are nevoie de supraveghere continuă. Incapabil să își mențină igiena personală, aproape sau absolut mut.

Aplicarea criteriilor AAN din 1991 nu identifica numărul de domenii afectate care necesită a fi investigate și nu specifica complet gradul afectării neurocognitive, determinând variabilitate în estimarea clinică a severității. De asemenea, deși se introducea o formă intermediară de afectare, nu erau definite formele ușoare de dificultăți cognitive care nu interferează substanțial cu funcționarea zilnică.

Cea mai recentă revizie a clasificării deficitelor neurocognitive asociate HIV a fost propusă de un grup de lucru din Frascati, Italia, cu suportul Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite (NIH) (26). S-a schimbat în primul rând terminologia, introducându-se titulatura de HAND – HIV Associated Neurocognitive Disorders (tulburări neurocognitive asociate HIV), tocmai pentru a accentua faptul că tulburările neurocognitive documentate erau o trăsătură esențială în diagnosticul tulburărilor neurocognitive asociate cu HIV. De asemenea, s-au creat criterii mai precise de diagnostic care au fost integrate în cadrul a trei sindroame: afectare neurocognitivă asimptomatică (ANI – Asimptomatic Neurocognitive Impairment), tulburări neurocognitive ușoare (MND – Mild Neurocognitive Disorders) și demența asociată HIV (HAD – HIV Associated Dementia). Tabelul 3 prezintă criteriile pentru aceste sindroame.

Tabelul 3. Criteriile grupului de lucru Frascati pentru tulburările neurocognitive asociate HIV (HAND)

Afectare neurocognitivă asimptomatică asociată HIV (ANI)*

1. Afectare dobândită a funcționării cognitive, implicând cel puțin două domenii, documentate de performanțe la cel puțin o deviație standard (SD) sub media normelor neuropsihologice standardizate pentru vârstă și educație. Evaluarea neuropsihologică trebuie să urmărească minimum: limbaj, memoria de lucru/atenție, abstractizare, memorie (învățare, evocare), viteza procesării informației, abilități motorii și senzorial-perceptive.

2. Afectarea cognitivă nu interferează cu funcționarea cotidiană.

3. Afectarea cognitivă nu întrunește criteriile pentru delirium sau demență.

4. Nu există dovezi ale unei cauze preexistente pentru ANI¹.

Tulburare neurocognitivă ușoară asociată cu HIV-1²

1. Afectare dobândită a funcționării cognitive, implicând cel puțin două domenii, documentate de

*Dacă există un diagnostic anterior de ANI, dar la acest moment nu întrunește criteriile, se pune diagnosticul de ANI în remisiune.

¹Dacă individul cu suspiciune de ANI întrunește criteriile pentru episod depresiv major sau dependență de substanțe, diagnosticul de ANI se va amâna pentru o examinare ulterioară, când depresia majoră s-a remis sau la cel puțin o lună de la întreruperea consumului de substanțe.

²Dacă există un diagnostic anterior de MND, dar la acest moment nu întrunește criteriile, se pune diagnosticul de MND în remisiune.

performanțe la cel puțin o SD sub media normelor standardizate neuropsihologice pentru vârstă și educație. Evaluarea neuropsihologică trebuie să urmărească minimum: limbaj, memoria de lucru/atenție, abstractizare, memorie (învățare, evocare), viteza procesării informației, abilități motorii și senzorial-perceptive

2. Tipic, aceasta corespunde unui stadiu pe scala MSK de 0,5-1,0

3. Afectarea cognitivă produce cel puțin o interferență ușoară în funcționarea zilnică (cel puțin una din următoarele):

- Reducerea autoraportată a rapidității proceselor mentale, ineficiență în muncă, în întreținerea locuinței sau în funcționarea socială
- Observarea de către cei din jur a unui ușor declin în rapiditatea proceselor mentale cu ineficiență consecutivă în muncă, în întreținerea locuinței sau în funcționarea socială

4. Afectarea neurocognitivă nu întrunește criteriile pentru delirium și demență

5. Nu există dovezi pentru o cauză preexistentă a MND³

Demența asociată HIV-1⁴

1. Afectare marcată dobândită în funcționarea cognitivă, implicând cel puțin două domenii; tipic, afectarea apare în multiple domenii, mai ales în asimilarea de noi informații, scăderea procesării informațiilor, deficit de atenție/concentrare. Afectarea cognitivă trebuie obiectivată prin testare neuropsihologică cu modificare cu cel puțin 2 SD la evaluările a două domenii față de mediile corectate demografic (dacă testarea neuropsihologică nu este disponibilă, evaluarea standard neurologică și testarea la pat pot fi utilizate, dar aceasta se face conform algoritmului, vezi mai jos).

2. Tipic, aceasta corespunde unui stadiu pe scala MSK de 2,0 sau mai mult

3. Afectarea cognitivă produce afectare marcată a funcționării zilnice (muncă, în întreținerea locuinței sau în funcționarea socială)

4. Patternul afectării cognitive nu întrunește criteriile pentru delirium (întunecarea conștienței nu este un element proeminent); dacă deliriumul este prezent, criteriile pentru demență trebuie să fi fost prezente la o examinare anterioară când deliriumul nu era prezent

5. Nu există dovezi pentru alte cauze preexistente pentru demență (alte infecții SNC, neoplasme SNC, boli cerebrovasculare, boli neurologice preexistente sau abuz de substanțe compatibile cu tulburări ale SNC)⁵

Această clasificare are avantajul că se suprapune mai bine peste profilul actual al deficitelor moderate sau minore. Ca urmare, poate furniza estimări mai complexe ale disfuncțiilor cognitiv-comportamen-

tale în comparație cu complexul demential HIV sau chiar cu scala Memorial Sloan-Ketering. În plus, testează și evaluează performanțele asupra activităților zilnice, care reprezintă un pas înainte pentru evaluarea interculturală a subiecților.

Dacă problema definirii deficitelor neurocognitive asociate HIV pare să fi fost rezolvată de clasificarea propusă de grupul de la Frascati, rămâne deschisă problema modalităților de evaluare a acestor deficite. Astfel, cele trei condiții care intră în clasificarea HAND (ANI, MND și HAD) pot fi evaluate utilizând o varietate de metode clinice și de laborator, în funcție de resursele disponibile în diferite locații unde sunt evaluați pacienții. Se recomandă de principiu folosirea procedurilor standardizate de câte ori este posibil, atât pentru colectarea, cât și pentru interpretarea informațiilor. Cerințele evaluării neurocognitive cuprind determinarea: 1) prezenței și severității deficitului neurocognitiv, 2) prezenței și severității declinului funcțional și 3) gradului în care deficitul cognitiv sau funcțional a putut să fie influențat de co-morbidități, respectiv factori de interferență (incluzând infecțiile oportuniste definatorii SIDA sau afecțiuni psihiatrice sau neurologice nelegate de HIV).

Pentru respectarea acestor cerințe este nevoie ca evaluarea să fie făcută în baza unei baterii de teste neuropsihologice standardizate la care se asociază investigații neuroimagistice (RMN). Problema bateriilor de teste neuropsihice este validarea lor în diferite limbi și aplicarea lor în diferite țări, în condițiile în care nu există normative adecvate. În aceste cazuri, algoritmul poate fi urmat de principiu și se pot folosi evaluări clinice și judecata clinică pentru a răspunde fiecărui criteriu. Ideal ar fi ca aceste metode clinice să devină în timp standardizate pentru a putea fi comparate cu altele similare și pentru a putea stabili un limbaj comun.

Testele neuropsihologice pot fi văzute ca probe ale diferitelor abilități cognitive, cum ar fi învățarea, memoria sau atenția. Este important să menționăm că nu există nici un test perfect care să corespundă exact unui domeniu cognitiv. Mai mult, testele variază în ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea, la fel ca și gradul în care sunt afectate de alți factori generali, cum ar fi vârsta, educația și mediul de proveniență și cultural. Din acest motiv, este important să se evalueze domeniile de abilități cognitive prin utilizarea a mai mult de un test din fiecare domeniu cognitiv.

⁴Dacă există un diagnostic anterior de HAD, dar la acest moment nu întrunește criteriile, se pune diagnosticul de HAD în remisiune

⁵Dacă individul suspect de HAD satisface criteriile pentru un episod sever de depresie majoră cu simptome psihotice sau pentru dependență de substanțe, diagnosticul de HAD se va amâna pentru o examinare ulterioară, când depresia majoră s-a remis sau la cel puțin o lună de la întreruperea consumului de substanțe. Chiar dacă depresia majoră și HAD apar concomitent, nu există dovezi că există pseudodemență iar deficitele cognitive nu se ameliorează la tratament antidepresiv.

Este esențial de asemenea ca un test neuropsihologic anormal să nu fie cuantificat ca deficit neurocognitiv. Oamenii pot avea dificultăți la un anumit test neuropsihologic din mai multe motive, unele dintre ele fiind neurologice. De aceea un diagnostic clinic nu se poate baza pe un singur test sau pe o baterie restrânsă de teste care s-ar putea să nu acopere adecvat toate ariile de abilități.

Termenul de deficit neuropsihologic se referă la o anomalie clară într-un domeniu cognitiv. De exemplu, o persoană poate să fie evaluată prin trei teste diferite pentru abilitatea de învățare (de exemplu o scurtă poveste, un test non-verbal și o listă de cuvinte). În cazul în care această persoană are scoruri slabe la toate

cele 3 teste, se poate concluziona că are deficit de învățare. Cu toate acestea, termenul de „cu deficit neurocognitiv” necesită conform definiției afectarea a mai mult de un domeniu, de aceea, având în vedere că persoana respectivă a performat adecvat în celelalte domenii testate, se poate afirma că are doar un deficit de învățare.

Termenul de afectare neurocognitivă (neuropsihologică) este utilizat ca atare atunci când o persoană are defecte în mai mult de o arie cognitivă, deficite care sunt stabilite prin teste neuropsihologice reliabile.

În tab. 4 sunt prezentate o serie de teste neuropsihologice care pot fi utilizate pentru a documenta deficitele în diferite domenii de abilități:

Tabelul 4. Exemple de teste care pot fi folosite pentru a documenta afectarea în diferite domenii de abilități (citat după McArthur 2006 (McArthur, 2006 #593))

Domeniul de abilități	Testul
FLUENȚĂ	Controlled oral word association test (FAS) Thurstone Word Fluency Test Category Fluency Action Fluency Design Fluency Tests
FUNCȚII EXECUTIVE	Stroop Color and Word Test Trailmaking Test- Part B Color Trails – II Wisconsin Card Sorting Test Halstead Category Test Odd Man Out Test Tower Tests Delis-Kaplan Executive Function System
VITEZA DE PROCESARE A INFORMAȚIILOR	WAIS III Digit Symbol Subtest WAIS III Symbol Search Subtest Symbol Digit Modalities Test Trailmaking Test – Part A Color Trails – I Digit Vigilance Test Stroop Color Naming Reaction Time Test (ex. California Computerized Assessment Battery)
ATENȚIE/ MEMORIE DE LUCRU	WAIS – III Digit Span Subtest WAIS – III Letter-Number Sequencing Subtest WMS – III Spatial Span Subtest Paced Auditory Serial Addition Test Digit Vigilance Test (error component)
ÎNVĂȚARE VERBALĂ ȘI VIZUALĂ	California Verbal Learning Test (Original and Revised; Total Learning) Rey Auditory Verbal Learning Test (Total Learning)
	Story Memory Test (Learning component) Hopkins Verbal Learning Test – Revised (Total learning) Buschke Selective Reminding Test WMS – III Logical Memory I WMS – Paired Associates I
VIZUAL	WMS – III Visual Reproduction – I WMS – III Family Pictures – I Brief Visuospatial Memory Test – Revised (Total Learning) Figure Memory test (Learning Component) Rey – Osterreith Complex Figure test (Immediate Recall)
MEMORIE VERBALĂ ȘI VIZUALĂ	Scorurile de amintire întârziată din cele 12 teste de memorie/învățare amintite anterior cu interpretarea ghidată de rezultatele scorurilor și normelor pentru uitare și pentru recunoaștere întârziată
ABILITĂȚI MOTORII	Grooved Pegboard Test Purdue Pegboard Test Arendt Central Motor Test Battery Finger Tapping Test Timed Gait

Dezavantajul testelor neurocognitive complexe este că nu pot fi făcute decât în cadrul unor grupuri de cercetare, care impun existența unui personal calificat, unor resurse financiare semnificative, dar implică și timp îndelungat pentru evaluarea pacienților și prelucrarea datelor. În consecință, cerința majoră din partea clinicienilor este găsirea unui set minimal de teste care să poată fi făcut rapid, fără a necesita un training special și care să ofere cel puțin niște date orientative despre afectarea neurocognitivă.

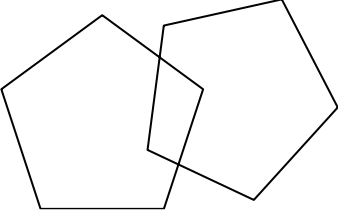
Dacă testarea neuropsihologică nu este disponibilă, prezența afectării neurocognitive implicând două sau mai multe domenii de activitate, poate fi detectată prin examinări standard ale statutului mental. Modalitatea de testare cel mai frecvent utilizată de către psihologi și psihiatri este MINI MENTAL STATE EVALUATION (MMSE) ai cărui itemi sunt prezentați în tabelul 5.

Instrucțiuni pentru examinator: așezați subiectul într-o poziție comodă și stabiliți o bună comunicare. Puneți întrebările în ordinea prezentată. Scorul maxim posibil este de 30.

Se poate deduce prezența unei afectări cognitive ușoare prin obținerea unui scor 25-26 la un adult cu 12 ani educație la MMSE. Alte testări pot include scala HIV de demență (HIV Dementia Scale), scala internațională de demență HIV (International HIV Dementia Scale – IHDS) și Mattis Dementia Rating Scale. La modul ideal, pacientul ar trebui să aibă și afectarea a minimum două arii cognitive, lucru valabil și când testarea neuropsihică este disponibilă.

Dintre metodele alternative de evaluare neurocognitivă, poate cea mai unanim acceptată, mai ales ca metodă de screening al deficitului neurocognitiv este IHDS prezentată în tabelul 6. Aceasta a fost recent inclusă în ghidurile societății europene de

Tabelul 5. Mini mental state evaluation

ORIENTARE În ce an, anotimp, zi a săptămânii, zi din lună suntem?	5
Unde ne aflăm (țara, județul, orașul, spitalul, etajul)	5
ÎNREGISTRAREA INFORMAȚIILOR	
Rostiți numele a 3 obiecte (ex.: măr, masă, monedă). Între fiecare cuvânt faceți o pauză de câte 1 sec. Cereți-i apoi pacientului să le repete pe toate 3. Acordați câte un punct pentru fiecare răspuns corect. Apoi reluați-le până le învață pe toate 3. Evaluati din câte încercări a reușit. Încercări.....	3
ATENȚIE ȘI CALCUL	
Numărare inversă de la 100 scăzând câte 7. Opriți-l după 5 răspunsuri corecte. Test alternativ: rostirea cuvântului AVION în sens invers. Punctajul este în funcție de numărul de litere așezate corect (N_O_I_V_A)	5
REPRODUCEREA INFORMAȚIILOR	
Întrebați-l cele 3 nume de obiecte pe care le-a auzit anterior. Acordați câte 1 punct pentru fiecare răspuns corect. (Notă: învățarea nu poate fi testată dacă cele 3 nume nu au fost memorate în timpul testării memoriei)	3
LIMBAJ	
Denumirea unui „creion” și a unui „ceas”	2
Repetarea propoziției „Capra neagră calcă piatra”	1
Înțelegerea unei comenzi: „Luați o foaie de hârtie, împăturiți-o în două și așezați-o pe podea	3
Citirea și executarea comenzii: „Închide ochii”	1
Scrierea unei propoziții	1
Copierea următorului desen: 	1
SCOR MAXIM TOTAL: 30	
Repere recomandate pentru evaluarea severității disfuncției cognitive: Ușoară: MMSE ≥ 21 Moderată: MMSE = 10-20 Severă: MMSE ≤ 9	

SIDA (EACS – <http://www.europeanaidsclinical-society.org/guidelines.asp>) (27).

Tabelul 6. Scala Internațională de Demență HIV (International HIV Dementia Scale) (28)

1. Evaluarea memoriei: dați pacientului patru cuvinte (câine, pălărie, fasole, roșu), și întrebați-l imediat după aceea. Repetați cuvintele dacă pacientul nu și le amintește imediat. Spuneți-i pacientului că îi veți cere să își amintească cuvintele un pic mai târziu.

2. Viteza motorie: puneți pacientul să facă mișcări alternative de depărtare maximă și apropiere între policele și indexul mâinii non-dominante cât de repede poate.

- Mai mult decât sau egal cu 15 în 5 secunde 4
- 11-14 în 5 secunde 3
- 7-10 în 5 secunde 2
- 3-6 în 5 secunde 1
- 0-2 în 5 secunde 0

3. Viteza psiho-motorie: puneți pacientul să facă următoarele mișcări cu mâna non-dominantă cât de repede poate. Demonstrați și puneți pacientul să exerseze de două ori.

- Strânge pumnul pe o suprafață plată
- Pune mâna întinsă pe o suprafață plată cu palma în jos
- Pune mâna perpendicular pe suprafața plată pe partea celui de-al 5-lea deget

Scorare:

- a. 4 serii în 10 secunde 4
- b. 3 serii în 10 secunde 3
- c. 2 serii în 10 secunde 2
- d. 1 serie în 10 secunde 1
- e. Nu poate executa 0

4. Verificarea memoriei: după 5 minute, întrebați pacientul să își reamintească cele 4 cuvinte.

Se dă 1 punct pentru fiecare cuvânt pe care și-l amintește spontan. Pentru cuvintele pe care nu și le reamintește se va da o indicație semantică cum urmează: animal (câine); piesă de îmbrăcăminte (pălărie); legumă (fasole); culoare (roșu). Se acordă 0,5 puncte pentru fiecare răspuns corect.

Scala internațională de demență HIV și-a demonstrat utilitatea ca test de screening pentru evaluarea deficitelor neurocognitive la pacienții cu infecție HIV (28-30), inclusiv pentru pacienții cu subtip non-B (31). Cu toate acestea, unele studii au demonstrat o specificitate redusă a IHDS (32). Ghidurile EACS (27) recomandă ca un pacient cu scor ≤ 10 să fie evaluat în plus, pentru o posibilă demență. În acest caz, se vor lua în considerație rezonanța magnetică nucleară a SNC, puncția lombară, inclusiv determinarea ARN HIV în LCR și consultarea unui neurolog sau neuropsiholog.

Domeniile cognitive vizate de evaluările de screening sunt în cazul MMSE: înregistrare → învățare verbală, atenție și concentrare (numărul invers și pronunțarea invers) → atenție/memorie de lucru, reamintire → memorie verbală, limbaj →

abilități de limbaj, copiere de desen → abilități spațiale. Similar, pentru IHDS, viteza psihomotorie → funcții executive sau viteza prelucrării informației, rememorare → memorie verbală, viteza motorie → abilități motorii. Studiile comparative au demonstrat o mai mare eficiență a IHDS comparativ cu MMSE în screeningul pentru diagnosticul HAND (33).

O posibilă deficiență a IHDS este faptul că nu evaluează anormalitățile extrapiramidale (rigiditate, bradikinezie sau hipomimie), deși acestea împreună cu caracteristicile psihiatrice (apatie, modificări de personalitate, iritabilitate sau dezinhibiție) apar de obicei în contextul encefalopatiei HIV. Totuși, nu sunt suficiente dovezi că simptomatologia extrapiramidală poate fi atribuită HIV mai ales în condițiile unor afecțiuni preexistente sau unor infecții oportuniste ale SNC.

Cercetările ulterioare vor evalua reliabilitatea clasificărilor de diagnostic bazate pe metodele clinice versus metode mai formale/clasice de testare neurocognitivă. Validitatea diagnosticelor poate fi studiată prin examinarea relațiilor cu istoricul bolii și evoluția, imagistica și cu dovezile bazate pe biomarkeri ale implicării SNC și cu criteriile neuropatologice.

Declinul funcțional reprezintă un criteriu esențial în determinarea deficitului neurocognitiv asociat HIV care „cântărește” egal cu declinul cognitiv și de aceea necesită instrumente adecvate de evaluare.

Afectarea dobândită a funcționării zilnice poate fi evaluată prin autoraportare sau raportarea unui aparținător (membru de familie, prieten apropiat, îngrijitor) sau prin evaluarea obiectivă a capacității pacientului de a performa activități zilnice legate de cogniție (management financiar sau al medicației). Informațiile raportate și evaluările funcționale obiective sunt obținute prin instrumente standardizate, iar aceste instrumente trebuie să aibă ghiduri normative adecvate pacientului de examinat (norme ideale pentru țară și grupul demografic). Chestionarele disponibile evaluează frecvența cu care acești pacienți au dificultăți cu variate aspecte ale cogniției în activitățile zilnice și dependența lor de alte persoane. Sarcinile standardizate sunt disponibile pentru a evalua obiectiv capacitățile de a manageria medicația, finanțele, cumpărăturile, gătitul, activitățile la serviciu, condusul unei mașini etc.

Evaluarea de laborator a afectărilor funcționale necesită timp la evaluarea de diagnosticare și are nevoie de teste sau echipament specializat. O asemenea evaluare nu este necesară în toate cazurile. Evaluarea obiectivă a abilităților funcționale aduce mai multe informații când un pacient întrunește alte

criterii pentru afectarea neurocognitivă legată de HIV, dar neagă că are vreo schimbare în funcționarea zilnică. Declinul funcțional ușor necesită cel puțin două din următoarele care nu pot fi atribuite unei comorbidități conform judecății examinatorului:

a) autoraportarea sau rapoarte de la un terț despre nevoia de ajutor în cel puțin două domenii ale activităților cotidiene, ca managementul medicației, managementul financiar, cumpărăturile, gătitul, curățenia în casă, spălatul rufelor, șofatul, folosirea transportului public, menținerea programului zilnic, înțelegerea evenimentelor din media, îngrijirea unui copil).

b) pacientul este incapabil să îndeplinească anumite aspecte ale îndatoririlor la locul de muncă, lucru care nu se datorează unor simptome medicale.

c) deși pacientul poate menține locul de muncă, raportează eficiență scăzută, reducerea productivității, mai multe erori, mai multe dificultăți și un efort mai mare pentru a face aceleași activități.

d) în absența unei depresii semnificative (Beck cu scor peste sau egal cu 17) care poate influența raportarea simptomelor, pacientul raportează că are cel puțin două activități care implică cogniția cu dificultăți. Acestea pot include dificultăți de memorare a evenimentelor recente (oameni, conversații, nume, angajamente, locul unor lucruri), înțelegerea materialului scris sau vorbit, găsirea cuvintelor, planificarea activităților, rezolvarea problemelor, concentrare, gândire clară și logică, calcul, urmarea de instrucțiuni sau direcționări. Raportarea acestor dificultăți poate fi făcută și de un informator de încredere.

e) testele standardizate funcționale: deviații mai mari de 1SD la cel puțin o sarcină.

Declinul funcțional major necesită două sau mai multe din următoarele care nu sunt atribuibile unei condiții medicale sau comorbide conform judecății examinatorului:

a) pacientul este incapabil să mențină serviciul și aceasta nu se datorează unei boli sistemice sau altor factori nelegați de afectarea cognitivă.

b) pacientul necesită asistență semnificativă sau este dependent la mai mult de două domenii în activitățile cotidiene.

c) pacientul sau un informator reliabil raportează dificultăți semnificative la cel puțin 4 aspecte cognitive. Totuși, autoraportarea nu este suficientă dacă scorul Beck este cel puțin 17.

d) testele standardizate funcționale: deviații mai mari de 2 SD la cel puțin o sarcină sau mai mari de 1 SD la cel puțin 2 sarcini.

Chestionarele și testele bazate pe performanță pentru măsurarea declinului funcțional au fost standardizate în țările vestice. Ca și pentru testarea NP, funcționarea zilnică nu poate fi aplicată ca atare

la populații care diferă semnificativ ca fond lingvistic, cultural, educațional. Activitățile cotidiene pot fi diferite în culturi diferite (reflectând diferențele în transport, cumpărături, tranzacții financiare). Comparativ cu testarea NP, măsurarea declinului funcțional poate necesita chiar o mai mare adaptare la folosirea transculturală.

Având în vedere problematica complexă a evaluării neurocognitive și interferențele majore care pot afecta cele 3 arii care intervin în afectarea neurocognitivă (caracteristicile HIV, răspunsul imun al gazdei și co-morbiditățile), alegerea setului de teste pentru investigarea neurocognitivă în cadrul unui grup de pacienți cu infecție HIV ar trebui să răspundă unor întrebări specifice (34), și anume:

- dacă afectarea neurocognitivă diagnosticată se datorează direct HIV și nu este asociată cu alți factori/co-morbidități cum ar fi afecțiuni psihiatrice, deficite nutriționale, co-infecții;
- explorarea relației între afectarea neurocognitivă și markerii infecției HIV, cum ar fi CD4 nadir și actual, ARN HIV, biomarkerii ai neuropatogeniei HIV, date de neuroimagică și neuropatologie;
- evaluarea relației dintre deficitul neurocognitiv și afectarea funcționalității în cadrul activităților cotidiene, mai ales în context transcultural;
- determinarea implicațiilor utilizării diferitelor antiretrovirale cu grade diferite de penetrabilitate la nivelul SNC și a aderenței pacienților la ART;
- determinarea momentului începerii unui tratament ARV care să protejeze SNC de efectele HIV;
- evaluarea feed-back-ului de la pacienți dar și de la medicii curanți asupra progresiei bolii și efectelor tratamentului.

Determinarea impactului relativ al co-morbidităților este deosebit de dificilă, pentru că existența HIV în absența unor condiții asociate este rară. Pacienții cu infecție HIV sunt potențial vulnerabili să prezinte afectare neurocognitivă în contextul existenței altor condiții medicale. Astfel, comorbiditățile pot afecta diagnosticarea corectă a HAND și se pot supraadăuga HAND când aceasta este deja prezentă. Ele pot reprezenta diagnostice alternative, nu neapărat diagnostice adiționale. Este important pentru clinicieni să realizeze că aceste condiții concomitente pot acționa și ca factori de confuzie. În plan practic, tratamentul HAND trebuie judecat în relație și cu condițiile medicale concomitente. Ca urmare, într-o primă etapă ar fi dorit să se facă o evaluare obiectivă centrată pe deficitul cognitiv în

sine, evaluat prin teste de performanță care este mult mai de încredere și valid decât includerea în ecuație a funcționalității evaluate prin activități cotidiene, mai ales în context transcultural.

Identificarea deficitelor neurocognitive reprezentată, din punctul de vedere al clinicianului care îngrijește un pacient cu infecție HIV, un pas intermediar pentru găsirea unui abord terapeutic optim care să vizeze ameliorarea acestor deficite. Alegerea acestei terapii trebuie să se adreseze mecanismelor neuropatogenice implicate în afectarea neurocognitivă. Un prim abord ar fi legat de terapia antiretrovirală care să determine controlul replicării HIV. Studiile clinice au arătat că HAART ameliorează într-un anumit grad afectările neurocognitive (35). Aparentele beneficii ale HAART sunt deconcertante în condițiile existenței unei slabe penetrări a acestora la nivelul SNC. Este neclar dacă beneficiile HAART survin din supresarea parțială, dar uneori suficientă, a replicării HIV în SNC sau din controlul replicării virale în periferie (și prin asta producerea blocării traficului în SNC). Există dovezi că HAART ar modifica profilul citokinelor monocitelor și din celulele T (36). 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 (37). Ca urmare, deși există supresia replicării HIV în periferie, la nivelul SNC virusul poate dezvolta mutații de rezistență la anumite antiretrovirale (38, 39), persistă și se poate replica la nivelul astrocitelor și altor celule (18, 40, 41).

S-a descris o penetrabilitate diferită a anumitor medicamente ARV la nivelul SNC (42), și actual se prefigurează recomandarea de a folosi medicamente antiretrovirale cu un scor crescut de penetrabilitate în SNC (așa-numita terapie NeuroHAART (Brew, 2009 #500) la pacienții cu afecțiuni ale SNC. Ghidurile EACS (27) recomandă următoarele intervenții pentru deteriorarea neurocognitivă detectată: dacă pacientul nu are ART, se va lua în considerație inițierea unui tratament antiretroviral cu o schemă în care cel puțin două medicamente pătrund bine în SNC, iar dacă pacientul are tratament antiretroviral, se va lua în considerație riscul de rezistență la antiretrovirale dacă pacientul a avut eșec virusologic anterior și se va lua în considerație schimbarea tratamentului antiretroviral în sensul introducerii unor medicamente cu mai bună penetrabilitate în SNC. Se va lua în considerație genotiparea ARN HIV din plasmă și LCR ori de câte ori este fezabil înainte de schimbarea tratamentului antiretroviral.

Cu toate acestea, HAART nu este suficient pentru a controla HAD, dovadă fiind lipsa reversibilității demenței în prezența HAART în unele cazuri, ca și apariția deficitelor neurocognitive la pacienții cu imunitate celulară bună (19). Una dintre explicațiile acestui eșec ar fi legată de persistența activării imune și a răspunsurilor inflamatorii cu efect în cascadă, care conduc la apariția HAD. Ca atare, s-au încercat o serie de terapii alternative, cu efect neuroprotector, însă o evaluare recentă sistematică exhaustivă a 10 studii referitoare la tratamente adjunctive (suplimentare tratamentului HAART de bază) pentru HAD, a ajuns la concluzia că deși sunt sigure și bine tolerate, nici una din aceste terapii nu ameliorează performanța cognitivă sau calitatea vieții pacienților cu HAD (43).

În concluzie, având în vedere că pacienții cu infecție HIV trăiesc mai mult și că afectarea neurocognitivă are o prevalență crescută, devine esențială identificarea deficitelor neurocognitive, mai ales în stadiile incipiente, pentru că acestea pot avea impact atât asupra aderenței la terapia antiretrovirală, cât și asupra calității vieții pacienților. Ca atare, este esențială folosirea unui „limbaj” comun, care în prezent este cel al definițiilor de caz HAND. Evaluarea neuropsihologică rămâne o parte esențială a unei evaluări comprehensive a persoanei cu HIV, deoarece testele neuropsihologice sunt singurele care pot da informații despre activitatea cerebrală: percepție, evaluare, decizie, acțiune, memorie.

Ca și considerații practice, sau așa-zise idei „de luat acasă”, sugerăm:

- Identificarea tulburărilor neurocognitive, care este esențială și fezabilă: inițial se poate aplica un test screening cum ar fi IHDS, pentru ca ulterior, dacă există semne de deficit cognitiv, pacientul să fie adresat pentru o evaluare neurocognitivă comprehensivă și să fie totodată inclus într-o evaluare longitudinală pentru a urmări efectele abordurilor terapeutice.
- Identificarea pacienților la risc pentru afectare neurocognitivă (ANI, MND) și administrarea regimurilor tip NeuroHAART cu penetrabilitate crescută în SNC.
- Tratarea co-morbidităților/factorilor de interferență.

Pentru viitor, devine o necesitate dezvoltarea unor instrumente specifice de evaluare neurocognitivă care să fie traduse și adaptate diferitelor culturi, validarea instrumentelor pe grupuri HIV+ și HIV- (determinarea normelor pentru un grup populațional), dezvoltarea de programe de tratament pentru pacienții cu afectare cognitivă și/sau depresie și nu în ultimul rând extinderea cercetării/intervențiilor clinice pentru a include și populația pediatrică cu infecție HIV.

BIBLIOGRAFIE

1. **From the Centers for Disease Control and Prevention.** 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA*, 1993. 269(6): p. 729-30.
2. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text revision.** Fourth Edition ed. 2000, American Psychiatric Association Washington DC.
3. **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems.** 2007 (cited 2010 2-Jan-10); 10th Revision: (www.who.int/classifications).
4. **Palella FJ, Jr., et al** – Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*, 1998. 338(13): p. 853-60.
5. **Langford TD, et al** – Changing patterns in the neuropathogenesis of HIV during the HAART era. *Brain Pathol*, 2003. 13(2): p. 195-210.
6. **Chiodi F, et al** – Human immunodeficiency virus type 1 is present in the cerebrospinal fluid of a majority of infected individuals. *J Clin Microbiol*, 1992. 30(7): p. 1768-71.
7. **Trillo-Pazos G, et al** – Detection of HIV-1 DNA in microglia/macrophages, astrocytes and neurons isolated from brain tissue with HIV-1 encephalitis by laser capture microdissection. *Brain Pathol*, 2003. 13(2): p. 144-54.
8. **Deshmane SL, et al** – Activation of the oxidative stress pathway by HIV-1 Vpr leads to induction of hypoxia-inducible factor 1alpha expression. *J Biol Chem*, 2009. 284(17): p. 11364-73.
9. **Boisse L, MJ Gill, and C. Power** – HIV infection of the central nervous system: clinical features and neuropathogenesis. *Neurol Clin*, 2008. 26(3): p. 799-819, x.
10. **Nath A** – Human immunodeficiency virus (HIV) proteins in neuropathogenesis of HIV dementia. *J Infect Dis*, 2002. 186 Suppl 2: p. S193-8.
11. **Anthony IC and JE Bell** – The Neuropathology of HIV/AIDS. *Int Rev Psychiatry*, 2008. 20(1): p. 15-24.
12. **Begum H, K Nayek, and BK Khuntidar, Kluver** – Bucy syndrome--a rare complication of herpes simplex encephalitis. *J Indian Med Assoc*, 2006. 104(11): p. 637-8.
13. **Hart RP, et al** – Natural history of Kluver-Bucy syndrome after treated herpes encephalitis. *South Med J*, 1986. 79(11): p. 1376-8.
14. **Hokkanen L and J Launes** – Neuropsychological sequelae of acute-onset sporadic viral encephalitis. *Neuropsychol Rehabil*, 2007. 17(4-5): p. 450-77.
15. **Haraguchi T, et al** – An autopsy case of postencephalitic parkinsonism of von Economo type: some new observations concerning neurofibrillary tangles and astrocytic tangles. *Neuropathology*, 2000. 20(2): p. 143-8.
16. **Foncin JF, J Gaches, and J Le Beau** – (Spongiform encephalopathy (connected to Creutzfeld-Jacob disease): biopsy studied by means of the electron microscope, confirmation by autopsy). *Rev Neurol (Paris)*, 1964. 111(6): p. 507-15.
17. **Powderly WG** – Current approaches to treatment for HIV-1 infection. *J Neurovirol*, 2000. 6 Suppl 1: p. S8-S13.
18. **Dore GJ, et al** – Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 1999. 13(10): p. 1249-53.
19. **Sacktor N, et al** – HIV-associated neurologic disease incidence changes:: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology*, 2001. 56(2): p. 257-60.
20. **McArthur JC** – HIV dementia: an evolving disease. *J Neuroimmunol*, 2004. 157(1-2): p. 3-10.
21. **Neuenburg JK, et al** – HIV-related neuropathology, 1985 to 1999: rising prevalence of HIV encephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. 31(2): p. 171-7.
22. **Dore GJ, et al** – Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003. 17(10): p. 1539-45.
23. **Navia BA and RW Price** – The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as the presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol*, 1987. 44(1): p. 65-9.
24. **Price, RW and JJ Sidtis** – Evaluation of the AIDS dementia complex in clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1990. 3 Suppl 2: p. S51-60.
25. **Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection.** Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*, 1991. 41(6): p. 778-85.
26. **Antinori A et al** – Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 2007. 69(18): p. 1789-99.
27. **European Guidelines for treatment of HIV infected adults in Europe.** Non-infectious Comorbidities in HIV 2009 (cited 2009 16 Nov); version 5:(
28. **Sacktor NC et al** – The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*, 2005. 19(13): p. 1367-74.
29. **Lopardo GD et al** – Good neurocognitive performance measured by the international HIV dementia scale in early HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009. 52(4): p. 488-92.
30. **Njamshi AK et al** – The International HIV Dementia Scale Is a Useful Screening Tool for HIV-Associated Dementia/Cognitive Impairment in HIV-Infected Adults in Yaounde-Cameroon. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008.
31. **Riedel D et al** – Screening for human immunodeficiency virus (HIV) dementia in an HIV clade C-infected population in India. *J Neurovirol*, 2006. 12(1): p. 34-8.
32. **Singh D et al** – The utility of a rapid screening tool for depression and HIV dementia amongst patients with low CD4 counts- a preliminary report. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*, 2008. 11(4): p. 282-6.
33. **Skinner S et al** – Neurocognitive screening tools in HIV/AIDS: comparative performance among patients exposed to antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2009. 10(4): p. 246-52.
34. **Robertson K, J Liner, and R Heaton** – Neuropsychological assessment of HIV-infected populations in international settings. *Neuropsychol Rev*, 2009. 19(2): p. 232-49.
35. **Grant I** – Neurocognitive disturbances in HIV. *Int Rev Psychiatry*, 2008. 20(1): p. 33-47.
36. **Imami N et al** – 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(17): p. 1499-508.
37. **Nath A and N Sacktor** – Influence of highly active antiretroviral therapy on persistence of HIV in the central nervous system. *Curr Opin Neurol*, 2006. 19(4): p. 358-61.
38. **Letendre SL et al** – Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. *Ann Neurol*, 2004. 56(3): p. 416-23.
39. **Burkala EJ et al** – Compartmentalization of HIV-1 in the central nervous system: role of the choroid plexus. *AIDS*, 2005. 19(7): p. 675-84.
40. **Kepler TB and AS Perelson** – Drug concentration heterogeneity facilitates the evolution of drug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95(20): p. 11514-9.
41. **Major EO, et al** – HIV-associated dementia. *Science*, 2000. 288(5465): p. 440-2.
42. **Letendre S et al** – Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*, 2008. 65(1): p. 65-70.
43. **Uthman OA** – Abdulmalik JO Adjunctive therapies for AIDS dementia complex (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, DOI: 10.1002/14651858, 2008.