



con il patrocinio di:

REGIONE DEL VENETO



ULSS8
BERICA

Fondazione
theBRIDGE
SCIENZA
TRA CLINICA
E SOCIETÀ

VICENZA

AULA MAGNA ING. GRESELE
POLO UNIVERSITARIO ULSS 8 BERICA

CONTRÀ SAN BORTOLO 85

12 MARZO 2019

DATE HIV ALLA REGIONE DEL VENETO

2019 MOTORE 
SANITÀ 
Gestire il Cambiamento

HIV, immunità ed autoimmunità

prof. Enzo Raise

già Direttore Malattie Infettive di Venezia e Mestre, già
Docente di Malattie Infettive nelle Univ. di Bo, Pd, Ud.
Infettivologia, Immunologia Clinica, Allergologia

UPDATE HIV nella REGIONE VENETO

Vicenza 12 marzo 2019

HIV e Regione VENETO

Comunicato Stampa 30.11.2017

Dal 1984 al 2016: 3915 casi di AIDS registrati in Veneto di cui 3490 segnalati dal Veneto e 306 segnalati da altre Regioni ma residenti in Veneto

Dal 1988 al 2016 i casi di infezione da HIV in Veneto erano 13.176

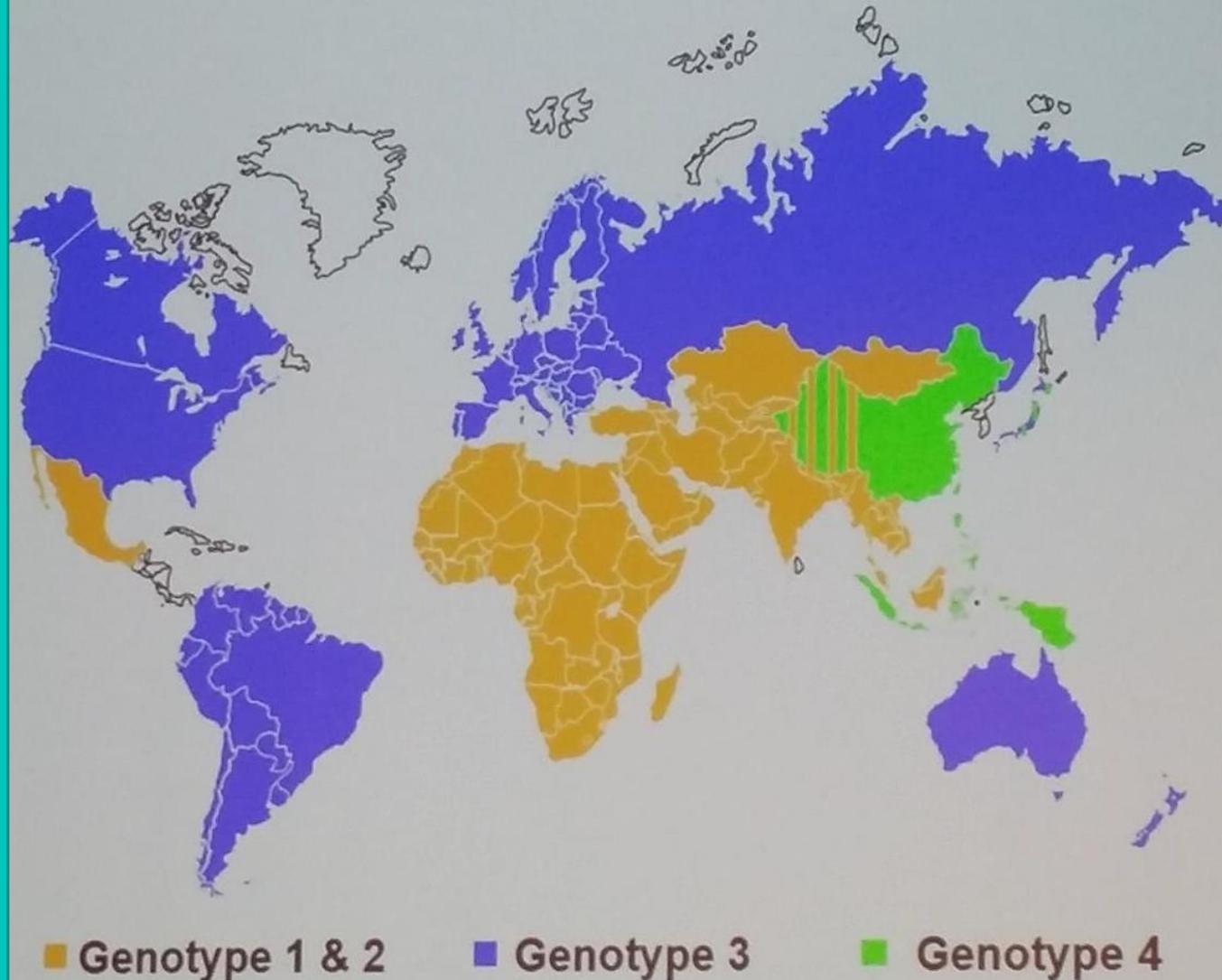
1256 HIV assistiti in Regione Veneto (stranieri 46.8% nel 2010 e 37.5% nel 2016)

40 nuovi casi di AIDS nel 2016

207 nuovi casi di HIV

**HEV: 4
genotipi.
Italia:
10-20%
di Ab per
il 3 e 4 in
Immunodepres
si, trapiantati,
cirrotici,
emotrasfusi**

Geographic distribution



HEV , Immunodeficit e cronicizzazione

- ✓ Low platelet counts & use of tacrolimus vs cyclosporine
Kamar, Gastroenterology 2011
- ✓ Low anti-HEV T cell response
Suneetha, Hepatology 2011- Abravanel, J infect 2016
- ✓ High genetic heterogeneity of HEV quasispecies
Lhomme, J Virol 2012
- ✓ HEV Ag concentrations are higher in chronically infected patients in comparison with acutely infected patients
Behrendt, J Infect Dis 2016
- ✓ No influence of HEV RNA concentration at the acute phase

Oltre ai markers per HBV, HCV, ANA,AMA,SMA,LKM,SLA fare anche HEV

Preventing HEV infection

- Cook thoroughly meat at risk ($>70^{\circ}\text{C}$ at least 2 min)

Johne, Appl Environ Microbiol. 2016



- Vaccine available in China
Zhang, New Engl J Med 2015

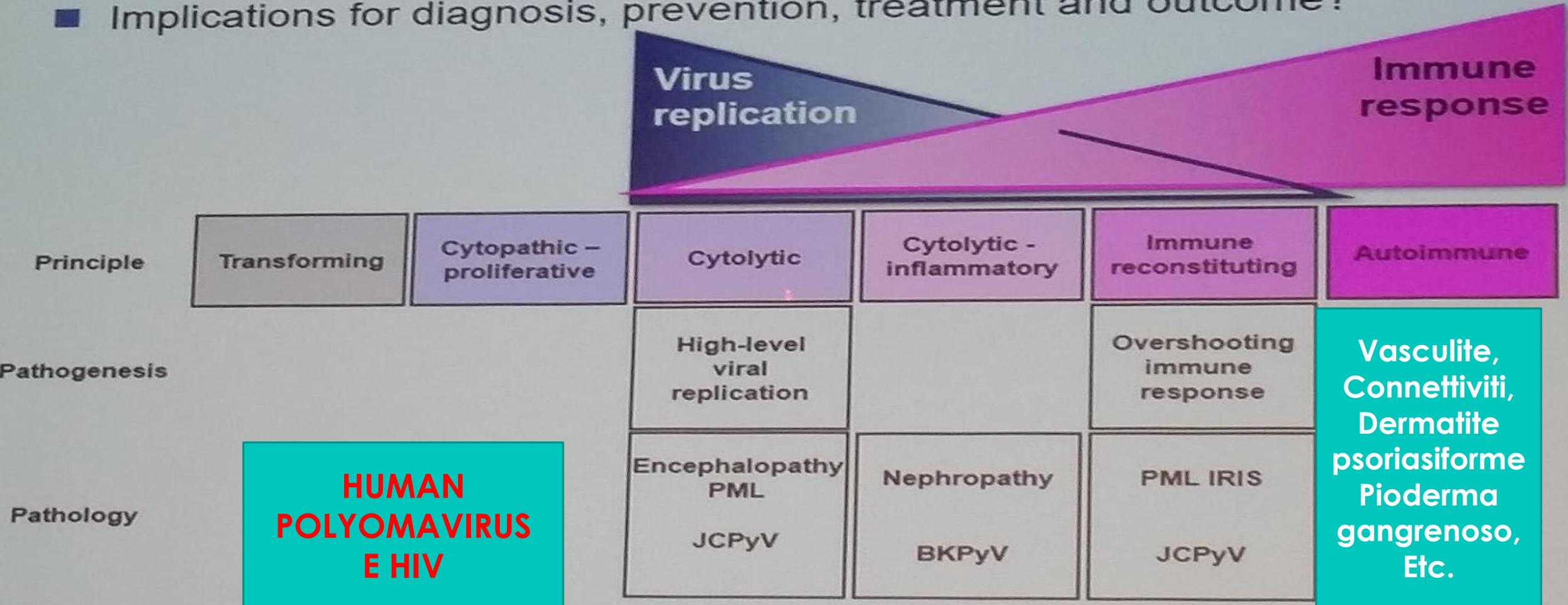


Summary

- ✓ **The true burden of HEV infection and disease worldwide is still underestimated**
- ✓ **There is a better knowledge on the clinical spectrum :**
 - **extra-hepatic manifestations**
 - **chronic hepatitis in immunocompromised patients**
- ✓ **Ribavirin treatment and HEV vaccine are major breakthrough for the management of infection**
- ✓ **Management of failure to ribavirin therapy needs further research**
- ✓ **Cell culture systems and animal models will be helpful for future scientific advances**

Principle Patterns of Polyomavirus Pathology

- Replicative and non-replicative pathology in different immunity settings
- Implications for diagnosis, prevention, treatment and outcome?



HUMAN POLYOMAVIRUS

1953

MPyV



Poly- = multiple
-oma = tumors

1960

SV40



2018

Ailuropoda melanoleuca

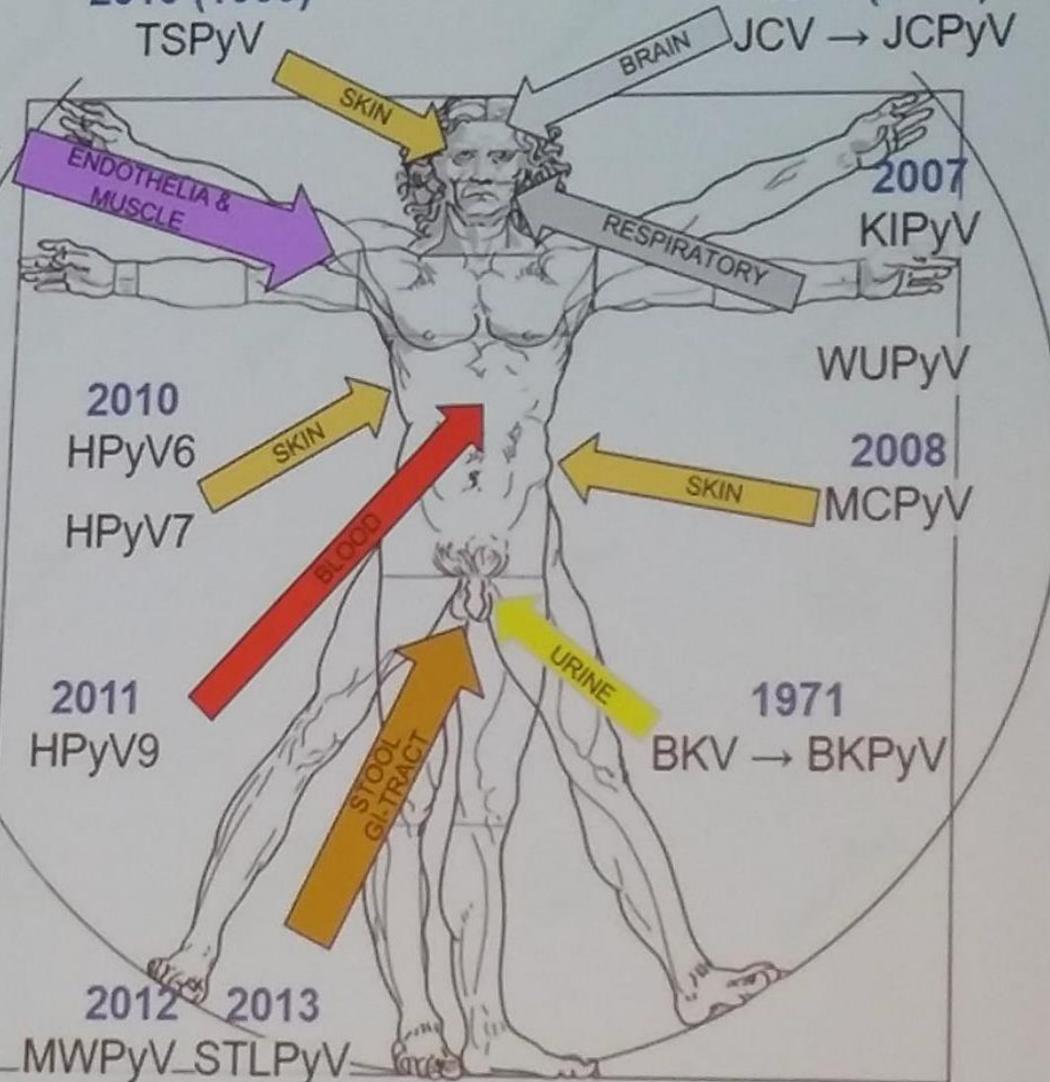
2010 (1999)

TSPyV

1971 (1965)

JCV → JCPyV

2014
NJPyV



2012 2013
MWPyV STLPyV

HPyV12

MERKEL cell carcinoma(MCC) in HIV patients (> 65 a) (E. Raise, Brugnaro L. et al. Cancer 2014) Caused by MCPyV (Merkel cell polyomavirus)

Table 1. Prognosis and treatment for Merkel cell carcinoma (MCC) according to American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage (based on references 57, 61–63)

AJCC stage	Prognosis		Treatment				
	OS 2 years*	OS 5 years**	Wide local excision (2 cm)	Lymph node dissection	Radiotherapy (tumoral site)	Radiotherapy (lymph node site)	Chemotherapy
Size < 2 cm (stage I)	67%	81%	+	–	+	–	–
Size > 2 cm (stage II)	59%	67%	+	–	+	±	–
Nodal disease (stage III)	49%	52%	+	+	+	+	–
Systemic metastases (stage IV)	23%	11%	±	±	±	±	+

*Overall survival at 2 years.

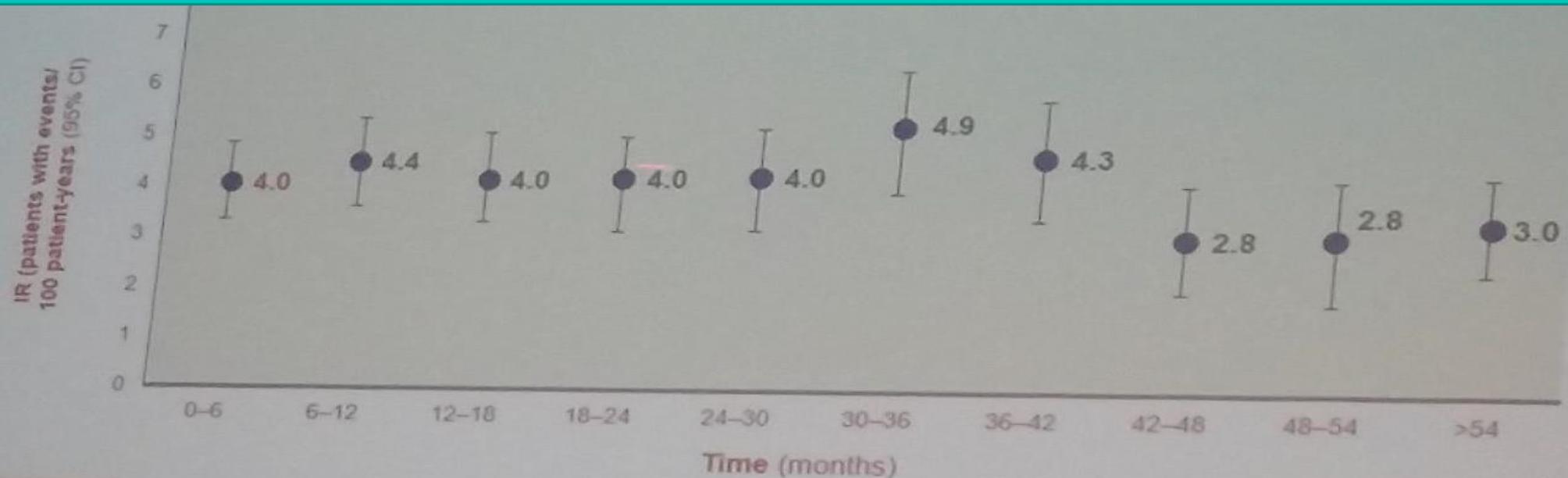
**Overall survival at 5 years.

Uncommon malignancies in HIV-patients during the era of the highly active antiretroviral therapy: a description of two cases . E.Raise et al. INFECTION 37:51,2009

Negli HIV compare con una frequenza 8 volte superiore

Incidence rates for herpes zoster infection over time

VZV in HIV: si manifesta maggiormente dai 30 anni in poi. E' necessario ripensare alle linee della vaccinazione anti VZV : SHINGRIX (vaccino ricombinante adiuvato con protezione >90%)



Total pt exposure (N)	6,194	5,222	4,677	4,217	3,858	3,361	3,043	2,656	2,303	1,727
Patient with HZ (N)	112	106	87	79	71	77	60	34	27	50

IRIS: si presenta fino al 25% dei pazienti in ARV

Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort.

Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ

Clin Infect Dis. 2006 Feb 1; 42(3):418-27.

Rapido incremento CD4 da bassi valori (< 200), ad alti valori, elevata viremia, ripristino funzionale T memory e correlazione con HLA

IRIS : Immune reconstitution inflammatory syndrome

Infectious etiologies

Mycobacteria

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium avium complex (MAC)

Other mycobacteria;

Mycobacterium scrofulaceum,

Mycobacterium lepre

Cytomegalovirus

Herpes viruses

Herpes zoster virus, Herpes simplex virus

Cryptococcus neoformans,

Pneumocystis jiroveci pneumonia

(PCP), Hepatitis B virus, Hepatitis

C virus, Progressive multifocal

leukoencephalitis, Parvovirus B19,

Strongyloides stercoralis infection

and other parasitic infections,

Molluscum contagiosum and

Genital warts Sinusitis, Folliculitis

Non-infectious etiologies

Rheumatologic/Autoimmune

Rheumatoid arthritis,

Systemic lupus

erythematosus (SLE)

Graves disease, Autoimmune

thyroid disease,

Sarcoidosis and

granulomatous reactions,

Tattoo ink, AIDS-related

lymphoma, Guillain-Barré

syndrome (GBS), Interstitial

lymphoid pneumonitis,

Myopathy, Radiculopathy,

Acute porphyria, Non-

Hodgkin's lymphomas,

Castleman's disease, Papular

urticaria, Eosinophilic

folliculitis, Sweet's

syndrome, Reiter's syndrome,

Peyronie's disease

Malattie autoimmuni

Nei pazienti HIV positivi con immunoricostruzione oltre all' IRIS

E. Rause

Un'artrite purulenta difficile da trattare



Sterile

Nessuna risposta agli antibiotici
Risposta agli steroidi/ NSAIDs



Lesioni cutanee (pioderma gangrenoso, acne grave, ascesso cutaneo)
Familiarità (AD)



Sindrome PAPA (Artrite piogenica sterile, Pioderma Gangrenoso e Acne)

3A. ARTRITE PIOGENICA CON COINVOLGIMENTO DELLA PELLE



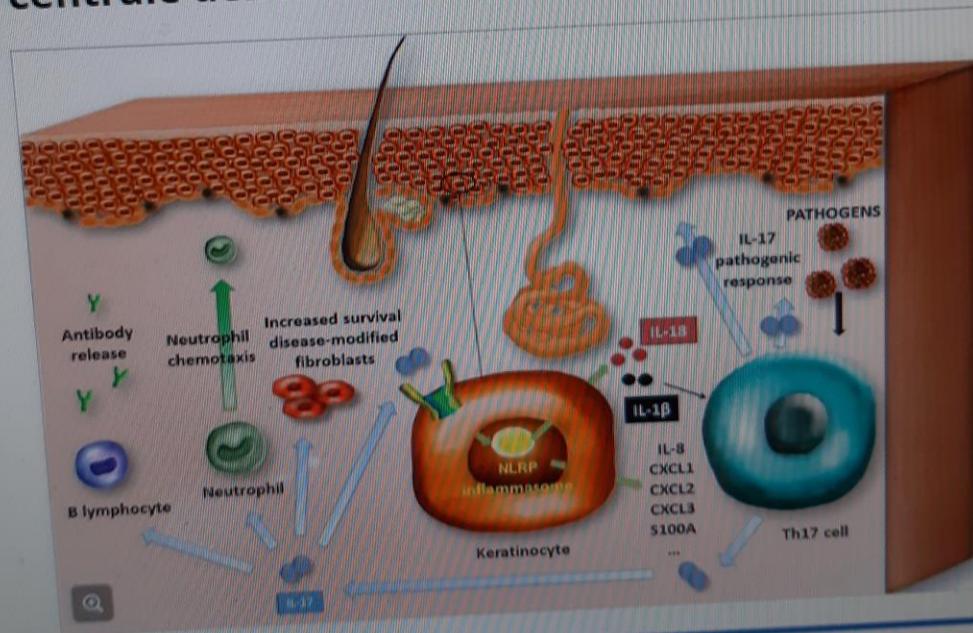
Gene PSTPIP1

Si deve fare una terapia immunosoppressiva in HIV cercando di bilanciare accuratamente l' immunità

Il dosaggio delle CITOCHINE è oggi possibile in alcuni laboratori del VENETO : IL 1, TNF alfa, IL2, IL6, IL 12, IL 17

Dopo un primo screening immunologico caratterizzato a seconda dei sintomi da Reumatest (positivo spesso nelle infezioni croniche come HIV e HCV), Ab anticitrullina, (specificità del 98%), ANA,ENA,ANCA, LAC,Anti Cardiolipina, Anti B2glicoproteina , Complemento CD3,CD4,CD8, CD4/CD8, CD16 CD56, CD19,

Il ruolo centrale dell'IL-17 nelle malattie infiammatorie della pelle



E. Raise
Anti IL 17:
SECUKINUMAB
Causa MTb

si passa allo studio delle citochine

ARTRITI: in Italia il 10% della popolazione dai 35 anni agli 80 anni ne è affetta (A.R., psoriasica, LES, Connettivite mista, Dermatomiosite, artrite giovanile etc). Le connettiviti colpiscono lo 0.5% della popolazione. L'artrosi prevale nel 15% (osteoporosi e osteopenia). Non vi sono dati sui pazienti HIV se non relativi al metabolismo osseo (Borderi et al.)

ARTROSI: Telo peptide C-terminale. Nella fisiologia dell'osso, il telopeptide C-terminale (conosciuto con l'acronimo CTX) è un telopeptide che può essere utilizzato come marcatore biologico nel siero per misurare il tasso del turnover osseo. Il CTX proviene dalla degradazione del collagene di tipo I che viene rilasciato nel sangue a seguito di aumento della degradazione, indice di sensibilità del 90% e può ridurre la richiesta di densitometria ossea negli HIV .

Immunodeficienza e autoimmunità

Ab anticellule epiteliali di TIMO umano in HIV (E. Raise et all. AIDS e S. correlate 1987)

Indizi clinici

- **Eruzione cutanea orticarioide** e infiammazione --> CAPS (anti IL-1)
- **Febbri ricorrenti con diverse eruzioni cutanee** --> FMF, HIDS, TRAPS (Colchicine, anti-IL1)
- **Manifestazioni cutanee piogeniche** e artriti piogeniche --> PAPA (anti-IL1)
- Insorgenza precoce **poliartrite, eruzione cutanea, panuveite** à malattia di Blau (anti-TNF)
- **Pustolosi** cutanea à DITRA, CARD14 (anti-IL12/23) + lesioni osteolitiche --> DIRA (anti-IL1)
- Ictus precoce, **livedo reticolare** e **PAN** à DADA2 (anti-TNF)
- Insorgenza precoce **pannicolite** e lipodistrofia --> CANDLE
- **Vasculopatia, geloni** Malattia polmonare interstiziale --> SAVI

TRAPS: TNF receptor associated periodic fever syndrome

PAPA; artrite, pioderma gangrenoso e acne

E. Raise-CAPS: Cryopyrin associated autoinflammatory disease

Immunodeficienza ed autoimmunità

Ab non organo specifici in corso di infezione HIV (E-. Ralse Aids e S. Correlate-1987)

Diagnosi differenziale

Tabella 4 - Criteri di distinzione dell'orticaria cronica e delle sindromi autoinfiammatorie

Caratteristiche eruzione cutanea orticarioide	Orticaria Cronica	Sindrome auto infiammatoria
Inizio dei sintomi	Tutte le età	Infanzia (sindromi febbre ereditaria) Età adulta (disordini acquisiti complessi)
Durata malattia	Pochi anni	Solitamente per tutta la vita
Risposta agli antistaminici	Moderata - buona Dipendente dal dosaggio	Mancante
Sintomi sistemici	Nessuno	Febbre ricorrente, fatica, artralgia e altro
Marker infiammatori	Nella norma	Elevati (continuamente)
Anamnesi familiare	Negativa	Spesso positiva

Allergy 67 (2012) 1465-1474 © 2012

Dosare TRIPTASE, IgE totale, IgE specifiche alimentari ed inalatorie (reattività crociata tra allergeni inalatori e alimentari), C3,C4,C1q inibitore.

ERUZIONI CUTANEE : ORTICARIA o SINDROMI INFIAMMATORIE ?

Diagnosi differenziale

Tabella 4 - Criteri di distinzione dell'orticaria cronica e delle sindromi autoinfiammatorie

Caratteristiche eruzione cutanea orticarioide	Orticaria Cronica	Sindrome auto infiammatoria
Aspetto	Pomfi papulari Reazioni pomfoidi ed eritematose	Pomfi più piatti, chiazza eritematose, ma anche lesioni più solide e stabili Nessun pomfo contornato di eruzione
Localizzazione	Distribuzione comune asimmetrica	Distribuzione piuttosto simmetrica
Durata della singola lesione	Transitoria (qualche minuto o ora)	Ore, fino a 24 ore Può essere assente, moderato
Prurito	Severo	bruciore o dolore
Angioderma	Spesso associata	Raro

In presenza di reazioni supposte allergiche la terapia ARV viene cessata, si valuta la sostituzione dell'associazione, tenere presente che, oltre ad una reazione orticarioide, può essere l'inizio di una Sindrome infiammatoria

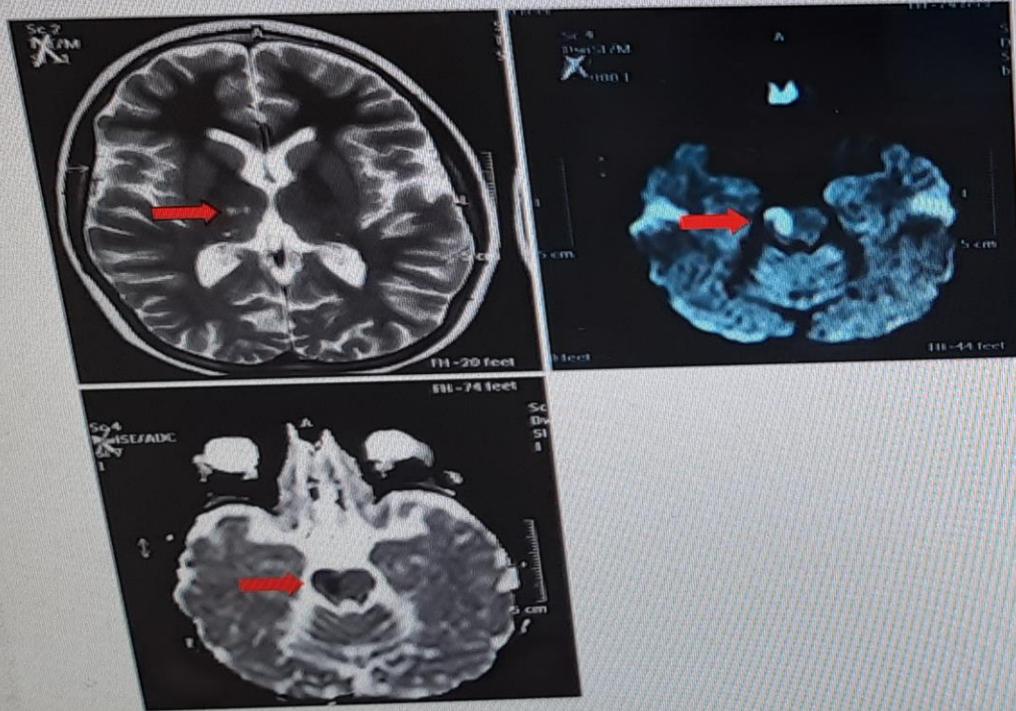
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Early-Onset Stroke and Vasculopathy
Associated with Mutations in ADA2

N Engl J Med 2014;370:911-20.

Infarto cerebrale ischemico e lesioni ulcerative agli arti in HIV : S. da anticorpi anti fosfolipidi

(Serum non organ specific autoantibodies in HIV. E. Rouse et al. J.Clin.Pathol. 1991, 44-64:68)



Effettuare la ricerca anticorpi anti fosfolipidi, B2 glicoproteina, LAC, crioglobuline, fattori del complemento, ANA etc.

IMMUNODEFICIENZA HIV E AUTOIMMUNITA'

5. Insorgenza precoce di livedo reticolare con ictus e vasculiti

2 casi simili

La causa degli ictus può non essere l'uso di stupefacenti ma la presenza di autoimmunità (Sindrome da anticorpi anti fosfolipidi nelle infezioni da HIV. Raise et al. 1993)

Vasculiti leucocitoclastiche, S. Raynaud, ulcere orali e vulvovaginali in HIV : ricercare crioglobuline(specialmente se HCV positivi), anticorpi anti fosfolipidi, anti Beta 2 glicoproteina , C3 e C4 complemento, ANA, ANCA

ANTI TNF e HIV

(Alveolar macrophages from patients with AIDS and ARC constitutively express mRNA for TNF alpha and release TNF alpha. E. Rouse et al Int. Conf. On AIDS 1991)

Il TNF alfa è prodotto da linfociti T, macrofagi e mantiene l'integrità del granuloma e agisce sinergicamente con IFN gamma nella stimolazione della produzione di NO da parte dei macrofagi ed influenza l'espressione delle chemochine

ANTAGONISTI TNF alfa: INFLIXIMAB, Etanercept, adalimumab, abatacept

Profilassi anti TB : INI per 6 o 9 mesi; RAMP+INI per 3 mesi

La terapia anti TNF può essere introdotta, se urgente, dopo 4 settimane di trattamento.

Nei primi 12 mesi il paziente deve essere monitorato per l'alta incidenza di TB

Proposte per il futuro per i pazienti HIV

- 1) ricerca Ab HEV in modo più estensivo
- 2) valutazione dell'eventuale vaccinazione HEV
- 3) Vaccinazione con SHINGRIX per VZV

4) Valutare con l'uso più estensivo del Telopetide C terminale (CAPS) il metabolismo osseo

5) Adottare screening autoimmunitari in presenza di patologie cutanee, articolari, vascolari, cerebrali.