

HIV'le ilişkili nörokognitif bozukluk (Hiv Associated Neurocognitive Disorders – HAND)

Prof. Dr. Volkan Korten

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hast. ve Klin. Mikrobiyoloji AD

NöroAIDS

- Opportunistik enfeksiyonlar
 - *Kriptokokal ve tüberküloz menenjit, toxoplasma ensefaliti, PML*
- Malign hastalık
- Periferel nöropati
- Primer HIV ile ilişkili nörokognitif bozukluk

Tanımlayıcı kriterler

- 1980'lerin ortası

AIDS dementia complex

- 1991 AAN

- HAD (HIV'le ilişkili demans)
 - Motor semptomlar
 - Davranışsal/psikososyal
 - Her ikisi de
- MCMD (Minör kognitif motor bozukluk)

- 2007 Frascati kriterleri

- HAD: HIV Associated Dementia
- MND: Mild Neurocognitive Disorder
- ANI: Asymptomatic Neurocognitive Impairment

Kognitif bozukluk diğer komorbiditelerle izah edilememeli (opp. hast., vasküler, metabolik, ilaç etkisi vs)

HIV'le ilişkili demansın (HAD) klinik özellikleri

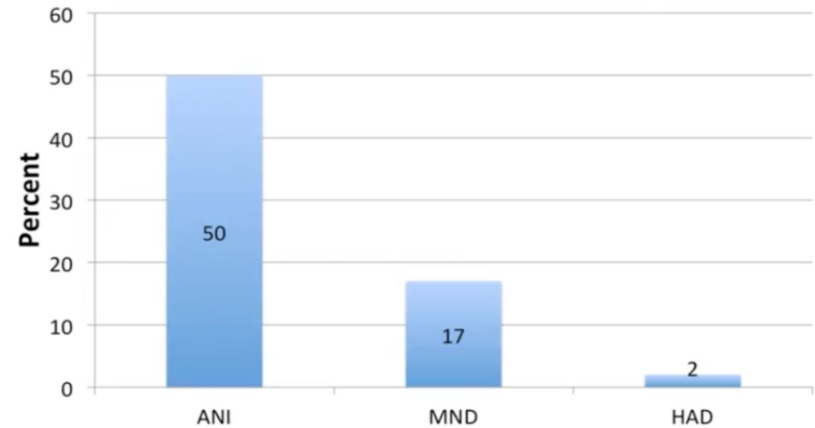
Kognitif	Motor	Davranışsal
Unutkanlık	Denge sağlamada güçlük	Apati, sosyal geri çekilme
Konsantrasyon azalması	Bacak güçsüzlüğü	Depresyon
Konfüzyon		İrritabilite
Düşüncede yavaşlama		Psikoz, manik durum

HAND: HIV'le ilişkili nörokognitif bozukluklar

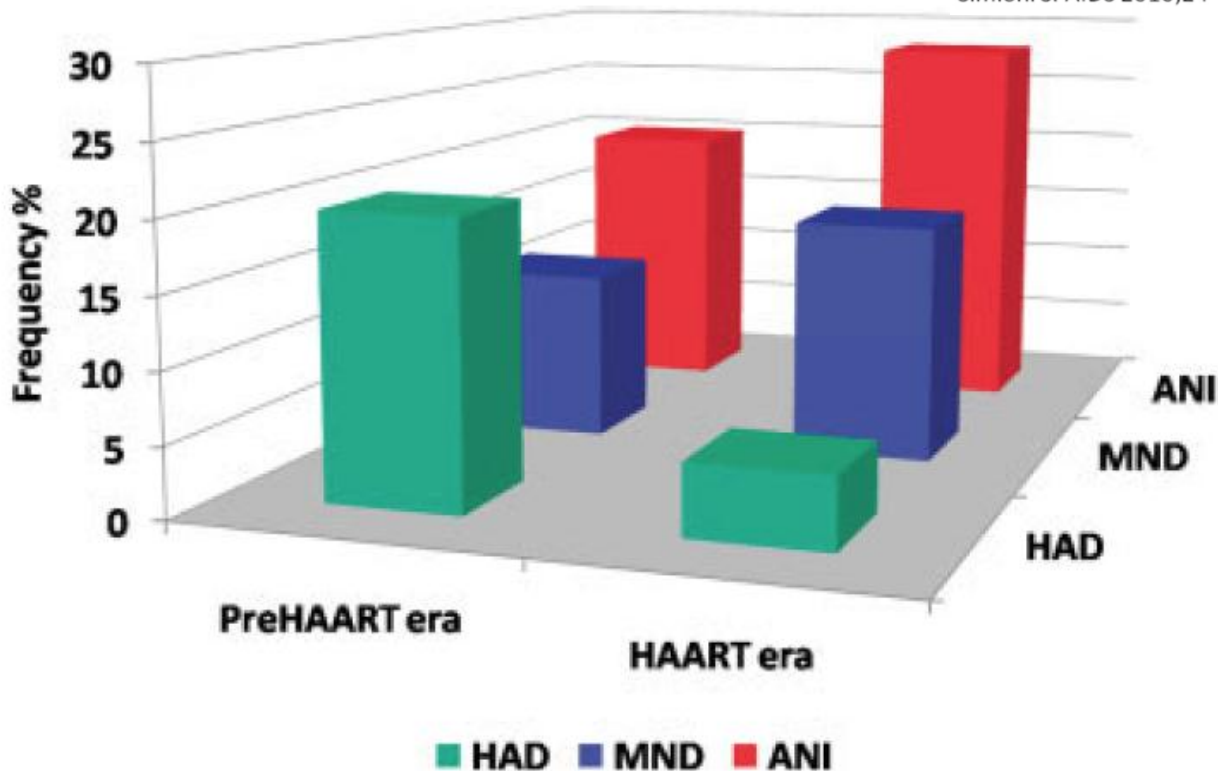
Frascati kriterleri	<u>≥ 2 kognitif alanda becerilerin bozulması</u>	<u>Günlük fonksiyonların bozulması</u>	Daha önceden var olan bir neden olmaması
ANI Asymptomatic Neurocognitive Impairment	≥ 1 SD	Yok	✓
MND Mild Neurocognitive Disorder	≥ 1 SD	Hafif	✓
HAD HIV Associated Dementia	≥ 2 SD	Belirgin	✓

HAND sıklığı

Prevalence of HAND in Aviremic Patients

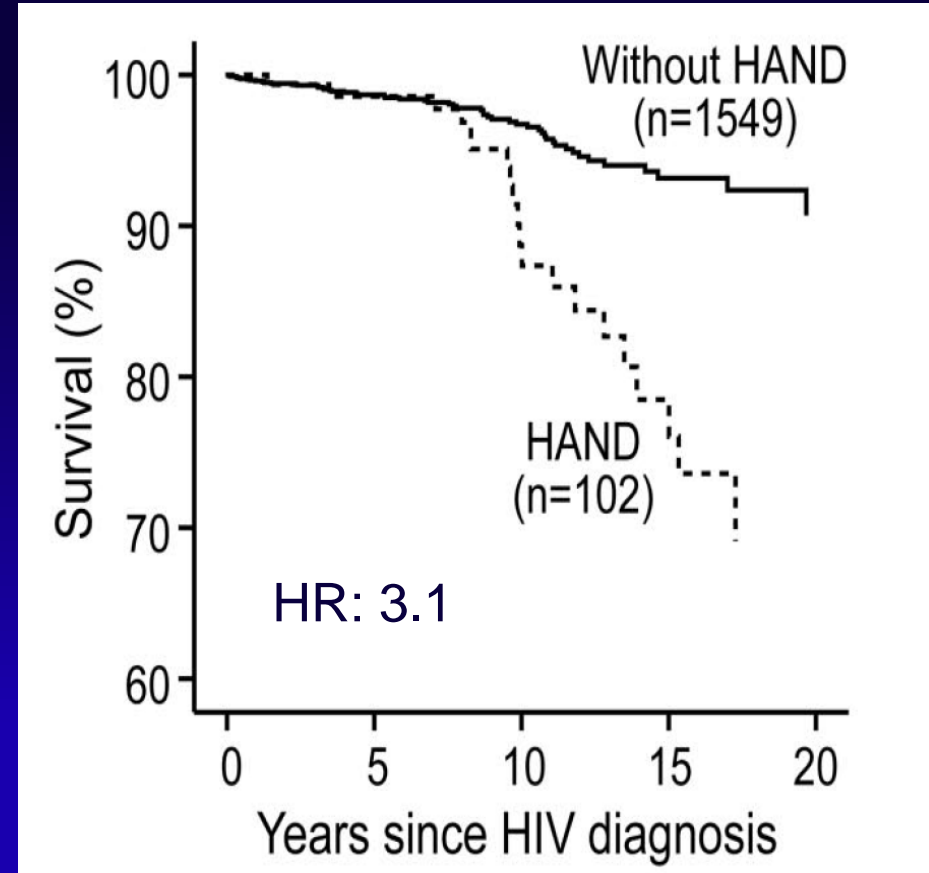


Simioni S. AIDS 2010;24



HAND epidemiyolojisi

- Prevelansı yüksek
 - Çoğu asemptomatik
- Varlığı ölüm riskini arttırıyor
- Öngörücüler
 - En düşük tespit edilmiş CD4 sayısı ve düşük güncel CD4
 - Kısa ART süresi
 - HIV-RNA tespit edilmeme süresinin kısa oluşu



MND – Gerçek hayatta bir önemi var mı ?

- ANI: şüpheli ?
- MND
 - Günlük aktivitelerde güçlük (para ve zaman yönetimi, araba sürme vs)
(Marcotte Neurology 2004, Heaton J Int Npsy Soc 2004, Gorman Neuropsychol Rev 2009)
 - Tedaviye kötü uyum
(Hinkin Neurology 2002, Hinkin AIDS 2004, Woods Arch Clin Neuropsychol 2008)
 - Nörokognitif hastalığın ilerlemesi ?
 - Prematür sinir yaşlanması, dejeneratif gidişin hızlanması

Patofizyoloji

- Komorbiditeler (KVH, HCV)
- SSS'de persistan HIV replikasyonu ?
- Kronik lokal inflamasyon ?
- ART toksisitesi ?

Neuro-invasion

Blood

Monocyte

INF, IL-4,
IL-10 ..

BBB

ICAM-1
VCAM

Astrocyte

Neurotoxines

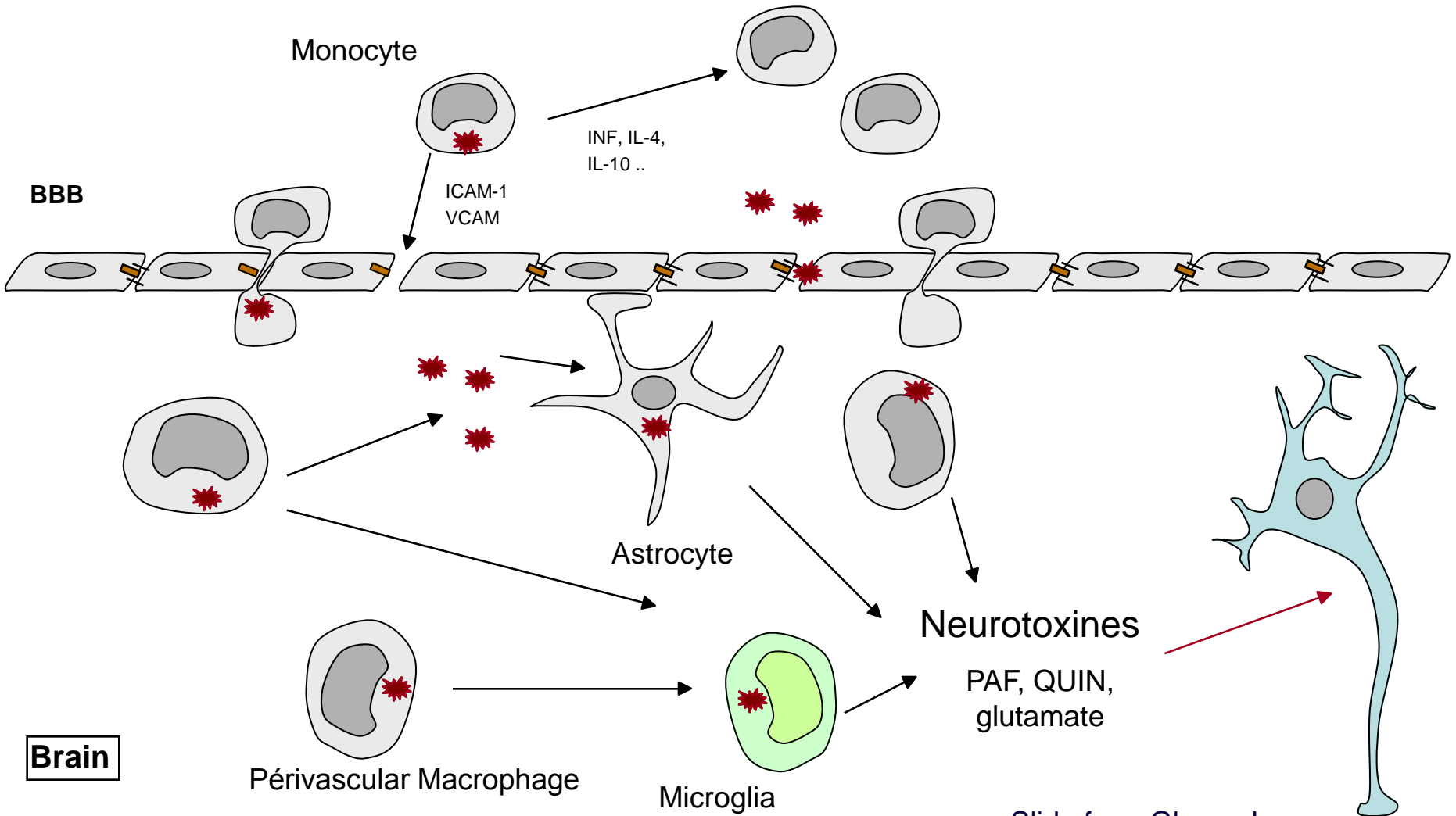
PAF, QUIN,
glutamate

Brain

Périvasculaire Macrophage

Microglia

Slide from Ghosh J.



HAND

Risk Faktörleri

- En düşük CD4 düzeyi
- Yaşlanma
- Mikrobiyal translokasyon
- Anemi
- Trombositopeni
- Konak genetik faktörleri
- Viral genetik faktörleri

Ko-morbidite ve durumlar

- HCV ko-enfeksiyonu
- Madde veya alkol bağımlılığı
- Kardiyovasküler hastalık ve metabolik bozukluk
- Depresyon ve diğer psikiyatrik durumlar
- Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklar

Klinik

- Pre-ART: daha çok subkortikal fonksiyon bozukluğu
 - Motor ve kognitif yavaşlama belirgin, sözel akıcılık azalmış
- Post-ART: daha çok kortikal fonksiyon bozukluğu
 - Hafıza (öğrenme), yönetici fonksiyonlar bozuk

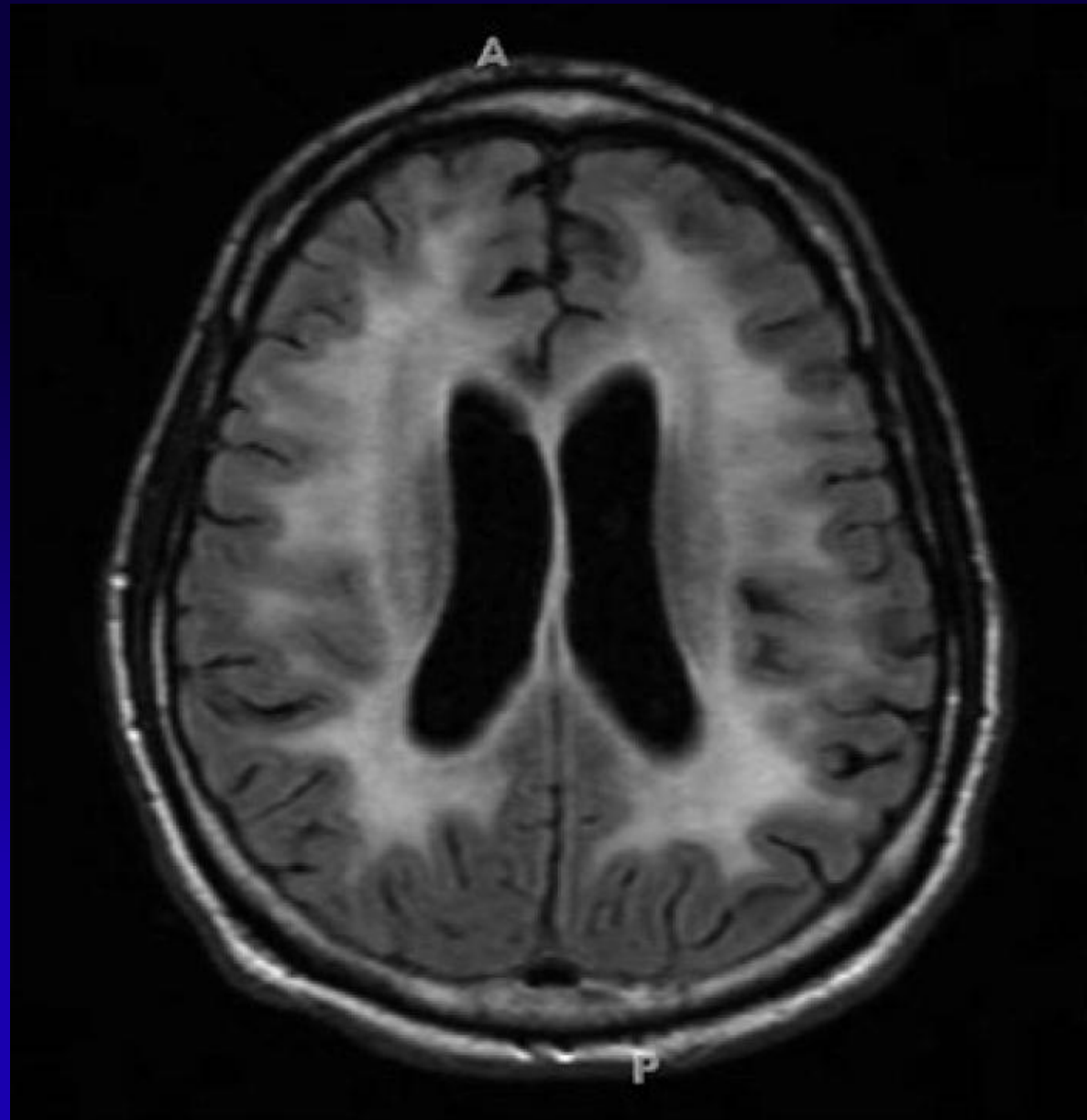
HAND değerlendirme

- İnfeksiyöz nedenlerin ekarte edilmesi
 - Sifiliz (RPR, TPHA)
 - Görüntüleme
 - BOS'da CMV-PCR, RPR, HIV-RNA
- Metabolik ensefalopati
 - TSH, B12, elektrolitler
- Enfeksiyon dışı
 - Aile öyküsü
 - İlaç ve toksikolojik değerlendirme

HAND tanı

- NP testler: HAD için HDS ve IHDS yaygın kullanılmış
 - Hafif bozukluklar için detaylı bataryalar gerekli
 - Çoğu ülkede iyi normlar yok, öğrenme etkisi
- Kan belirteçleri: Monosit aktivasyonunu gösteren biomarkerlar: sCD14, sCD163
- CV risk belirteçleri: karotid intima-media kalınlığı
- BOS belirteçleri: BOS HIV-RNA, neopterin, immun aktivasyon belirteçleri (IL6, IL8, CCL2)
- Görüntüleme: Metabolik, yapısal ve fonksiyonel
 - MR spektroskopi – metabolit oranları, PET-microglial aktivasyon ligandları, diffüzyon tensor görüntüleme vs

FLAIR



ART

- ART ile demans ↓
- Kanda optimal HIV-RNA kontrolüne rağmen bazan niçin nörokognitif bozukluk devam ediyor ?
 - Ko-morbiditeler (örn. HCV)
 - SSS'de ART'nin suboptimal etkisi
 - Kompartman etkisi (CHARTER – hassas PCR ile (2 kopya) plasmada tespit eşiği altında iken % 26 hastada BOS'da tespit edilmiş) *Letendre et al., 16th CROI 2009, Abstract 484b*
 - Kronik nöro-inflamasyon
 - ART nörotoksisitesi ?

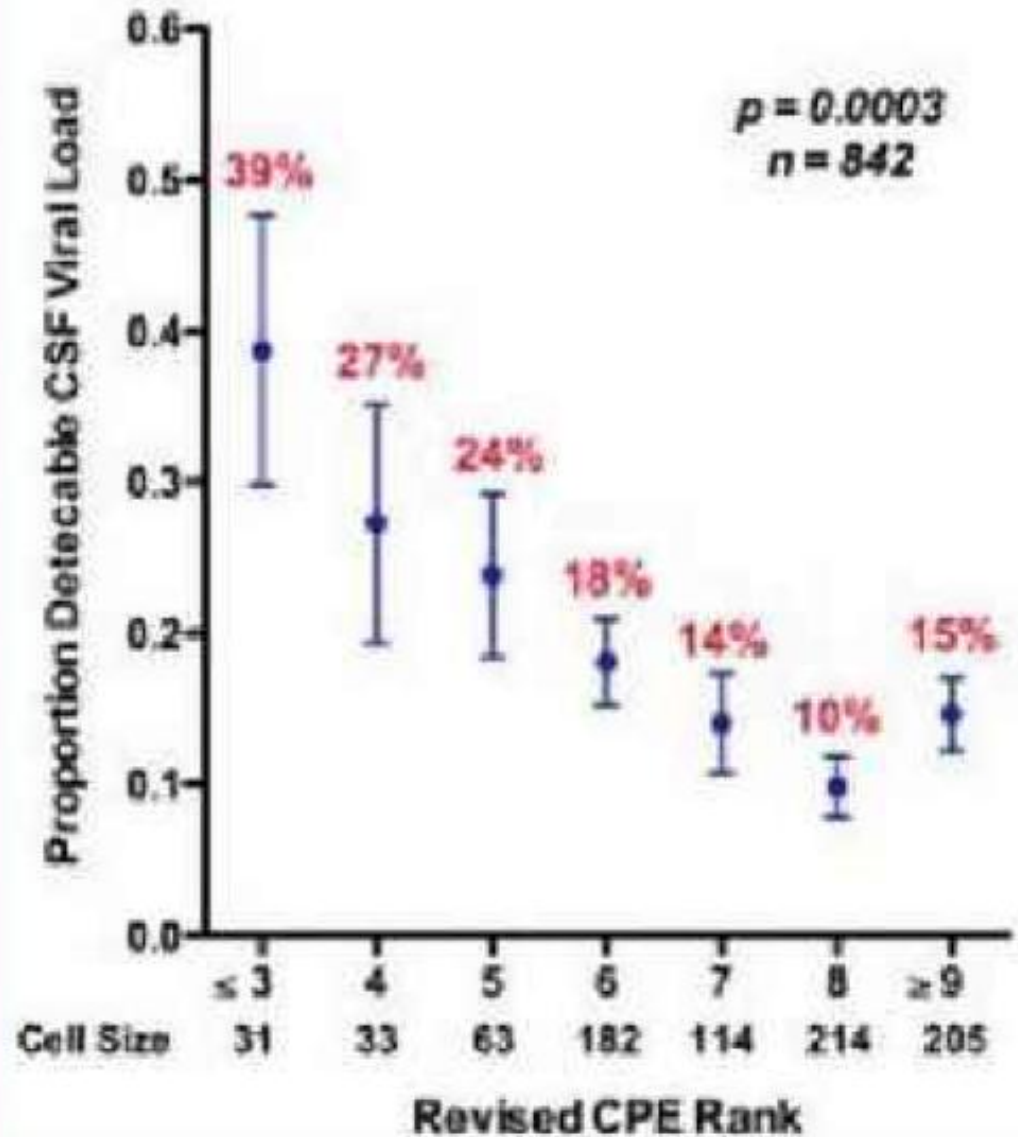
BOS kaçıışı

- Akut veya subakut nörolojik semptomlar
- Sıklıkla hasta ART altında
- HIV RNA
 - plazmada suprese iken BOS'da tespit ediliyorsa (> 200 kopya)
 - BOS- HIV RNA, plazma HIV RNA'dan 1 log daha yüksekse
- Diğer infeksiyöz patojenler ekarte edilmiş (bakteriyel, fungal ve viral)
- Viral ensefaliti düşündüren MR bulguları

Table 1. Revised Central Nervous System Penetration-Effectiveness Ranking

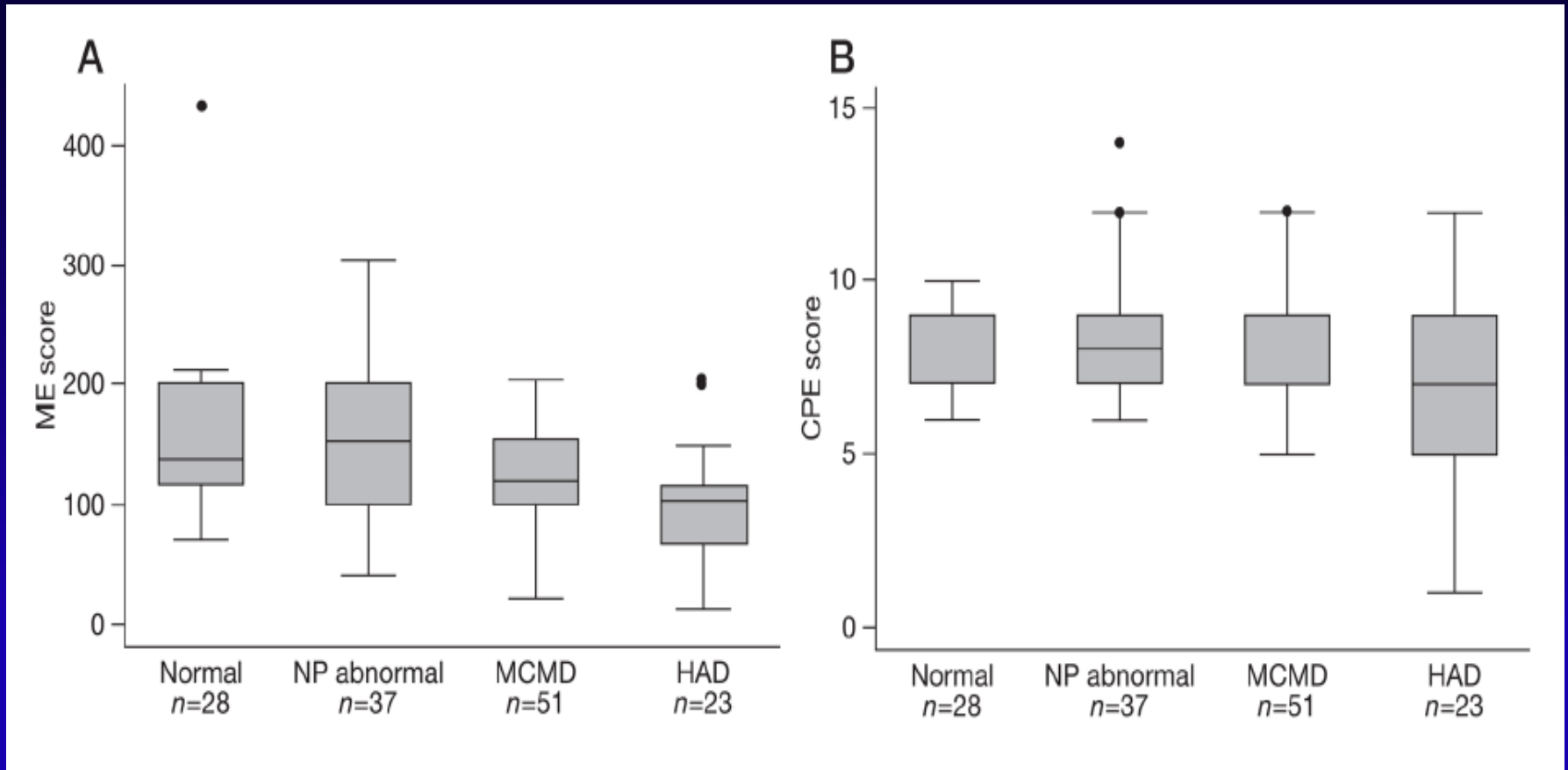
Antiretroviral Drug Class	4	3	2	1
Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Tenofovir Zalcitabine
Nonnucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors	Nevirapine	Delavirdine Efavirenz	Etravirine	
Protease inhibitors	Indinavir/ritonavir	Darunavir/ritonavir Fosamprenavir/ ritonavir Indinavir Lopinavir/ritonavir	Atazanavir Atazanavir/ritonavir Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir
Entry/fusion inhibitors		Maraviroc		Enfuvirtide
Integrase strand transfer inhibitors		Raltegravir		

CPE skoru ve BOS HIV-RNA kontrolü

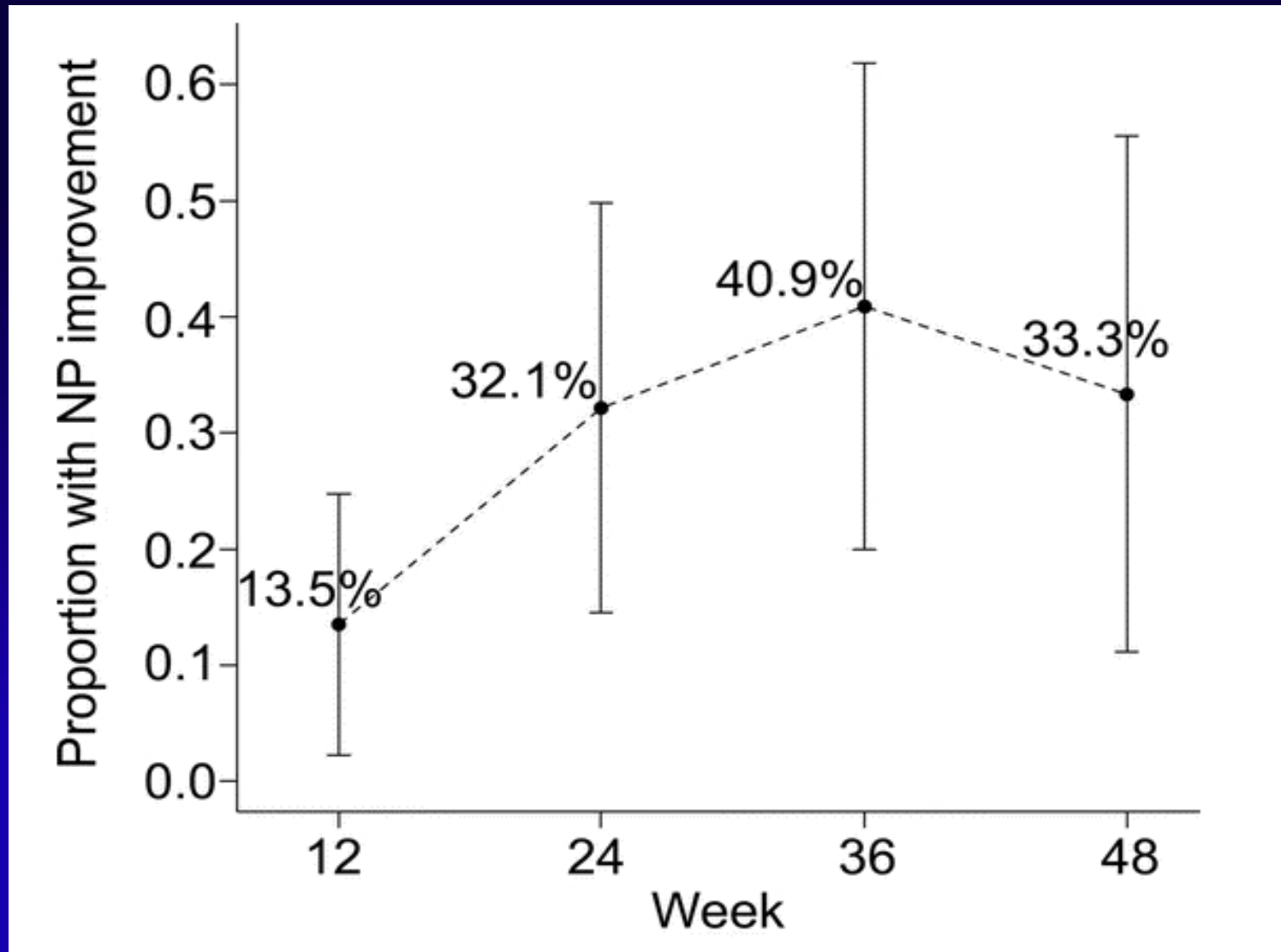


CPE 2010 Ranks
Cross-Sectional Analysis

Monosit enfeksiyonu için etkinlik skoru



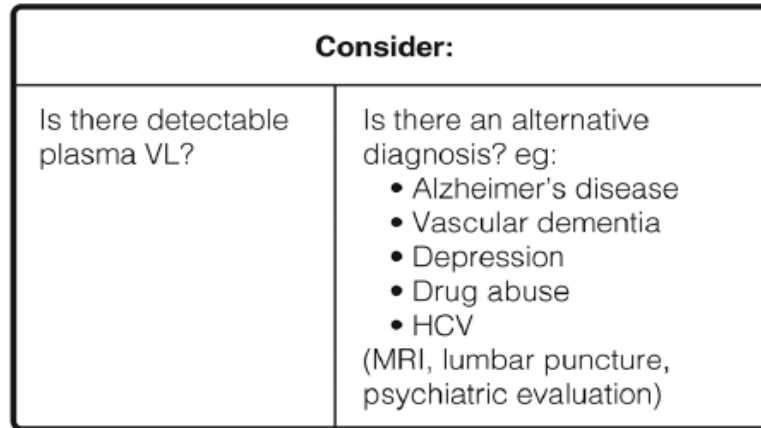
Kognitif düzelme için zaman gerekmektedir



Ne zaman nöroaktif ART kullanmalı ?

- Tedavi altında olmayan hastalarda nörokognitif bozukluk (naiv veya tedaviyi bırakmış)
 - ART +++ , nöroaktif ART ?
- Yoğun tedavi almış hastalarda HAND
 - Plazma/BOS farklılaşması nöroaktif ART'e değiştir (direnc profili, toksisite ?)
- Tüm hastalarda
 - Erken ART ? SSS etkileri azaltmak amacı ile ?

CSF HIV-1 RNA <50 copies/mL AND neurocognitive impairment confirmed by NP testing



Yes, detectable plasma VL



Adapt ART according to resistance profiles and possibly CPE score

Yes, alternative diagnosis



Treat, if possible



Undetectable plasma viral load and no alternative diagnosis

Availability of more sensitive HIV RNA assay?

YES

NO: consider possibility that HIV RNA assay may be 1–50 copies/mL

<1–2 copies/mL

>1–2 copies/mL

Consider neurotoxicity, and modifying ART for a less neurotoxic regimen
(see the full answer to question 12 in the Supplementary Materials)

Consider treatment of reversible risk factors for NCI

Consider adapting ART according to CPE score*
[and to CSF viral resistance profile (if facilities available for genotypic assessment on low viral loads)]

HAND – Adjuvan tedavi

- Minocycline – mikroglial aktivasyon inhibisyonu
- Serotonin geri alım inhibitörleri
- Memantine – NMDA (*N*-Methyl-D-aspartate receptor) antagonisti – nöroprotektif
- Valproic acid – Histone deacetylase inhibitörü
- Statinler
- Düşük doz MTX

Santral sinir sisteminde - IRIS

- Fokal nörolojik bulgular
- BOS'da pleositoz
- BOS'da HIV RNA tespit edilmez

CD8 ensefaliti

- Tipik IRIS bulguları yok
- Beyinde yüksek viral yük yok
- CD8+ T hücre infiltrasyonu

HAND - Sonuç

- HAND halen sık (\approx % 30-50)– çoğu asemptomatik, ART ile demans nadir
- Etkin ART altında nörokognitif bozukluk devam ediyorsa BOS değerlendirmesi
 - HIV-RNA, direnç testi, farmakolojik ölçümler
- SSS'e daha iyi penetre eden ilaçlar ve adjuvan tedavinin rolü halen tartışmalı
- SSS'de immun aktivasyonun ve kardiyovasküler risklerin azaltılması yönünde çalışılması mantıklı görünüyor