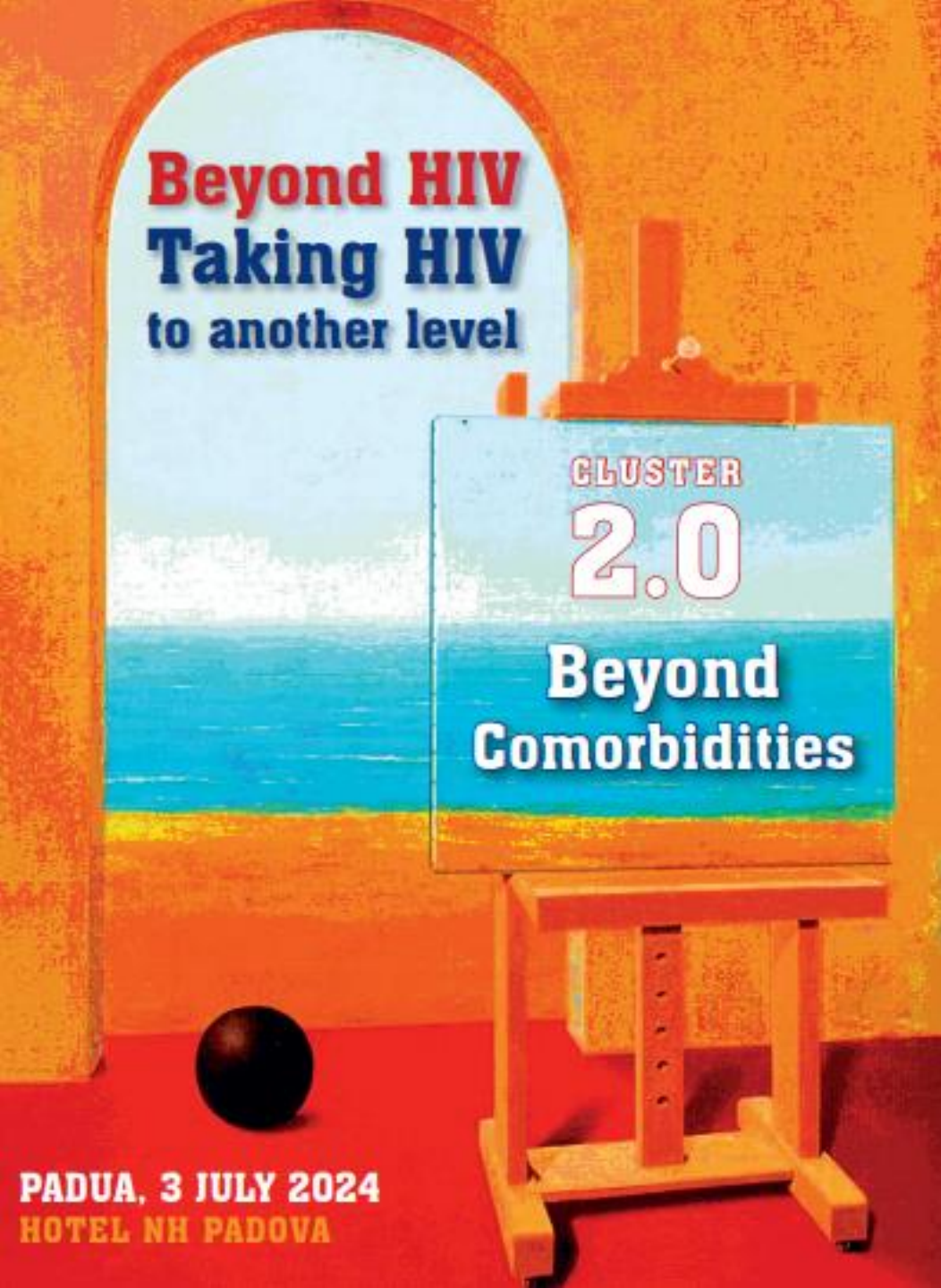




The challenge of antiretroviral therapy regimens in advanced HIV infection

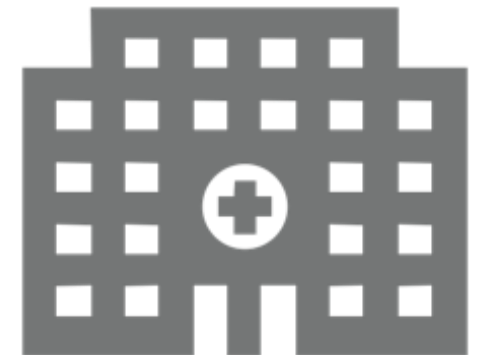
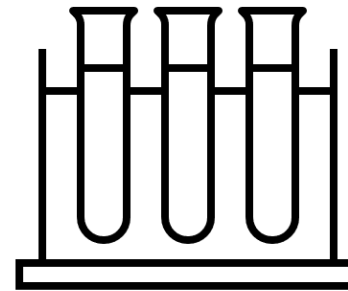
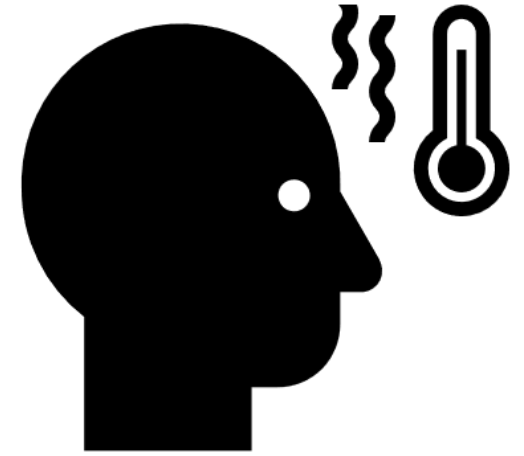
Andrea Santoro, Ottavia Viganò, Roberto Castoldi, Giancarlo Ciaccioli, Emanuela Ferrante, Teresa Bini, Camilla Tincati, Giulia Marchetti

U.O. Malattie Infettive, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo – Milano
Università degli Studi di Milano

PADUA, 3 JULY 2024
HOTEL NH PADOVA

INTRODUZIONE DEL CASO CLINICO GENERALITÀ

- J.R. M.C., maschio di 42 anni
- Originario di El Salvador, in Italia da 6 anni
- **8 marzo 2024:** accede in PS per *febbre*, presente da dieci giorni, modesta *cefalea* e *vertigini* e riscontro di *anemia* (Hb 8.1 g/dl) ad esami ematici eseguiti esternamente



ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA

- Pregresso ricovero per **polmonite da Legionella** (2021)
- Riferisce **trasfusioni di sangue** in età infantile, nel paese di origine, per ragioni non meglio precisate.
- Non assume farmaci, non note farmacoallergie

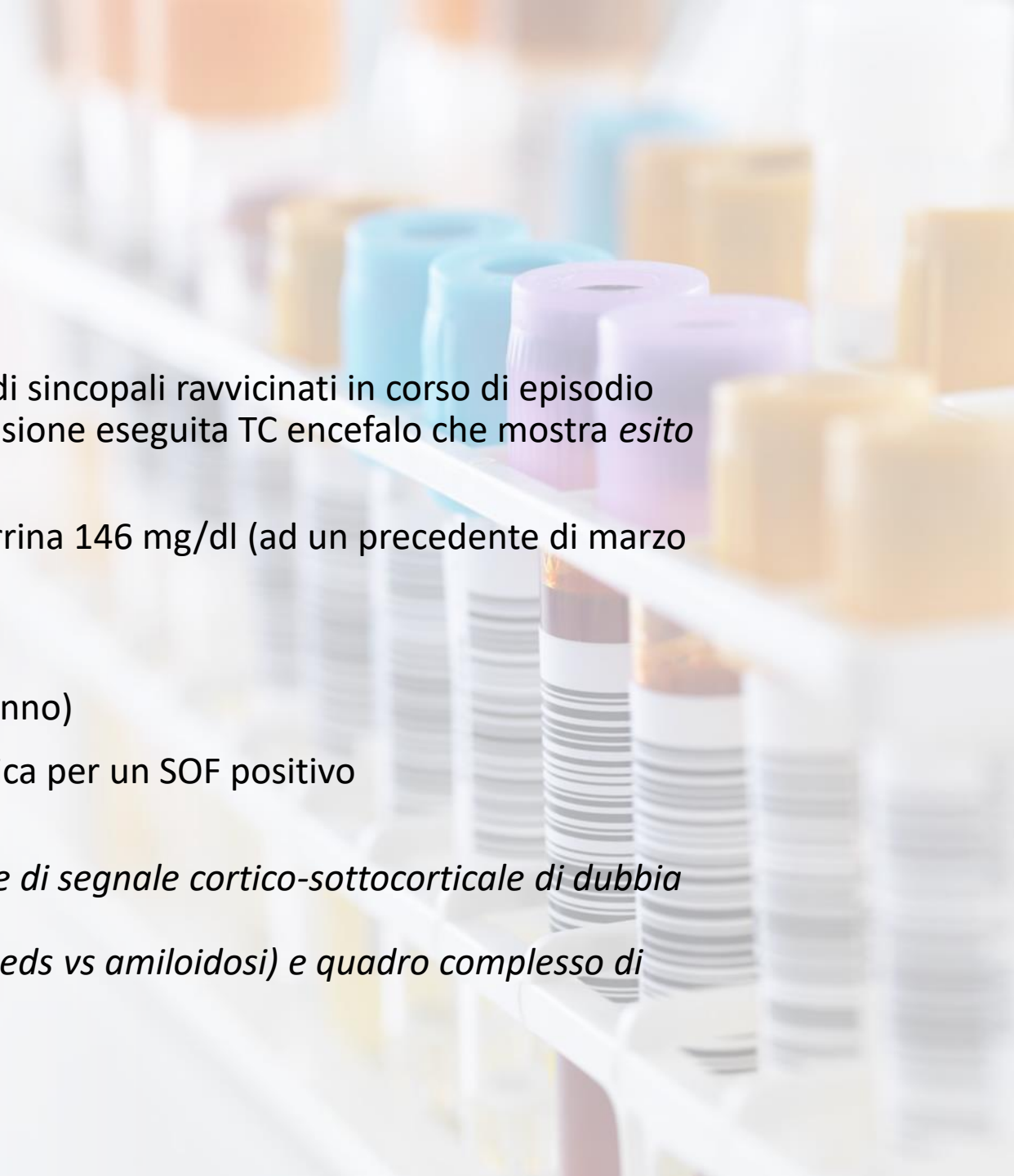
ANAMNESI FISIOLOGICA E FAMILIARE

- Lavora come magazziniere
- Vive da solo, non è coniugato, ha due figli avuti da una compagna da cui è separato
- Genitori ancora in vita, madre in buona salute, padre portatore di pacemaker per motivo non meglio precisato
- Fumatore attivo, 5 sigarette/die dall'adolescenza.
- Nega assunzione di stupefacenti.



ANAMNESI PATOLOGICA PROSSIMA

- 31/12/23: accesso in PS di altro ospedale per due episodi sincopali ravvicinati in corso di episodio ipotensivo, segnalati febbre e alvo diarroico; in tale occasione eseguita TC encefalo che mostra *esito ischemico ai nuclei della base di destra*
- Agli EE del 19/2/24: Hb 8.1 g/dl, ferro 21 ng/ml, transferrina 146 mg/dl (ad un precedente di marzo 2023: Hb 12.3 g/dl)
- Riferisce febbre nei 10 giorni precedenti al ricovero
- Riferisce calo ponderale significativo (25 kg nell'ultimo anno)
- Il MMG ha recentemente prescritto una visita ematologica per un SOF positivo
- Porta in visione RMN encefalo del 19/2:
 - *in regione fronto-mesiale destra evidenza di alterazione di segnale cortico-sottocorticale di dubbia natura infiammatoria*
 - *esiti ischemici multipli, depositi emosiderinici (microbleeds vs amiloidosi) e quadro complesso di alterazioni multifocali sovratentoriali;*

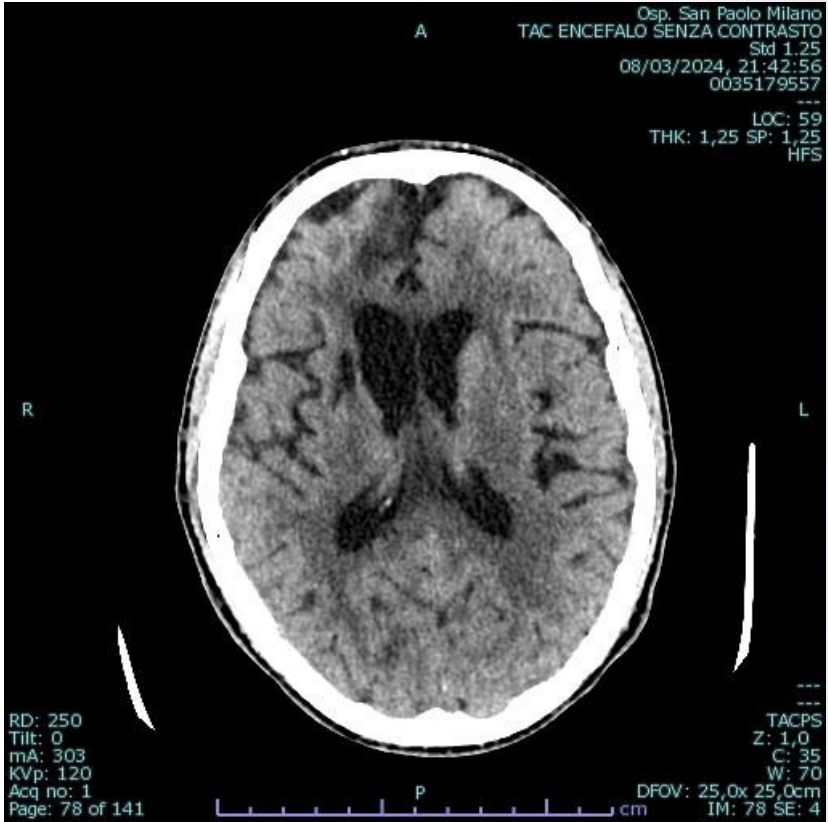


IN PRONTO SOCCORSO (1)

- All'ingresso il paziente è sveglio, lucido, collaborante. Riferisce **astenia** da qualche giorno. Eupnoico a riposo in AA, febbrile (38.6°C). Non apparenti deficit neurologici focali. **Irrigidimento nucale, non franco rigor**, segni semeiologici negativi. Riferito **opacamento del visus**, non recente. Al torace MV ridotto e aspro, non grossolani rumori patologici aggiunti. Toni cardiaci tachicardici ritmici. Addome piano, trattabile, non dolente né dolorabile, peristalsi valida. Non edemi declivi.
- ECG: nella norma
- EE: **anemia** (Hb 7.8 g/dl), leucociti in range con **linfopenia** (800/ul), piastrine in range, coagulazione nella norma, PCR 16.6 mg/l
- **Consulenza neurologica:** EON nella norma eccetto modesto capogiro, consigliata TC encefalo.

IN PRONTO SOCCORSO (2)

- **TC encefalo:** non emorragie intracraniche, esito caudo-lenticolare destro e nel ginocchio del corpo calloso. Ipodensità cortico-sottocorticale frontale destra e in sede occipito-mesiale sinistra.



- **Test HIV: positivo**

HIV	
ANTICORPI ANTI HIV 1-2	POSITIVO
HIV-1/2 Ag/Ab 2° test	
HIV-Ab (Test di conf.)	POSITIVO
HIV-Ab (Test di conf.)	POSITIVO HIV 1
Ab- Sgp120	++
Ab- gp41	+++
Ab- p31	++
Ab- p24	+/-
Ab- p17	ASSENTE
Ab- Sgp105	ASSENTE
Ab- gp36	ASSENTE

IN PRONTO SOCCORSO (3)

- **Consulenza infettivologica:**

Discusso il caso con neurologa, visitato il paziente e visionate le immagini TC, si propone al paziente rachicentesi diagnostica nel sospetto di encefalite in infezione da HIV.

- **Rachicentesi:**

Fuoriuscita di liquor normoteso con tracce ematiche, raccolti campioni per esame chimico-fisico, PCR virali, antigene criptococcico.

- Globuli bianchi: $85/\text{mm}^3$ (70% mononucleati)
- Protidorrachia: 231 mg/dL
- Glicorrachia: 31 mg/dL (DTX 101 mg/dl), 30.6% della glicemia
- VZV-DNA: 151 copie/ml
- EBV-DNA: 299 copie/ml
- JCV: non rilevato
- HIV-RNA: 777.000 copie/ml
- **Antigene criptococcico: positivo su liquor e su siero (titolo 1:64)**

Successivamente positiva anche coltura per *Cryptococcus neoformans*, con MIC di 0.25 per amfotericina (breakpoint 1) e di 2 per fluconazolo (non presente breakpoint su EUCAST)

RICOVERO IN REPARTO

- Iniziata il 9/3 **terapia di induzione** per meningo-encefalite criptococcica con:
 - **amfotericina B liposomiale** 650 mg/die
(flucitosina non disponibile)
 - **fluconazolo** 1200 mg/die
- Introdotto **aciclovir** 650 mg/tid per encefalite da VZV

Chang, C. C. *et al.* Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. *Lancet Infect Dis* (2024)

A People with HIV

First-line therapies

Induction (2 weeks)

(AII) Liposomal amphotericin B 3–4 mg/kg daily plus flucytosine 25 mg/kg four times a day (preferred in high-income settings); or
(AI) Single dose liposomal amphotericin B 10 mg/kg and 14 days of flucytosine 25 mg/kg four times a day and fluconazole 1200 mg daily (recommended in low-income settings)

Alternative therapies

If liposomal amphotericin B is not available:

(BIIt) Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg daily plus flucytosine 25 mg/kg four times a day

If liposomal amphotericin B and amphotericin B lipid complex are not available:

(BI) Amphotericin B 0.7–1.0 mg/kg daily plus flucytosine 25 mg/kg four times a day; or
(BI) Amphotericin B 1 mg/kg daily and 5-flucytosine 25 mg/kg four times a day for 1 week, followed by fluconazole 1200 mg daily for 1 week

If flucytosine is not available:

(BIII) Liposomal amphotericin B 3–4 mg/kg daily plus fluconazole 800–1200 mg daily;
(BIII) Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg daily plus fluconazole 800–1200 mg daily; or
(BI) Amphotericin B 0.7–1 mg/kg daily plus fluconazole 800–1200 mg daily

If amphotericin B-based therapies are not available:

(BI) Flucytosine 25 mg/kg four times a day and fluconazole 800–1200 mg daily

If only fluconazole is available:

(CI) Fluconazole 800–1200 mg daily

INQUADRAMENTO HIV (1)

- **Parametri viro-immunologici:**
 - HIV-RNA: 118.000 copie/mL (quasi 1/7 della carica virale su liquor: 777.000 copie/ml)
 - CD4: **75/uL** (9%), ratio CD4/CD8: 0.14;
- **Test di resistenza farmacologica:** non evidenza di mutazioni
- Introdotta **profilassi per PJP** con trimetoprim/sulfametossazolo, interrotto in 12° giornata e sostituito con atovaquone per *sospetta reazione avversa* (prurito generalizzato ed eritema, lesioni crostose), poi reintrodotta dopo consulenza dermatologica che concludeva per eczema cronico lichenificato
- Sierologia per sifilide, HBV, HCV: negativa; positività anticorpale per HAV
- BK su liquor/espettorato/feci e quantiferon: negativi
- HHV-8: negativo;
- CMV-DNA: 261 copie/ml (non trattato, negativizzato spontaneamente dopo una settimana)
- EBV-DNA: 461 copie/ml

INQUADRAMENT O HIV (2)

- **Esami endoscopici (15/3)**, eseguiti anche per frequenti **anemizzazioni** necessitanti **emotrasfusioni**:
 - EGDS: negativa
 - Colonscopia: cieco e valvola ileo-ciecale rivestiti da mucosa irregolare, ulcerata, con pseudopolipi, eseguite biopsie mirate:

DIAGNOSI ANATOMOPATOLOGICA

A) Mucosa del piccolo intestino ad architettura conservata, sede flogosi cronica moderata, non attiva, con iperplasia follicolare linfoide.

Non evidenza di displasia.

B) Mucosa del grosso intestino focalmente ulcerata, sede di marcato infiltrato flogistico acuto e cronico, ascessualizzato, con diffuse ulcerazioni.

Presenza di occasionali elementi epiteliali con alterazioni citopatiche compatibili con infezione da Citomegalovirus, come confermato dalla positività della colorazione immunohistochimica anti-CMV.

Non evidenza di immunoreattività alla colorazione immunohistochimica anti-HHV-8.

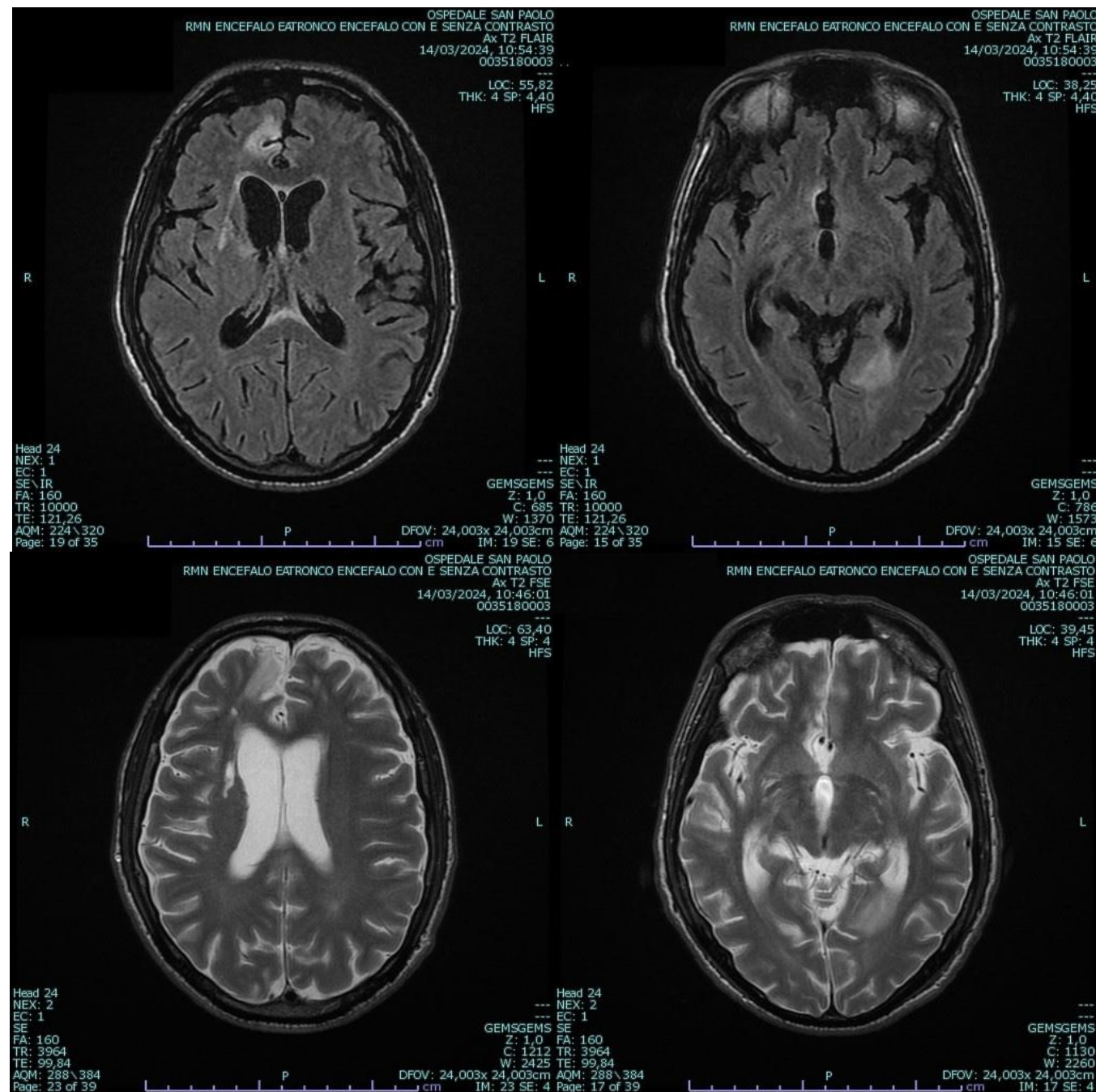
Non evidenza di displasia.

- **Ecografia addome (27/3)**: l'esame delle anse intestinali, condotto con sonda a bassa frequenza, ha evidenziato **ispessimento di parete a livello del cieco-colon ascendente**, con **alterata stratificazione e segnale vascolare color doppler +++**. Normale austratura colica nei restanti tratti. Ileo terminale e anse ileali esplorate con pareti di spessore e stratificazione normali.

modificata terapia
antivirale come per
colite da CMV:
valganciclovir 900 mg bid

RM ENCEFALO CON E SENZA MDC

- Enhancement contrastografico **leptomeningeo** lungo alcuni solchi corticali in sede occipitale e temporale bilaterale, ed in sede frontale al vertice d'ambo i lati; analogo minimo enhancement lungo solchi cerebellari, soprattutto in sede vermiana superiore.
- Iperintensità T2 e FLAIR in sede cortico-sottocorticale al polo **frontale** di destra + in sede **occipitale** sinistra, a livello della lingua, ulteriore sfumata iperintensità cortico-sottocorticale + ulteriori puntiformi cadute del segnale in T2 in sede **frontale bilaterale, parietale destra** ed al **polo temporale di sinistra** (microbleeds?)
- **Conclusioni:** Alterazioni riferibili a quadro meningitico, con dubbi focolai cerebritici in sede frontale destra ed occipitale sinistra (vs lesioni edematose-gliotiche con associati microbleeds a possibile genesi vasculitica infettiva)





CONSULENZA NEUROLOGICA

Obiettività neurologica del tutto **negativa**, non apprezzabile rigor nucale nè altri segni di irritazione meningea.

Conclusione: in merito al referto RMN encefalo in cui, oltre alla presa di contrasto delle meningi (dato congruo con il rilievo clinico e laboratoristico di meningite) vengono segnalate due **aree "di cerebrite"**, una frontale e una occipitale (già presenti e già segnalate come ipodensità alla TC encefalo eseguita in PS), queste sono **compatibili con il processo infettivo meningitico** (in questo caso fungino, visto il rilievo del criptococco nel liquor) e non sono da attribuire ad un processo vasculitico sistemico, di cui peraltro non vi è un riscontro clinico.

RACHICENTESI DI CONTROLLO

- Ripetuta **rachicentesi** a 10 giorni dall'inizio della terapia antimicotica: liquor lievemente torbido, normoteso.
 - Esame chimico fisico:
 - Globuli bianchi: **321/mm³** (quasi totalità costituita da elementi mononucleati) – **pregresso 85/mm³**
 - Protidorrachia: 239 mg/dL
 - Glicorrachia: 46 mg/dL (DTX 87 mg/dL), 52.8% della glicemia
 - Esame batterioscopico negativo, **culturale negativo**
- Eseguita una terza **rachicentesi** a una settimana dalla precedente, visto il peggioramento della pleiocitosi: liquor limpido, normoteso.
 - Esame chimico fisico:
 - Globuli bianchi: 119/mm³ (prevalenza di forme mononucleate 98%)
 - Protidorrachia: 128 mg/dL
 - Glicorrachia: 35 mg/dL (DTX 90 mg/dL), 38.9% della glicemia
 - Esame batterioscopico negativo, **culturale negativo**
 - Antigene criptococcico (eseguito in autonomia da laboratorio): positivo
 - VZV-DNA: <69 copie/ml (precedente 151 copie/ml)

VALUTAZIONI OCULISTICHE

- **Consulenza ad inizio ricovero:**

ODV: 10/10 con correzione

ODS: 10/10 con correzione

OO segmento anteriore: cornea trasparente, CA profonda e in quiete, pupilla rotonda centrata e normoreagente, iniziale sclerosi nucleare

OO fundus: PO rosea, piana, a margini netti, macula indenne, retina in piano

OO tono: 12 mmHg

- **Campo visivo computerizzato:**

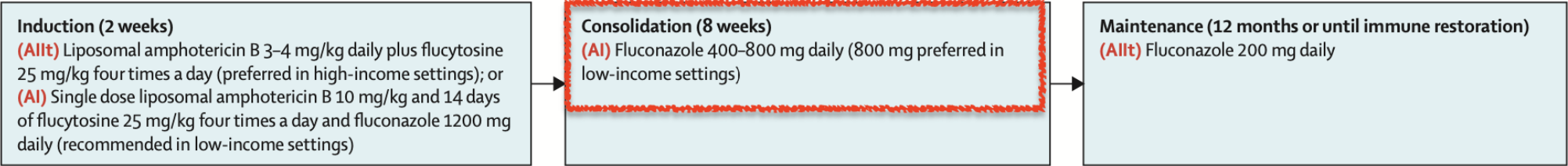
Eseguito a metà ricovero su indicazione neurologica per disturbo soggettivo della visione, seppure con campo visivo manuale nella norma, data la sede occipitale di una delle lesioni:

presenza di area di ridotta sensibilità retinica nel settore superonasale in occhio destro, difetti della sensibilità retinica aspecifici in occhio sinistro

- Dopo tre settimane di terapia di induzione: passaggio a **terapia di consolidamento** per infezione criptococcica con **fluconazolo 800 mg/die**, da proseguire per 8 settimane

A People with HIV

First-line therapies



Chang, C. C. *et al.* Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. *Lancet Infect Dis* (2024)

- Dopo **quattro settimane** dall’inizio della terapia per criptococco: introduzione della **cART** con **BIC/TAF/FTC**, quindi dimissioni

When to start ART in Persons with Opportunistic Infections (OIs)

	Initiation of ART	Comments
General recommendation	As soon as possible within 2 weeks after starting treatment for the opportunistic infection	
TB meningitis	In persons with CD4 < 50 cells/μL, ART should be initiated within the first 2 weeks after initiation of TB treatment, if close monitoring and optimal TB treatment can be ensured ART initiation should be delayed for 4 weeks in all other cases	Corticosteroids are recommended as adjuvant treatment Where very close monitoring and optimal treatment are available, ART could be initiated early in selected cases
Cryptococcal meningitis	Defer initiation of ART for at least 4 weeks	Corticosteroids are not recommended as adjuvant treatment Where very close monitoring and optimal treatment are available, earlier ART start could be considered in selected cases



EACS Guidelines 12.0

Initial Combination Regimen for ART-naïve Adults

Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC, TAF))
TAF/FTC or TDF/XTC + DTG		II (Weight increase (DTG, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid		II (Weight increase (RAL, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IV (RAL: dosing)
1 NRTI + INSTI		
XTC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Not recommended after PrEP failure	II (Weight increase (DTG)) V (3TC/DTG not after PrEP failure)
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC or TDF/XTC + DOR or TDF/3TC/DOR		II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (DOR: caveats, HIV-2)

FOLLOW-UP POST DIMISSIONI

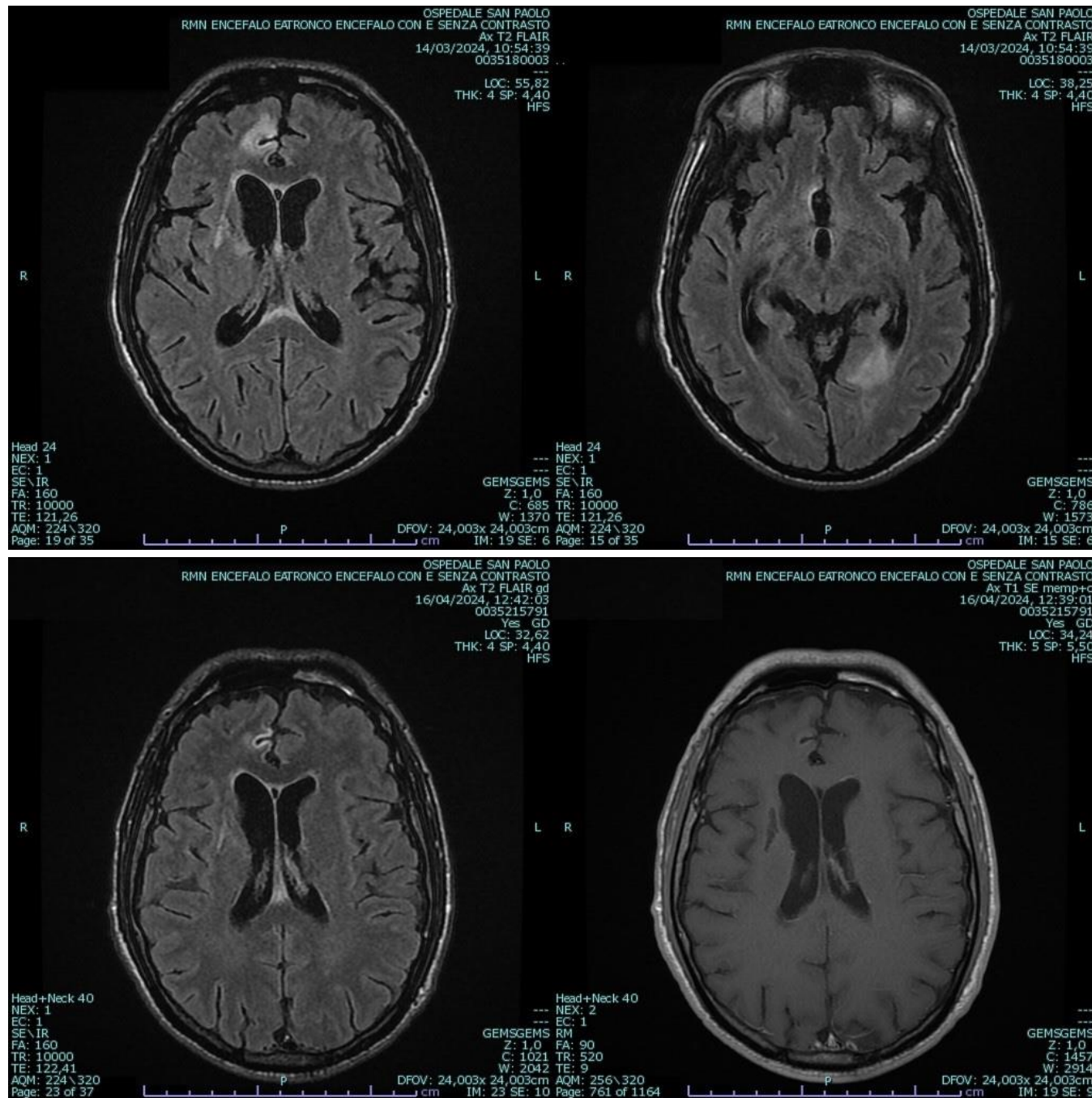
- RM ENCEFALO CON E SENZA MDC

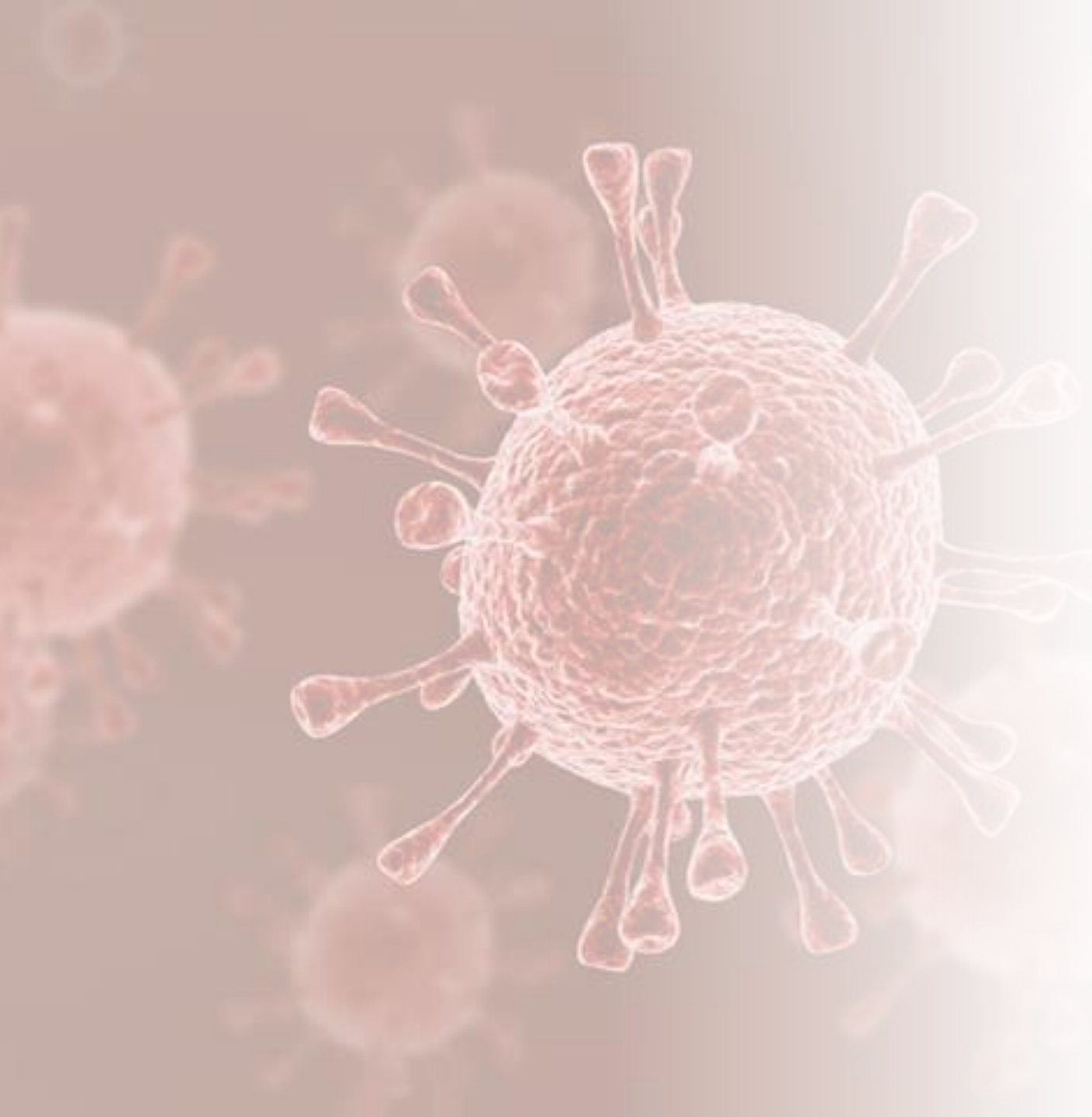
ad un mese dalla precedente:

- Al controllo odierno **non è più riconoscibile l'enhancement leptomeningeo** precedentemente descritto.
- La **lesione del giro frontale mediale destro** è attualmente lievemente **meno tumefatta** rispetto alla precedente RM e presenta le medesime caratteristiche di segnale, con iperintensità corticale in T1 come da necrosi corticale laminare e alterazione sottocorticale.
- Non sono comparse ulteriori cadute di segnale in T2 di significato emosiderinico.
Non lesioni diffuse della sostanza bianca.
Invariati i restanti reperti e i noti esiti.

- ECOGRAFIA ADDOME:

- L'esame delle anse intestinali **non ha evidenziato ispessimenti di parete** ileale e colica, in particolare a livello del cieco-colon ascendente, dove precedentemente segnalato





FOLLOW UP AMBULATORIO HIV

- **24 aprile**
 - Hb stabile (9.3 g/dl)
 - Sta bene, non febbre. Nega cefalea, nausea o addominalgia. Alvo regolare. Si alimenta, non disfagia. Noto calo del visus stabile rispetto al ricovero. All'EO: vigile, collaborante, eupnoico in AA. Al torace MV presente su tutto l'ambito con ronchi che si modificano coi colpi di tosse. Addome piano, trattabile, non dolente. Peristalsi presente.
- **20 maggio**
 - HIV-RNA: **non rilevabile** – da 118.000 copie/ml
 - CD4: **95/ul** (12%) – pregresso: 75/ul (9%)
 - Ratio CD4/CD8 0.18 (pregresso 0.14)
 - Hb in lieve aumento (10.2 g/dl)

CRIPTOCOCCOSI CEREBRALE



Genere *Cryptococcus*: generalmente considerato costituito da due complessi di specie, ***C. neoformans*** e ***C. gattii***.

Il *C. neoformans* è la causa predominante di infezioni nelle persone immunodepresse



Clinicamente: meningite subacuta o meningoencefalite con febbre, malessere e mal di testa (insorgenza mediana di 2 settimane dopo l'infezione).

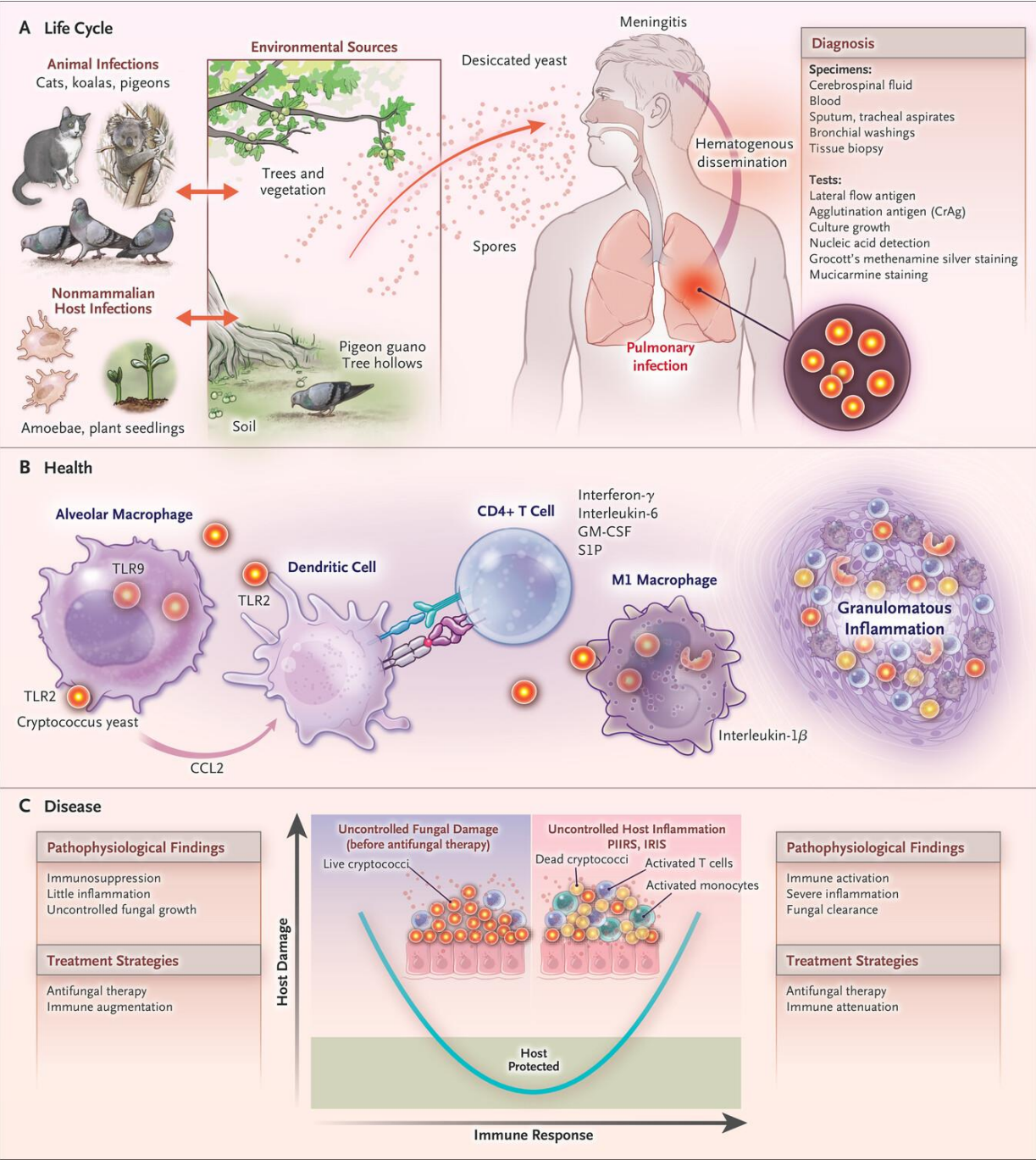


Responsabile fino a **180.000 decessi** ogni anno in tutto il mondo, rappresenta fino al **68% dei casi di meningite** nei pazienti con infezione da HIV.

Mortalità elevata (fino al **10-25%** nonostante la terapia) dovuta a ritardo nella diagnosi e sfide terapeutiche



Sintomi e segni meningei classici (rigidità nucale e fotofobia) si verificano solo in 1/4 - 1/3 dei pazienti. Possono presentarsi sintomi encefalopatici, come letargia, alterazione mentale, cambiamenti di personalità, e perdita di memoria, che di solito sono secondari a un aumento della pressione intracranica.



SCREENING



Pazienti HIV ART naive (o che l'hanno interrotta) con <200 CD4+ (<100 secondo EACS): è **raccomandata la ricerca dell'antigene criptococcico su sangue**



Se **Ag positivo**: indagare i vari distretti (PL, RMN encefalo, TC torace)



Se **Ag positivo senza segni/sintomi di patologia** : è raccomandata terapia con 1200 mg di fluconazolo per 2 settimane (dopo le quali si inizia ART), poi 800 mg per 8 settimane e 200 mg per 6 mesi (EACS: 800 mg per 2 settimane e 400 mg per 8 settimane)



Se non si ha a disposizione lo screening si può considerare profilassi con fluconazolo 100mg (nei paesi ad alta endemicità e se CD4+ <200)



In Europa la profilassi non è raccomandata

DIAGNOSI

- Elevata **pressione di apertura** (>25 cmH₂O) nel 60-80%
- **Chimico-fisico CSF**: livelli proteici leggermente elevati, bassa-normale concentrazioni di glucosio, +/- pleocitosi (principalmente linfociti)
- **Microscopico** su liquor o sangue tramite colorazione di Gram (**lieviti Gram+ scarsamente colorati**) o inchiostro di china (**lieviti capsulati**)
- **Colturale** su liquor (positivo nel 80%) o sangue (positive nel 50%)
- **Antigene criptococcico** nel CSF e nel sangue.
Nelle fasi iniziali la meningite criptococcica può presentarsi con esami liquorali negativi e solo l'Ag su sangue positivo. In un paziente HIV, quando i titoli sierici di CrAg LFA sono >1:160 la malattia disseminata è molto probabile, quando >1:640 si dovrebbe presumere un coinvolgimento diffuso e/o del sistema nervoso centrale, indipendentemente dai risultati dei test sul liquido cerebrospinale.
- Tre metodi per il rilevamento dell'antigene:
 1. agglutinazione al lattice
 2. dosaggio immunoenzimatico (EIA)
 3. analisi del flusso laterale (LFA) -> comunemente più utilizzato e che riconosce infezioni sia da *C. neoformans* che da *C. Gattii*
- **PCR assay** (se carica fungina è bassa rischio di falsi negativi)
- **Imaging** (RMN encefalo da preferire, altrimenti TC)



Table 1. Performance Characteristics of Cryptococcal Diagnostic Assays in Cerebrospinal Fluid (CSF) from Persons with Suspected Meningitis.*

Diagnostic Test	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value
			percent	
Cryptococcal antigen lateral flow immuno-chromatographic assay	99.3	99.1	99.5	98.7
CSF culture†	90.0	100	100	85.3
100 mm ³	94.2	100	100	91.2
10 mm ³	82.4	100	100	75.8
India ink microscopy	86.1	97.3	98.2	80.2
Cryptococcal antigen latex agglutination assay				
Meridian	97.8	85.9	92.6	95.5
IMMY	97.0	100	100	95.3
Metagenomic next-generation sequencing	93.5	96.0	87.8	98.0
PCR assay‡	82.0	98.0	98.0	79.0

* Data are from Boulware et al.,⁴⁵ Dantas et al.,⁴⁷ the Clinical and Laboratory Standards Institute,⁴⁸ Gan et al.,⁴⁹ and Bridge et al.⁵⁰ PCR denotes polymerase chain reaction.

† Two quantitative CSF culture procedures were used: one from 2006 to 2009 (input volume, 10 mm³), and one from 2010 to 2012 (input volume, 100 mm³).

‡ Sensitivity decreases with a low fungal burden. The PCR assay used was the BioFire FilmArray Meningitis–Encephalitis Panel.

TERAPIA

1) Induzione:
2 settimane



2) Consolidamento:
8 settimane



3) Mantenimento:
12 mesi

1) TERAPIA DI INDUZIONE

PRIMA LINEA

- **Nei paesi ad alto income:**
- **amfotericina B liposomale** 3-4 mg/kg al giorno
- **+ flucitosina** 25 mg/kg 4 volte al giorno (superiore in termini di sopravvivenza rispetto la sola amfotericina e presenta maggior rapidità nella clearance del criptococco e minor rischio di recidive rispetto la sola amfotericina o rispetto ad amfotericina + fluconazolo)
- **Nei paesi a basso income** (trial ACTA e AMBITION):
- singola dose di **amfotericina B liposomale** 10mg/kg
- **+ fluconazolo** 1200 mg al giorno

TERAPIE ALTERNATIVE

- Se flucitosina non è disponibile: fluconazolo 800-1200 mg al giorno

- Al termine considerare la ripetizione della puntura lombare (C), se colturale ancora positivo CONSIDERARE di continuare con terapia induzione
- Paziente deve essere strettamente monitorato almeno la 1^a-2^a settimana (a giorni alterni valutare: emocromo, funzione renale, elettroliti (K+) e funzione epatica dopo 1 settimana)

2) TERAPIA DI CONSOLIDA MENTO

- 400-800 mg di **fluconazolo** al giorno
(Da preferire 800 mg nei paesi a basso income,
dove rischi una terapia subottimale)





E LA ART?

LINEE GUIDA EACS 2023:

- Rimandare l'inizio della ART di almeno 4 settimane (4-6 settimane dall'inizio del trattamento)
- Puoi iniziartela prima in casi MOLTO selezionati, STRETTAMENTE monitorati e se terapia antifungina di prima linea
- Valutazione della sterilità del liquor (colturale negativo) prima di iniziare
- Trial nei baesi a basso income in cui non si fa terapia antifungina di prima linea hanno dimostrato che NON è sicuro iniziare ART prima di 4-6 settimane

IRIS O RECIDIVA?

Se tra le 2 settimane e i 3 mesi dall' inizio della ART **riprendono i sintomi**:

1) valuti aderenza e possibili interazioni farmacologiche della terapia

2) esegui TC/RMN encefalo e puntura lombare con esame colturale.

Se **positivo** allora fai test resistenze e inizi la terapia di induzione.

Se **negativo**: escludi altre possibili cause della sintomatologia e se non le trovi allora

IRIS (diagnosi di esclusione)
⇒ puoi **considerare** corticosteroidi
(prednisone 0.5-1 mg/kg al giorno o desametasone 0.2-0.3 mg/kg al giorno per 4-6 settimane)
anche se non c'è nessuno studio a supporto.

EACS: In generale, le OI-IRIS si risolvono nel giro di poche settimane con la continuazione del trattamento specifico per l'OI, senza interrompere la ART e senza antinfiammatori.

NB: L'Ag può persistere nel CSF e nel sangue, ha quindi solo una minima utilità clinica nel distinguere le due forme.
Il **PCR assay** sembra avere utilità diagnostica nel differenziare una **recidiva (PCR positivo)** da **IRIS (PCR negativo)**.

3) TERAPIA DI MANTENIMEN TO

- **Fluconazolo 200mg 1 volta al giorno**

(si è dimostrato superiore nel ridurre il rischio di recidive rispetto all'amfotericina settimanale o all'itroconazolo)

- In alternativa **triazolici** (voriconazolo) se tossicità, resistenze o interazioni farmacologiche con fluconazolo

* Secondo linee guida EACS:

STOP se HIV RNA NR e CD4 > 100 per 3 mesi



TERAPIE AGGIUNTIV E



Alte dosi di desametasone, sertalina o tamoxifene sono inefficaci



Secondo uno studio pubblicato su AIDS nel 2012 l'aggiunta di INF-gamma sembra accelerare clearance criptococco ma non ha vantaggi in termini di mortalità (10 settimane)



Fosmanogepix, inibitore dell'enzima fungino Gwt1 che previene la biosintesi delle mannoproteine della parete, e un polietilene di terza generazione (SF-00), in fase di sviluppo in studi preclinici - sembrano essere agenti terapeutici promettenti



Vaccino futuro (?): risposte immunitarie indotte sono state dimostrate in modelli animali con uso di ceppi mutanti inattivati e con particelle di glucano contenenti antigeni fungini.

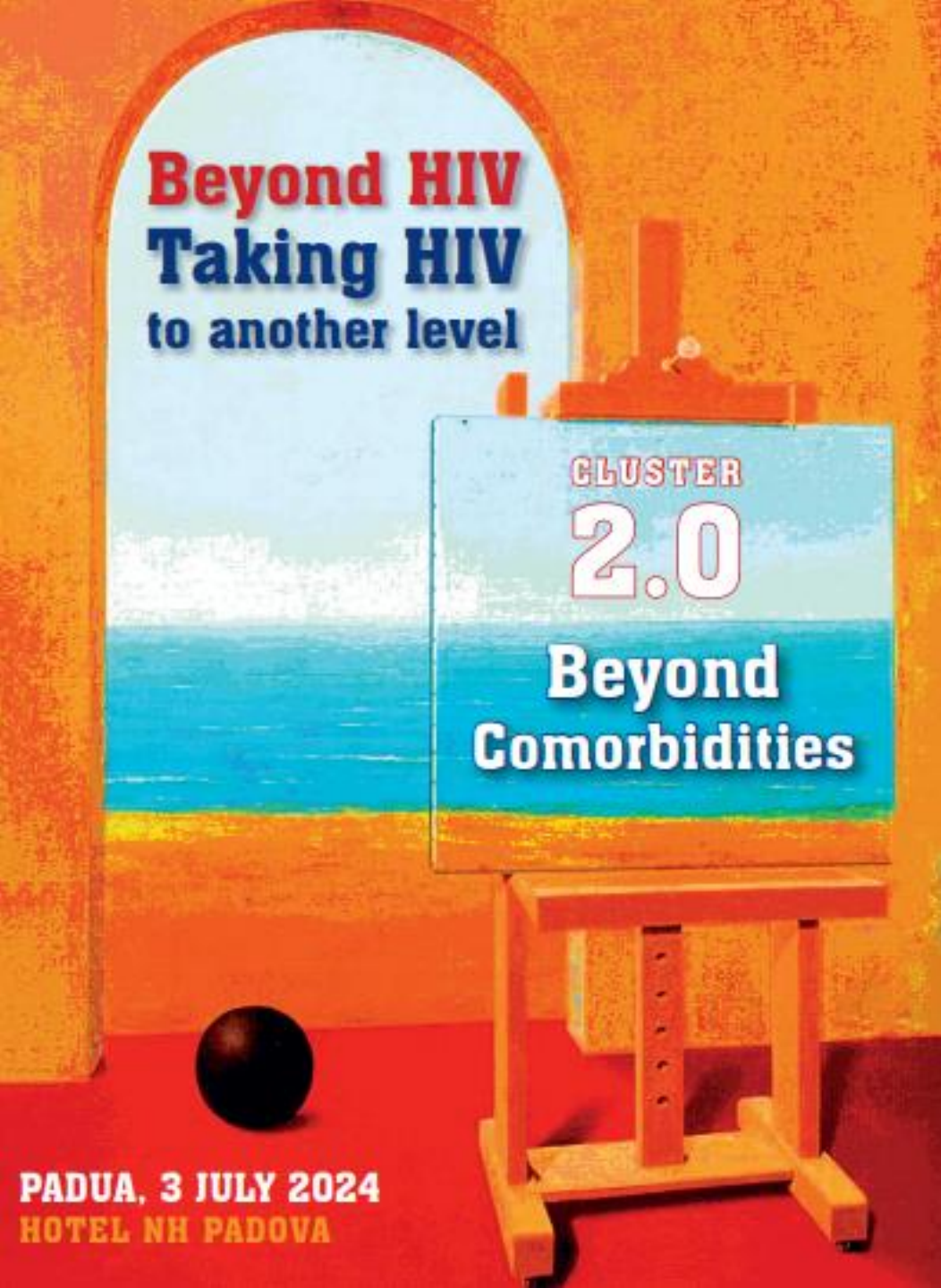
TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE

**AUMENTO PRESSIONE INTRACRANICA
(>20 cmH₂O):**

Punture lombari terapeutiche giornaliere con la rimozione di 20-30ml diminuiscono di circa il 50% la pressione e aumentano la sopravvivenza.

Terapie farmacologiche con acetazolamide, mannitolo e corticosteroidi sono dannosi.

Se rimane elevata nonostante le punture lombari allora optare per decompressione chirurgica con drenaggio lombare temporaneo, shunt o ventricolostomia



GRAZIE L'ATTENZIONE

PER

Special thanks

Ottavia Viganò, Roberto Castoldi, Giancarlo Ciaccioli, Emanuela Ferrante, Teresa Bini, Camilla Tincati, Giulia Marchetti

U.O. Malattie Infettive, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San
Paolo – Milano
Università degli Studi di Milano