

Il Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Pediatria. L'epidemiologia dell'infezione da HIV nel bambino e nell'adolescente in Italia.

Italian Italian Register for paediatric HIV infection. Epidemiology of HIV infection in children and adolescent in Italy.

Alessandra Lumaca¹, Elena Chiappini¹, Clara Gabiano², Pier Angelo Tovo², Maurizio de Martino¹, Luisa Galli¹.

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

² Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino

Centri partecipanti al Registro Italiano per l'Infezione da HIV in Pediatria:

Patrizia Osimani, Silvia Cappanera (Ancona), Michele Quercia, Domenico Larovere (Bari), Maurizio Ruggeri (Bergamo), Giacomo Faldella, Elisabetta Tridapalli, Francesco Baldi (Bologna), Raffaele Badolato, Richard Fabian Schumacher (Brescia), Antonia Aliffi (Catania), Luisa Galli, Carlotta Montagnani, Chiara Tersigni (Firenze), Claudio Viscoli, Antonio Di Biagio, Cristina Gotta, Andrea De Maria, Sara Mangini (Genova), Vania Giacomè, Giulia Ramponi, Filippo Salvini, Cassandra Bettiga, Rita Lipreri, Costantino De Giacomo, Susanna Esposito, C. Sabatini, G. Ferraris, Jelena Bojanin, Stefano Rusconi (Milano), Monica Cellini, M. Carmen Cano (Modena), Wilma Buffolano, Maura Agnese, Alfredo

Guarino, Andrea Lo Vecchio, Eugenia Bruzzese (Napoli), Amelia Romano, Maerello Saitta (Palermo), Carlo Giaquinto, Osvalda Rampon (Padova), Rita Cosolini, Gabriella Palla (Pisa), Icilio Dodi, Maria Antonietta Bandello (Parma), Leonardo Felici, Angela Panariello (Pesaro), Anna Maccabruni, Marco Zaramella, Clara Lazzaroni (Pavia), Orazio Genovese, Piero Valentini, Stefania Bernardi, Hippolite Tchidjou, Giuseppe Pontrelli, Paolo Palma, Paola Zangari (Roma), Paolina Olmeo (Sassari), Letizia Cristiano (Taranto), Antonio Portelli (Trapani), Antonio Mazza, Luisa Gentilini, Paola Chiarello (Trento), Clara Gabiano, Erika Silvestro (Torino), Marco Rabusin, Federico Verzegnassi (Trieste), Federica Visintini (Udine), Antonio Pellegatta, M. Paola Cattaneo (Varese), Luigina Boscardini (Verbania).

Autore per la corrispondenza:

Luisa Galli
Dipartimento di Scienze della Salute, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Viale Pieraccini 24 50139 Firenze
luisa.galli@unifi.it

Keywords:
HIV, children, vertical transmission, epidemiology

Potenziali conflitti di interesse: nessuno

JHA 2017; 2(3): 56-60

DOI: 10.19198/JHA31433

Riassunto

Raccogliendo dati relativi ad una popolazione di oltre 10.000 bambini, a partire dal 1985, il Registro Italiano per l'infezione da HIV in pediatria ha la finalità di studiare gli aspetti epidemiologici, clinici e immunologici dell'infezione da HIV in età pediatrica. Esso consente, pertanto, la valutazione prospettica della trasmissione verticale dell'infezione attraverso l'esame di dati riguardanti le caratteristiche di madri infette, di bambini esposti al virus *in utero* o *peripartum* che abbiano o non abbiano contratto l'infezione e delle strategie di prevenzione e trattamento attuate negli anni. L'utilizzo dei dati del Registro è pertanto utile per la comprensione del fenomeno e la verifica dei comportamenti concretamente attuati dai pediatri italiani "sul campo", valutando le possibili discordanze con i comportamenti indicati dalle raccomandazioni delle linee guida esistenti e dai risultati di trials clinici. Tali dati permettono poi di individuare popolazioni "fragili", quali i bambini nati in Italia

Abstract

The Italian Register for HIV infection in children collected data regarding more than 10,000 children since 1985. It aims to study the epidemiological, clinical and immunological aspects of HIV infection in pediatric age. Data analysis of the characteristics of HIV-infected mothers, exposed or infected children and prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) programs allows a prospective evaluation of vertical HIV transmission. The authors underline not only the benefits of using Registry data in the overall understanding of the phenomenon of perinatal HIV infection, but also the advantages of the control of the practices that are carried out "on the field". Thanks to the extrapolation of specific cases from the Registry data, it is possible to identify peculiar "fragile" groups which are outliers in clinical trials. The Registry is an excellent opportunity to improve the collaboration between pediatric clinics, with

da donne straniere o immigrate da aree ad elevata endemia. Il Registro risulta quindi un'ottima opportunità di *networking* fra le diverse realtà pediatriche, distribuite su tutto il territorio nazionale, nella prospettiva di una collaborazione ampia che includa anche i differenti centri specialistici sia per un corretto monitoraggio della transizione all'età adulta, sia nell'ambito delle patologie correlate all'infezione da HIV.

the purpose of extending the network to other specialized centers to achieve a proper monitoring of the transition to adulthood and also for a correct study of HIV-related pathologies.

Introduzione

Il Registro Italiano per l'infezione da HIV in pediatria fu istituito nel 1985 nell'ambito del Gruppo di Immunologia della Società Italiana di Pediatria con la finalità di studiare gli aspetti epidemiologici, clinici e immunologici dell'infezione da HIV in età pediatrica (1). Nel corso degli anni un numero crescente di centri su tutto il territorio nazionale ha partecipato attivamente al Registro, arrivando fino a un numero di 106. Il risultato di questa duratura collaborazione ha contribuito alla conoscenza di molti aspetti dell'infezione da HIV in età pediatrica consentendo una omogeneità di approccio gestionale all'infezione da HIV del bambino, e rappresentando inoltre un modello di sinergia scientifica e organizzativa anche per altre patologie pediatriche. Al Registro, i cui centri coordinatori sono i Dipartimenti di Pediatria dell'Università degli Studi di Firenze e dell'Università di Torino, vengono segnalati i nati da madre con infezione da HIV confermata durante la gravidanza o al momento del parto e i bambini (età <13 anni alla diagnosi) con

infezione da HIV. Tutti i centri partecipano volontariamente, trasferendo i dati nel rispetto dell'anonimato.

Epidemiologia

Al Registro Italiano dal 1985 sono stati segnalati, in maniera prospettica, oltre 10.000 bambini con infezione da HIV o nati da madre con infezione da HIV. Attualmente in Italia sono seguiti oltre 700 bambini e adolescenti infetti, con un'età media di 13 anni e oltre 500 bambini nati ogni anno da madri HIV positive. Il tasso di trasmissione perinatale dell'infezione da HIV è andato, nel corso degli anni, riducendosi: alla fine degli anni '90 si aggirava intorno al 10% mentre recentemente è sceso sotto il 2%. Il numero di madri straniere HIV positive sta aumentando nel tempo e con esse anche le difficoltà che devono affrontare nell'arrivare all'attenzione dei medici italiani (1). Il 65% delle donne straniere arriva dall'Africa sub-sahariana e l'11% dall'Europa dell'Est. Nel Registro sono seguiti anche 160 bambini nati all'estero, di cui circa il 40% proviene dall'Africa sub-sahariana *Tabella 1.*

Tabella 1. Origine delle madri HIV positive e luogo di nascita dei neonati dal 1996 al 2016.

Luogo di nascita del bambino	Nazionalità della madre											
	Italia	Europa Occidentale	Europa Orientale	Nord Africa	Africa Subsahariana	Asia	Centro e Sud America	Nord America	Oceania	Australia	Missing	
Italia	1515	17	257	220	1464	75	203	3	5	0	2744	
Europa Occidentale	1	1	0	0	10	0	1	0	0	0	3	
Europa Orientale	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	4	
Nordafrika	0	0	0	1	6	0	0	0	0	0	0	
Africa Subsahariana	0	0	0	6	62	0	0	0	0	0	9	
Asia	0	0	1	0	0	12	0	0	0	0	5	
Australia e Nuova Zelanda	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
Centro e Sud America	3	0	1	0	1	0	17	0	0	0	3	
Missing	0	0	0	0	6	0	0	0	1	0	3	
Totale	1519	18	266	227	1549	87	221	3	6	1	2771	

In questi paesi permangono le difficoltà di accesso ai programmi di prevenzione e cura, a causa anche dello stigma riguardante questa patologia che tutt'ora è presente e diffuso in alcune società.

Grazie ai dati del Registro Italiano è possibile stimare i cambiamenti della popolazione dei neonati esposti all'infezione. Oltre alla diminuzione del tasso di trasmissione dell'infezione, è possibile rilevare aumento della sopravvivenza, come dimostrato anche da uno studio di de Martino et al. (2) che associa la diminuzione di mortalità e morbilità all'utilizzo della terapia combinata con farmaci antiretrovirali altamente attivi.

Il Registro e il monitoraggio sul campo delle strategie di prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione

Il tasso di trasmissione madre-figlio è ad oggi inferiore al 2% grazie all'attuazione delle strategie di prevenzione per la trasmissione verticale. Vi è inoltre una diminuzione del numero di casi di AIDS e aumento dell'età mediana alla prima diagnosi di AIDS. Considerando che i dati raccolti dall'Istituto Superiore di Sanità comprendono la segnalazione di infezioni, oltre ai casi di AIDS conclamata, solamente a partire dal 2012, i dati del registro che invece raccoglie questa informazione dal 1985, hanno permesso in un ampio lasso di tempo la valutazione situazione italiana. Inoltre tali dati hanno permesso di avere una visione articolata delle strategie maggiormente utilizzate per la prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione e della loro efficacia.

L'utilizzo della terapia antiretrovirale (ART) prima e durante la gravidanza è andato aumentando negli anni. Dal 2011 oltre il 90% delle donne positive all'HIV utilizza questi farmaci in gravidanza. Questo approccio terapeutico è stato dimostrato avere un ruolo essenziale; inoltre grazie al Registro è stato possibile affermare, secondo lo studio di Galli et al. come l'interruzione della ART in gravidanza determini un aumentato rischio di infezione perinatale (3).

Attualmente il 97% dei nati da madre HIV positiva riceve un qualche tipo di profilassi neonatale. L'utilizzo della profilassi combinata per i bambini ad alto rischio è in aumento ed attualmente viene impiegata in circa il 6% di tutti i bambini esposti al virus e segnalati al Registro.

È importante sottolineare come il Registro contenga relativo a situazioni "grigie", mal codificate nelle linee guida e per le quali non sono reperibili risultati

derivati da trial clinici. Un esempio può essere l'utilizzo della profilassi neonatale combinata nei bambini nati da donne con fattori di rischio per la trasmissione: in questa situazione, non standardizzata dalle linee guida attuali, il Registro descrive l'effettiva condotta sul campo in relazione alla differente età gestazionale. Quindi in condizioni non espressamente codificate, il Registro consente un realistico monitoraggio dell'effettivo comportamento dei pediatri e degli infettivologi sul territorio nazionale. Dall'esame dei dati è inoltre possibile individuare situazioni nelle quali le donne in gravidanza sfuggono ai test di screening per l'HIV consigliati attualmente in Italia. Questo può avvenire ad esempio valutando il momento in cui si adottano provvedimenti di prevenzione della trasmissione verticale come l'inizio della terapia antiretrovirale o l'interruzione dell'allattamento materno. Infatti tali situazioni sono ancora frequenti, come anche quelle di donne non aderenti alla terapia, e questo sottolinea l'importanza di seguire costantemente le donne nell'arco della gestazione. Il Registro ha quindi il merito di evidenziare popolazioni "fragili" da monitorare adeguatamente.

Il Registro e il monitoraggio dell'uso, dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci antiretrovirali

La comunicazione al Registro Italiano dei farmaci utilizzati, permette di monitorarne l'uso e la sicurezza. Un esempio può essere lo studio di Chiappini et al. (4) in cui si esaminano la proporzione di bambini trattati con terapia antiretrovirale combinata e i vantaggi delle differenti strategie terapeutiche. Per quanto riguarda la sicurezza dei farmaci sono stati effettuati studi di farmacovigilanza basandosi su dati italiani in collaborazione con altri registri simili in tutta Europa (5). A partire dai dati del Registro è stato inoltre possibile studiare l'andamento di patologie correlate all'infezione del virus HIV o all'uso dei farmaci. Ad esempio è stato dimostrato che l'incidenza di patologie tumorali maligne è andata diminuendo significativamente dopo gli anni 2000 con l'aumento dell'utilizzo della terapia antiretrovirale altamente attiva (6).

Inoltre è i dati del Registro permettono di monitorare l'incidenza di patologie che sembrano subire un incremento nei bambini con infezione da HIV, come alcuni effetti cardiovascolari dovuti sia all'effetto del farmaco, ma anche all'infezione cronica legata al virus, come l'interferenza che l'infezione perinatale può avere con la maturazione sessuale del bambino (7).

Una vita con l'infezione da HIV: gli adolescenti e la transizione alla clinica per gli adulti

Con la crescente diffusione della terapia antiretrovirale altamente attiva, la maggior parte dei bambini con infezione da HIV sopravvive fino all'adolescenza e all'età adulta e ad oggi pertanto l'infezione da HIV è considerata una patologia cronica. Dai dati raccolti dal Registro Italiano si evince che circa il 62% dei 700 bambini seguiti ha superato i 13 anni. Questi adolescenti hanno acquisito l'infezione prevalentemente per via verticale o, in minima parte, attraverso l'uso di emoderivati infetti, rappresentando una popolazione diversa da quella dei ragazzi che hanno acquisito l'infezione in età adolescenziale, attraverso rapporti sessuali non protetti o con l'uso di droghe per via endovenosa. L'approccio medico di fronte a questi due gruppi di pazienti differisce: i primi hanno alle spalle una storia clinica e terapeutica di lunga durata, mentre i secondi presentano un decorso clinico sovrapponibile a quello dell'adulto. Assumere, per un così duraturo periodo, la terapia antiretrovirale può portare a molte problematiche sia di tipo medico (maggiori effetti collaterali), sia di tipo psicologico. L'adolescenza infatti, coincide spesso con il momento di comunicazione della diagnosi e con l'inizio di una responsabilizzazione individuale nella *compliance* alla terapia. Inoltre in questa età si manifestano tutte le problematiche legate all'avvio della sessualità come paura, disorientamento o incompleta consapevolezza delle modalità di trasmissione orizzontale. Considerando i possibili effetti della terapia antiretrovirale in particolare sul sistema cardiovascolare, sul metabolismo osseo e renale è importante che sia seguito uno stretto *follow-up* cardiologico e metabolico. Altri aspetti da considerare sono che la maggioranza degli adolescenti è in terapia da molti anni e che negli anni passati veniva tollerata una carica virale più elevata che nell'adulto, anche a causa delle limitate opzioni terapeutiche nel bambino. Tutto ciò ha comportato la possibile selezione di virus con numerose mutazioni di resistenza ai farmaci.

Una delle problematiche del Registro consiste proprio nella transizione di questi ragazzi al medico dell'adulto che risulta particolarmente delicata per diversi motivi e necessita di attuare percorsi multidisciplinari. Come altre classi di adolescenti, anche quelli con infezione da HIV presentano spesso particolari problemi relativi all'aderenza della terapia. Per cercare di rendere il periodo della transizione meno traumatico possibile, esso dovrebbe essere intrapreso quando il paziente

dimostra di avere una sufficiente comprensione della patologia dalla quale è affetto e della sua gestione, di essere capace ad organizzare e mantenere gli appuntamenti medici, di saper gestire i sintomi o le emergenze e di essere clinicamente e psicologicamente stabile. Tutto ciò potrebbe spiegare perché oggi la maggior parte delle transizioni avvenga abbastanza tardivamente rispetto a quanto avviene per adolescenti con altre patologie croniche. Il Registro ha riscontrato negli anni la problematica della perdita del follow-up di molti bambini nel passaggio nell'età adulta; si pone quindi come obiettivo futuro quello di facilitare la transizione mettendosi in comunicazione con i rispettivi centri di riferimento dell'età adulta.

Il futuro

Oltre la già citata problematica della transizione, si possono individuare altri obiettivi per il futuro del Registro. Fra tutti appare prioritaria la comunicazione con altri centri specialistici per altre patologie riguardanti i pazienti HIV positivi o anche solo esposti al virus. Si pensa infatti che i bambini esposti *in utero* al virus siano più suscettibili ad alcune patologie per il fatto di essere stati a contatto con il virus, ma anche per l'esposizione a farmaci antiretrovirali durante la gravidanza. Creare una comunicazione tra diversi centri specifici produrrebbe un vantaggio per quei bambini che non sono più monitorati direttamente dal Registro in *follow-up*, in quando non infetti. Uno studio basato su dati del Registro di Calitri et al. (8) ha documentato l'esito di gravidanze in donne con infezione perinatale già inserite nel Registro, che hanno successivamente partorito neonati non infetti, definendo un quadro di seconda generazione di esposti all'infezione all'HIV. Un altro obiettivo futuro che il Registro si pone è quello della possibilità di proseguire studi di farmacovigilanza in collaborazione con altri registri europei e di valutare la sorveglianza post-marketing dei farmaci antiretrovirali in pediatria. Saranno portati avanti inoltre studi per la valutazione dell'utilizzo *off-label* di questi farmaci in età pediatrica.

Si può concludere che il Registro Italiano per l'infezione da HIV in pediatria rappresenta uno splendido esempio di collaborazione e networking tra le varie realtà pediatriche del territorio nazionale permettendo un confronto diretto tra i medici finalizzato a uniformare le strategie preventive della trasmissione verticale del virus HIV sia in situazioni ben codificate, che in quelle atipiche di più difficile gestione. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Chiappini E, Galli L, Lisi C, et al. *Italian Register for HIV Infection in Children. Risk of perinatal HIV infection in infants born in Italy to immigrant mothers.* Clin Infect Dis 2011; 53: 310-3.
2. De Martino M, Tovo PA, Balducci M, et al. *Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry.* JAMA 2000; 284: 190-7.
3. Galli L, Puliti D, Chiappini E, et al. *Italian Register for HIV Infection in Children. Is the interruption of antiretroviral treatment during pregnancy an additional major risk factor for mother-to-child transmission of HIV type 1?* Clin Infect Dis 2009; 48: 1310-7.
4. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al; *Italian Register for HIV infection in children. Antiretroviral use in Italian children with perinatal HIV infection over a 14-year period.* Acta Paediatr 2012; 101: e287-95.
5. Judd A, Duong T, Galli L, et al. *European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord. Post-licensing safety of fosamprenavir in HIV-infected children in Europe.* Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014; 23: 321-5.
6. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. *Italian Register for HIV Infection in Children. Cancer rates after year 2000 significantly decrease in children with perinatal HIV infection: a study by the Italian Register for HIV Infection in Children.* J Clin Oncol 2007; 25: 97-101.
7. De Martino M, Tovo PA, Galli L, et al. *Italian Register for HIV infection in Children. Puberty in perinatal HIV-1 infection: a multicentre longitudinal study of 212 children.* AIDS 2001; 15: 1527-34.
8. Calitri C, Gabiano C, Galli L, et al. *Italian Register for HIV Infection in Children. The second generation of HIV-1 vertically exposed infants: a case series from the Italian Register for paediatric HIV infection.* BMC Infect Dis 2014; 14: 277.