

L'evidenza che l'HIV provoca l'AIDS

Data: Lunedì, 27 giugno 2005 @ 16:06:01 CEST

Argomento: Hiv Aids

L'HIV risponde ai postulati di Koch quale causa dell'AIDS

Tra i molti criteri utilizzati nel corso degli anni per provare la correlazione tra un sospetto agente eziologico (responsabile di malattia) ed una specifica patologia, forse i più citati sono i postulati di Koch, sviluppati alla fine del 1800. I postulati di Koch sono stati diversamente interpretati dai vari ricercatori, e alcune modifiche sono state suggerite per adeguarsi alle nuove tecnologie, particolarmente per ciò che riguarda i virus.

Tuttavia, i principi di base rimangono gli stessi, e per più di un secolo i postulati di Koch, descritti sotto, sono serviti come riferimento per stabilire la causa di una malattia infettiva.

I postulati di Koch:

1. **Associazione epidemiologica: la causa sospetta deve essere fortemente associata con la malattia.**
2. **Isolamento: il patogeno sospetto deve poter essere isolato e propagato al di fuori dell'ospite.**
3. **Trasmissione e patogenesi: il trasferimento del sospetto patogeno ad un ospite non infetto, uomo o animale, riproduce la malattia in quell'ospite.**

In riferimento al postulato N. 1, numerosi studi pubblicati in tutto il mondo dimostrano che virtualmente tutti i pazienti affetti da AIDS risultano HIV-positivi; ciò vuol dire che questi hanno gli anticorpi che indicano la presenza dell'infezione da HIV.

In riferimento al postulato N. 2, le moderne tecniche di coltura hanno permesso l'isolamento del virus HIV in virtualmente tutti i pazienti affetti da AIDS, cosè come in praticamente tutti gli individui HIV sieropositivi, sia con infezione precoce che con infezione avanzata. Inoltre, la PCR e altre sofisticate tecnologie molecolari hanno permesso ai ricercatori di documentare la presenza del genoma dell'HIV praticamente in tutti i pazienti affetti da AIDS, così come negli individui con infezione precoce da HIV.

Il postulato N. 3 ha trovato conferma in alcuni tragici incidenti che

hanno coinvolto tre operatori di laboratorio, che non avevano nessun altro fattore di rischio, i quali hanno sviluppato l'AIDS dopo esposizione accidentale a materiali contenenti elevate concentrazioni di HIV. In tutti e tre i casi, l'HIV fu isolato dall'individuo infetto, sequenziato e dimostrato essere lo stesso ceppo virale presente nel materiale che aveva provocato l'infezione. In un altro tragico incidente, la trasmissione dell'HIV da un dentista della Florida a sei dei suoi pazienti, è stato documentato da analisi genetiche condotte sul virus isolato sia dal dentista che dagli stessi pazienti. Il dentista e tre pazienti hanno sviluppato l'AIDS e sono deceduti, e almeno uno degli altri tre pazienti ha manifestato l'AIDS. Cinque di questi sei pazienti non avevano alcun fattore di rischio, eccetto le ripetute visite odontoiatriche con manovre invasive.

Inoltre, nel Dicembre 1999, i CDC hanno ricevuto rapporti relativi a 56 operatori sanitari negli Stati Uniti con infezione da HIV occupazionale, documentata, 25 dei quali hanno sviluppato l'AIDS in assenza di altri fattori di rischio. La comparsa di AIDS dopo una sierconversione nota da HIV è stata inoltre ripetutamente osservata in casi post-trasfusionali, sia adulti che pediatrici, in casi di trasmissione materno-fetale, ed in studi sulla emofilia, sull'uso di droghe per via iniettiva e sulla trasmissione sessuale, nei quali la sierconversione poteva essere documentata utilizzando campioni di sangue sequenziali. Per esempio, in uno studio Olandese durato 10 anni, i ricercatori hanno seguito 11 bambini che hanno contratto l'infezione da HIV in epoca neonatale tramite piccole aliquote di plasma provenienti da un singolo donatore HIV positivo. Durante i 10 anni di osservazione, 8 dei 10 bambini morirono. Tutti gli altri 3 bambini mostrarono un peggioramento delle loro funzioni immunitarie, e 2 su 3 avevano sintomi probabilmente correlati all'infezione da HIV.

I postulati di Koch soddisfano anche modelli animali dell'AIDS umano. In topi ricombinati con sistema immunitario umano, gravemente immunodeficienti (SCID), l'HIV produce un quadro di distruzione cellulare simile a quello osservato nell'uomo. L'HIV-2, una variante dell'HIV meno virulenta, provoca anch'esso una sindrome simile all'AIDS nei babbuini. Più di una dozzina di ceppi di virus dell'immunodeficienza delle scimmie (SIV), un parente stretto dell'HIV, provocano l'AIDS in macachi asiatici. Inoltre, virus chimerici noti come SHIVs, i quali sono formati dalla struttura del SIV e da vari geni dell'HIV in sostituzione di quelli omologhi del SIV, provocano l'AIDS nei macachi. A rinforzare ulteriormente l'associazione tra questi virus e l'AIDS, i ricercatori hanno dimostrato che SIV e SHIVs isolati da animali con l'AIDS e trasferiti ad animali non infetti, provocano l'AIDS anche in questi.

Prima della comparsa dell'HIV, malattie associate all'AIDS come la PCP, il sarcoma di Kaposi e le infezioni da MAC, erano rare nei Paesi sviluppati; oggi, queste patologie sono di comune riscontro nelle persone con infezione da HIV.

Prima della comparsa dell'HIV, patologie correlate all'AIDS come la polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP), il sarcoma di Kaposi (KS) e

L'infezione disseminata da Mycobacterium Avium Complex (MAC) erano estremamente rare negli Stati Uniti. In una sorveglianza del 1967, solo 107 casi di PCP erano stati descritti nella letteratura medica, e praticamente tutti in individui affetti da varie cause di immunosoppressione. Prima dell'epidemia di AIDS, l'incidenza annuale del KS negli Stati Uniti era di soli 0,2 - 0,6 casi per milione di abitanti, e solo 32 casi di infezione disseminata da MAC erano stati descritti in letteratura.

Alla fine del 1999, i CDC hanno ricevuto rapporti relativi a 166.368 persone HIV-positive negli Stati Uniti con una diagnosi accertata di PCP, 46.684 con diagnosi di KS e 41.873 con diagnosi di infezione disseminata da MAC.

Nei Paesi in via di sviluppo, il quadro epidemiologico di patologie sia rare che endemiche è drasticamente cambiato da quando si è diffuso l'HIV, con un peso che grava ora prevalentemente sui giovani e sulla mezza età.

Nei Paesi in via di sviluppo, l'insorgenza dell'epidemia da HIV ha drammaticamente modificato il quadro di varie malattie nelle popolazioni colpite. Analogamente a quanto osservato nei Paesi sviluppati, malattie opportunistiche precedentemente rare, come la PCP e certe forme di meningiti, sono diventate di osservazione più comune. Inoltre, contemporaneamente all'aumento della prevalenza dell'infezione da HIV, si è osservato anche un significativo incremento della diffusione di condizioni endemiche come la tubercolosi (TB), soprattutto tra le popolazioni più giovani. Per esempio, con il rapido aumento della sieroprevalenza per HIV nel Blantyre (Malawi) dal 1986 al 1995, i ricoveri nell'ospedale cittadino per tubercolosi sono aumentati del 400%, con il maggiore incremento dei casi osservato nei bambini e nei giovani adulti. Nel distretto rurale di Hlabisa (Sud Africa), i ricoveri nei reparti per tubercolosi è aumentato del 360% dal 1992 al 1998, in concomitanza di una enorme crescita della sieroprevalenza per HIV.

Come discusso più avanti, gli elevati tassi di mortalità dovuti a condizioni endemiche come la TB, le malattie diarroiche e la wasting syndrome, prima confinate alle popolazioni anziane ed ai malnutriti, sono ora comuni nella popolazione più giovane affetta da infezione da HIV in molti di questi Paesi.

Molti studi dimostrano che solo un singolo fattore, l'HIV, predice se una persona svilupperà l'AIDS.

Altre infezioni virali e batteriche, il tipo di comportamento sessuale e gli abusi di droghe non predicano lo sviluppo dell'AIDS.

Persone con diverse caratteristiche, compresi uomini e donne eterosessuali, uomini e donne omosessuali, emofiliaci, partners sessuali di emofiliaci, persone che hanno ricevuto trasfusioni, tossicodipendenti, bambini e neonati, tutti questi hanno sviluppato

l'AIDS, e tutti hanno come unico denominatore comune il fatto di avere l'infezione da HIV.

L'HIV e l'AIDS sono invariabilmente correlati nel tempo, nel luogo ed in gruppi di popolazioni.

Storicamente, l'insorgenza di AIDS in varie popolazioni nel mondo ha strettamente seguito la comparsa dell'infezione da HIV. I primi casi di AIDS sono stati riscontrati nel 1981 in omosessuali maschi a New York ed in California, e la valutazione retrospettiva di campioni di sangue congelato di una coorte di uomini omosessuali aveva dimostrato la presenza di anticorpi contro l'HIV già nel 1978, ma non prima di questa data. Successivamente, in ogni regione, nazione e città dove l'AIDS è comparso, è risultato evidente che l'infezione da HIV aveva preceduto la comparsa dell'AIDS solo di alcuni anni.

L'HIV può essere isolato praticamente in tutte le persone con AIDS.

Metodiche diagnostiche molto sensibili recentemente sviluppate, come la PCR (Polymerase Chain Reaction), e le migliorate tecniche di coltivazione virale, hanno dato la possibilità ai ricercatori di isolare l'HIV nei pazienti con AIDS, con solo poche eccezioni. L'HIV è stato ripetutamente isolato dal sangue, dallo sperma e dalle secrezioni vaginali di pazienti con AIDS; questi riscontri hanno confermato i dati epidemiologici, dimostrando la trasmissione dell'AIDS tramite l'attività sessuale ed i contatti con sangue infetto.

Numerosi studi effettuati su persone HIV-positive hanno dimostrato che elevati livelli di virus infettivo, di antigene virale, e di acidi nucleici dell'HIV (DNA e RNA) predicono il deterioramento del sistema immunitario e l'aumentato rischio di sviluppare l'AIDS.

Contrariamente, pazienti con bassi livelli di replicazione virale hanno un minore rischio di sviluppare l'AIDS.

Per esempio, in una analisi di 1.604 uomini con infezione da HIV nella Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), il rischio di sviluppare l'AIDS entro 6 anni era fortemente associato ai livelli plasmatici di HIV-RNA, misurati da un test denominato branched-DNA signal amplification assay (bDNA):

RNA plasmatico (copie/ml di sangue)	Proporzione di pazienti che sviluppano l'AIDS entro 6 anni
< 500	5,4 %
501 - 3.000	16,6 %
3.001 - 10.000	31,7 %
10.001 - 30.000	55,2 %
> 30.000	80,0 %

Correlazioni simili tra l'aumento dei livelli di HIV-RNA ed un incremento del rischio di progressione della malattia è stato osservato in bambini HIV-positivi, sia in Paesi sviluppati che in Paesi in via di sviluppo.

Nella piccolissima quota di persone con infezione da HIV non trattate, la cui malattia progredisce con estrema lentezza, il livello di HIV nel sangue e nei linfonodi è significativamente più basso che nelle persone HIV-positivo la cui evoluzione clinica ha un andamento tipico.

La disponibilità di potenti combinazioni di farmaci che specificamente bloccano la replicazione virale ha drasticamente migliorato la prognosi per le persone con l'infezione da HIV.

Questo effetto non si sarebbe osservato se l'HIV non fosse la causa principale dell'AIDS.

Studi clinici hanno dimostrato che potenti combinazioni terapeutiche con tre farmaci anti-HIV possono significativamente ridurre l'incidenza dell'AIDS e la mortalità dei pazienti HIV-positivi, confrontate con i regimi terapeutici precedentemente disponibili. L'uso di queste potenti terapie ha contribuito a ridurre drasticamente l'incidenza dell'AIDS e delle morti associate all'AIDS nelle popolazioni dove questi farmaci sono disponibili.

Tra i pazienti HIV-positivi che ricevono una terapia anti-HIV, quelli nei quali la carica virale si riduce ai livelli più bassi hanno molte meno probabilità di ammalarsi di AIDS o di morire rispetto ai pazienti che non rispondono alla terapia.

Questo effetto non si sarebbe osservato se l'HIV non fosse la causa principale dell'AIDS.

Studi clinici effettuati sia negli adulti che nei bambini hanno dimostrato

la correlazione tra una buona risposta virologica alla terapia (minor quantità di virus nell'organismo) e un ridotto rischio di sviluppare l'AIDS o di morire in seguito all'infezione da HIV.

Questo risultato è stato osservato anche nella pratica clinica routinaria. Per esempio, in un'analisi di 2.674 pazienti con infezione da HIV che avevano iniziato una HAART (Highly Active AntiRetroviral Therapy) nel periodo 1995-1998, il 6,6% dei pazienti che avevano raggiunto e mantenuto una carica virale < 400 copie/mL avevano sviluppato l'AIDS oppure erano decedute dopo 30 mesi, contro il 20,1% dei pazienti che non avevano mai negativizzato la viremia.

Praticamente tutte le persone con l'AIDS hanno anticorpi contro l'HIV.

Nel corso di uno studio osservazionale su 230.179 pazienti con AIDS negli Stati Uniti, solo 299 persone sono risultate HIV-negative. Una valutazione di 172 di questi 299 pazienti ha stabilito che 131 erano in seguito risultati HIV-positivi; altri 34 erano deceduti prima che il loro sierostato potesse essere confermato.

Numerosi studi di sieroprevalenza hanno dimostrato che l'AIDS è frequente nelle popolazioni dove molte persone hanno anticorpi contro l'HIV. Contrariamente, in popolazioni con bassa sieroprevalenza per gli anticorpi contro l'HIV, l'AIDS è estremamente raro.

Per esempio, nella regione sudafricana dello Zimbabwe (popolazione di 11,4 milioni di abitanti), più del 25% degli adulti di età compresa tra i 15 ed i 49 anni sono stimati essere sieropositivi sulla base di numerosi studi. Alla fine di Novembre 1999, nello Zimbabwe sono stati notificati al WHO più di 74.000 casi di AIDS. In Madagascar invece, un'isola al largo della costa sud-orientale dell'Africa (popolazione 15,1 milioni), dove c'è una prevalenza molto bassa di sieropositività per HIV, sono stati notificati soltanto 37 casi di AIDS. Tuttavia altre malattie trasmesse sessualmente, in particolare la sifilide, sono comuni in Madagascar, il che significa che le condizioni per la diffusione dell'HIV e dell'AIDS sarebbero mature se il virus diventasse radicato nel Paese.

In studi di coorte, una immunodeficienza grave e patologie che definiscono l'AIDS si manifestano quasi esclusivamente in persone che sono infettate dall'HIV.

L'analisi dei dati provenienti da oltre 8.000 pazienti appartenenti alle coorti MACS e Women's Interagency HIV Study (WIHS), ha dimostrato che le persone HIV-positivo avevano una probabilità 1.100 volte più alta di sviluppare l'AIDS rispetto a quelle HIV-negative. Questa schiacciante differenza fornisce una prova lampante della associazione tra HIV e AIDS, che è inusuale nella ricerca medica.

In uno studio di coorte canadese, i ricercatori hanno seguito 715 maschi omosessuali per un periodo medio di 8,6 anni. Ogni caso di AIDS in questa coorte si è manifestato in persone HIV-positivo. Nessuna patologia AIDS-correlata è stata invece osservata nelle persone che erano rimaste negative alla ricerca degli anticorpi anti-HIV, nonostante il fatto che questi individui avevano le stesse caratteristiche degli altri in termini di uso di droghe e di rapporti anali recettivi.

In studi condotti in Paesi sia sviluppati che in via di sviluppo, i tassi di mortalità sono marcatamente più elevati tra le persone HIV-positivo che non tra quelle HIV-negative.

Nunn e colleghi hanno valutato l'impatto dell'infezione da HIV in un periodo di 5 anni su di una popolazione rurale dell'Uganda. Tra 8.833 individui di ogni età che avevano un risultato ambiguo al test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV (erano stati utilizzati 2 o 3 diversi test per ogni paziente), le persone sieropositive avevano una probabilità 16 volte maggiore di morire nel corso dei 5 anni rispetto alle persone sieronegative. Nelle persone di età compresa tra 25 e 34 anni, le persone sieropositive avevano una probabilità 27 volte maggiore di morire rispetto ai sieronegativi.

Risultati simili sono emersi anche da altri studi . Per esempio:

- in Tanzania, le persone HIV-positivo avevano 12,9 volte più probabilità di morire in un periodo di due anni rispetto alle persone HIV-negative;
- in Malawi, la mortalità dopo 3 anni di bambini HIV-positivo che hanno superato il primo anno di età era di 9,5 volte maggiore rispetto a quella di bambini sieronegativi;
- in Rwanda, la mortalità dei bambini HIV-positivo in un periodo di 5 anni era 21 volte più elevata rispetto ai bambini HIV-negativi (59). Tra le madri di questi bambini, la mortalità era 9 volte maggiore per quelle sieropositive durante un follow up di 4 anni;
- in Costa d'Avorio, persone HIV-positivo con tubercolosi polmonare avevano 17 volte più probabilità di morire entro 6 mesi rispetto ad HIV-negativi con la stessa malattia polmonare;
- nel vecchio Zaire (attualmente Repubblica Democratica del Congo), i bambini HIV-positivo hanno 11 volte più probabilità di morire per diarrea che non i bambini HIV-negativi.

Un aumento della mortalità tra le persone HIV-positivo è stato più volte osservato anche in studi effettuati nei Paesi sviluppati, forse in modo più drammatico tra gli emofilici, come ha per esempio evidenziato uno studio condotto su 6.278 emofilici in Gran Bretagna nel periodo 1977-1991: in 2.448 individui con emofilia grave, il tasso annuo di mortalità era rimasto stabile intorno allo 0,8% nel periodo 1977-1984. Nel successivo periodo 1985-1992, mentre tra i soggetti emofilici HIV-negativi il tasso di mortalità era rimasto stabile allo 0,8%, i decessi erano nettamente aumentati tra i pazienti emofilici che erano diventati HIV-positivo in seguito alle trasfusioni di sangue avvenute nel periodo 1979-1986, ed in questo gruppo di persone il

tasso di mortalità era arrivato all'8,1% nel 1991-92. In 3.830 soggetti con emofilia lieve o moderata, l'andamento osservato era simile, con un tasso di mortalità iniziale di 04% nel periodo 1977-84, rimasto stabile negli emofilici HIV-negativi, ma aumentato al 8,5% nel 1991-92 nei pazienti divenuti HIV-positivi.

Il profilo immunologico specifico che caratterizza l'AIDS (un valore persistentemente basso di linfociti CD4+) è estremamente raro in assenza di infezione da HIV o di altre cause note di immunodepressione.

Per esempio, nella coorte MACS 22.643 determinazioni dei linfociti CD4+ eseguite su 2.713 omosessuali HIV-negative hanno evidenziato un solo paziente con una conta dei CD4+ inferiore ai 300/mm³, e questo soggetto stava assumendo una terapia immunosoppressiva.

I neonati non hanno fattori di rischio comportamentali per l'AIDS, tuttavia molti bambini nati da madri HIV-positivo hanno sviluppato l'AIDS e sono deceduti.

Solo neonati che sono diventati HIV-positivi prima o durante la nascita, durante l'allattamento o, più raramente, in seguito alla esposizione a sangue contaminato da HIV dopo la nascita, hanno sviluppato la grave immunodepressione che porta allo sviluppo dell'AIDS. Neonati che non sono HIV-positivi non sviluppano l'AIDS. Negli Stati Uniti, alla fine del 1999 sono stati notificati dai CDC 8.718 casi di AIDS in bambini con meno di 13 anni di età; i decessi, 5.044. Globalmente, l'UNAIDS stima che nel mondo solo nel corso del 1999 vi siano stati 470.000 bambini deceduti per l'AIDS.

Poichè molte madri HIV-positivo fanno uso di droghe, qualcuno ha ipotizzato che l'uso materno di queste droghe possa essere responsabile dei casi di AIDS pediatrico. Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato in modo evidente che i neonati che non sono HIV-positivi non sviluppano l'AIDS, indipendentemente dall'impiego di droghe da parte delle loro madri.

Ad esempio, la maggior parte delle donne gravide arruolate nell'European Collaborative Study sono attuali o ex-tossicodipendenti. In questo studio ancora in corso in 10 Paesi europei, le madri ed i loro figli vengono seguiti dal momento della nascita. In un articolo pubblicato su Lancet (65), i ricercatori riportano che nessuno dei 343 bambini HIV-negativi nati da madri HIV-positivo ha sviluppato l'AIDS o una persistente immunodeficienza. Al contrario, dei 64 bambini HIV-positivi il 30% ha sviluppato l'AIDS entro i 6 mesi di età. Entro il primo anno di vita il 17% era deceduto per patologie AIDS-correlate.

I gemelli con infezione da HIV sviluppano l'AIDS, mentre i gemelli HIV-negativi non manifestano la malattia.

Sono stati documentati casi di madri HIV-positive che hanno partorito coppie di gemelli, dei quali uno risultava HIV-positivo e l'altro no. Solo il gemello HIV-positivo aveva in seguito sviluppato l'AIDS, mentre l'altro gemello era rimasto clinicamente ed immunologicamente normale.

Studi effettuati su casi di AIDS a trasmissione post-trasfusionale hanno più volte portato al riscontro dell'HIV sia nel paziente che nel donatore.

Numerosi studi hanno dimostrato una perfetta correlazione tra l'insorgenza di AIDS in un ricevitore di sangue e nel donatore, con il riscontro di ceppi omologhi di HIV sia nel donatore che nel ricevente.

La struttura genetica e morfologica dell'HIV é simile a quella di altri Lentivirus che spesso provocano immunodeficienza nei loro rispettivi ospiti animali, oltre a disturbi che evolvono in modo lento e progressivo, alla degenerazione neurologica ed alla morte.

Come l'HIV nell'uomo, così altri virus animali come il virus dell'immunodeficienza felina (FIV) nei gatti, il visna virus nelle pecore ed il virus dell'immunodeficienza delle scimmie (SIV) nei macachi, sono in grado di infettare cellule del sistema immunitario come i linfociti T ed i macrofagi. Per esempio, il visna virus infetta i macrofagi e provoca una malattia neurologica lentamente progressiva.

L'HIV provoca la disfunzione e la morte dei linfociti CD4+, sia in *vitro* che in *vivo*.

L'alterazione funzionale e la deplezione dei linfociti CD4+ è una caratteristica distintiva della malattia da HIV. La scoperta del fatto che l'HIV infetta e distrugge i linfociti CD4+ in vitro suggerisce fortemente la presenza di un legame diretto tra l'infezione da HIV, la deplezione dei linfociti CD4+ e lo sviluppo dell'AIDS. Una varietà di meccanismi, sia direttamente che indirettamente correlati all'infezione dei linfociti CD4+ da parte dell'HIV, sono probabilmente responsabili del deficit funzionale di queste cellule che si osserva nelle persone con infezione da HIV. Non solo l'HIV può penetrare nei linfociti CD4+ ed ucciderli direttamente, ma molti prodotti genetici dell'HIV possono interferire con la funzione delle cellule non infettate.

L'HIV danneggia le sorgenti di linfociti CD4+ ed i centri dell'attività immunitaria dell'organismo.

L'HIV distrugge i precursori cellulari e le strutture nel midollo osseo e nel timo che sono necessarie per lo sviluppo di cellule immunitarie mature. Questo danno può aiutare a spiegare perchè il sistema immunitario di persone con AIDS non è in grado di rigenerare in modo adeguato i linfociti CD4+. Il virus inoltre distrugge progressivamente i linfonodi, i centri dell'attività immunitaria nell'organismo. E' significativo che in un piccolo numero di persone HIV-positive la cui malattia non progredisce, l'architettura dei linfonodi sembra rimanere intatta.

Bibliografia

Harden. *Pubbl Stn Zool Napoli* [II] 1992;14:249
O'Brien, Goedert. *Curr Opin Immunol* 1996;8:613
O'Brien. *The HIV-AIDS Debate Is Over*, 1997
Ciesielski et al. *Ann Intern Med* 1994;121:886
CDC. *HIV AIDS Surveillance Report* 1999;11[2]:1
AIDS Knowledge Base, 1999
Van den Berg et al. *Acta Paediatr* 1994;83:17
Aldrovandi et al. *Nature* 1993;363:732
Locher et al. *Arch Pathol Lab Med* 1998;22:523
Hirsch et al. *Virus Res* 1994;32:183
Joag et al. *J Virol* 1996;70:3189
Safai. *Ann NY Acad Sci* 1984;437:373
Le Clair. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:542
Masur. *JAMA* 1982;248:3013
UNAIDS, 1999
Harries et al. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:346
Floyd et al. *JAMA* 1999;282:1087
NIAID, 1995
CDC. *MMWR* 1981;30:250
CDC. *MMWR* 1981;30:305
Jaffe et al. *Ann Intern Med* 1985;103:210
U.S. Census Bureau
Bartlett, 1999
Hammer et al. *J Clin Microbiol* 1993;31:2557
Jackson et al. *J Clin Microbiol* 1990;28:16
Mellors et al. *Ann Intern Med* 1997;126:946
Palumbo et al. *JAMA* 1998;279:756
Taha et al. *AIDS* 2000;14:453
Pantaleo et al. *NEJM* 1995;332:209
Cao et al. *NEJM* 1995;332:201
Barker et al. *Blood* 1998;92:3105
Hammer et al. *NEJM* 1997;337:725
Cameron et al. *Lancet* 1998;351:543
MMWR 1999;48:1
Palella et al. *NEJM* 1998;338:853
Mocroft et al. *Lancet* 1998;352:1725
Vittinghoff et al. *J Infect Dis* 1999;179:717
Detels et al. *JAMA* 1998;280:1497
Montaner et al. *AIDS* 1998;12:F23
O'Brien et al. *NEJM* 1996;334:426
Katzenstein et al. *NEJM* 1996;335:1091

Marschner et al. J Infect Dis 1998;177:40
Ledergerber et al. Lancet 1999;353:863
Smith et al. N Engl J Med 1993;328:373
WHO. Wkly Epidemiol Rec 1999;74:1
Behets et al. Lancet 1996;347:831
MACS and WIHS Principal Investigators, 2000
Schechter et al. Lancet 1993;341:658
Nunn et al. BMJ 1997;315:767
Boerma et al. AIDS 1998;12(suppl 1):S3
Borgdorff et al. Genitourin Med 1995;71:212
Taha et al. Pediatr Infect Dis J 1999;18:689
Spira et al. Pediatrics 1999;14:e56
Leroy et al. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995;9:415
Ackah et al. Lancet 1995; 345:607
Thea et al. NEJM 1993;329:1696
Darby et al. (Nature 1995;377:79
Vermund et al. NEJM 1993;328:442
European Collaborative Study. Lancet 1991;337:253
European Collaborative Study. Pediatr Infect Dis J 1997;16:1151
Park et al. J Clin Microbiol 1987;25:1119
Haase. Nature 1986;322:130
Pantaleo et al. NEJM 1993;328:327
Pantaleo, Fauci. Annu Rev Microbiol 1996;50:825
Fauci et al. Ann Intern Med 1996;124:654

Questo Articolo proviene da Poloinformativo hiv aids
<http://www.poloinformativohiv.info>