

ARTICOLO ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLE

(Geriatrica clinica)

## RBANS: un valido strumento di valutazione cognitiva in soggetti HIV-infetti in cART

### RBANS: a valid tool for cognitive assessment of HIV-infected people on cART

D. COSTAGGIU<sup>1</sup>, F. ORTU<sup>2</sup>, E. PINNA<sup>1</sup>, L. SERCHISU<sup>1</sup>, M.L. DI MARTINO<sup>2</sup>, P.E. MANCONI<sup>1,2</sup>, A. MANDAS<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione in Geriatria, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Cagliari; <sup>2</sup> SC di Medicina Interna, Allergologia e Immunologia Clinica AOU di Cagliari

**Introduction.** Combination Antiretroviral Therapy (cART) has dramatically modified prognosis of individuals with HIV infection, and also the HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND) spectrum, with reduction of the most severe form of HAND, HIV-Associated Dementia (HAD), but with persistence of the milder forms (ANI: Asymptomatic Neurocognitive Impairment; MND: Mild Neurocognitive Disorder). Screening of HAND requires efficient tools. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) is a tool that is fast and easy to use, and which is able to assess different cognitive domains. Our purpose is to evaluate the utility of RBANS in screening HAND.

**Materials and methods.** 95 HIV-infected patients (mean age  $47.8 \pm 8.0$ , range 26-74 years; mean duration of infection  $17.0 \pm 8.5$ , range 1-32 years) on cART, run by Internal Medicine, Allergology and Clinical Immunology, University of Cagliari, underwent neuropsychological assessment with MMSE, Clock Test and RBANS. Results obtained were compared with participants in the RBANS validation study for the Italian population (control group).

**Results.** Mean scores in MMSE and Clock Test were  $29.3 \pm 1.3$  and  $8.5 \pm 1.4$ , respectively, indicative of normal cognitive abilities. In RBANS evaluation, however, the total index score was significantly lower than the mean of the control group ( $84.9 \pm 13.6$ ,  $P < 0.001$ ), as were indices of immediate memory ( $82.4 \pm 14.1$ ), language ( $91.2 \pm 10$ ), attention ( $87.9 \pm 16.1$ ) and delayed memory ( $87.3 \pm 17.6$ ).

**Conclusions.** Our results support the utility of RBANS for identification of HAND in HIV-infected people on cART.

**Key words:** RBANS, HAND, Neurocognitive disorders, HIV.

## INTRODUZIONE

L'introduzione di una terapia efficace nel controllo dell'infezione cronica da HIV ha drasticamente modificato la prognosi nei soggetti HIV-infetti, variando, così, lo spettro di morbilità e mortalità<sup>1</sup>. L'aspettativa di vita di questi soggetti è passata da 55 anni del 1996 a 70 anni del 2005<sup>2</sup>. Negli USA, circa il 50% dei soggetti HIV-

infetti, ha un'età superiore ai 50 anni<sup>2</sup>; nell'Africa sub-sahariana, invece, tale percentuale è del 14,3% e si stima che nei prossimi trent'anni questo numero sia destinato a triplicare<sup>2</sup>. Nonostante l'aumento della sopravvivenza, il tasso di mortalità permane da 3 a 15 volte superiore rispetto alla popolazione generale<sup>1</sup>. Inoltre, differenti studi hanno messo in evidenza, in questa popolazione, un'aumentata incidenza di comorbilità non infettive<sup>1-3</sup>. Patologie croniche,

■ Corrispondenza: Diego Costagiu, Policlinico Universitario AOU Cagliari, SS 554 bivio Sestu, 09042 Monserrato (CA) - E-mail: diego.costagiu.z5s8@nu.omceo.it

tipicamente connesse all'invecchiamento, quali disturbi neurocognitivi, malattie cardiovascolari, osteoporosi, diabete mellito, disfunzione renale ed epatica, alcune neoplasie, si osservano più frequentemente e precocemente nei soggetti HIV-infetti rispetto al resto della popolazione<sup>1</sup>. Queste patologie, spesso si manifestano in condizioni di comorbidità, determinando così l'insorgenza di fragilità e di sindromi geriatriche con un anticipo di 10-15 anni<sup>1</sup>.

Diversi fattori sono implicati nell'aumento del rischio di sviluppare questi eventi; in particolare, oltre all'elevata prevalenza di fattori di rischio tradizionali, quali l'abuso di sostanze, ipertensione arteriosa e obesità, l'infiammazione e l'attivazione della coagulazione sembrano giocare un ruolo fisiopatologico centrale<sup>3</sup>. L'attivazione immunitaria e i livelli di citochine e di altri mediatori dell'infiammazione sono più elevati nei soggetti con infezione da HIV, sia trattati che non trattati, rispetto alla popolazione non infetta<sup>3,4</sup>. Anche lo studio SMART (*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*) aveva documentato elevati livelli sierici di IL-6 e D-dimero nei soggetti HIV-infetti rispetto a quelli di controllo; inoltre, tale aumento si associava a incremento della mortalità, ulteriormente aggravata dall'interruzione della terapia antiretrovirale<sup>5</sup>. La persistente attivazione immunitaria consegue, probabilmente, alla replicazione virale residua, alla riattivazione di altri virus (per es. citomegalovirus e virus epatitici) e a fenomeni di traslocazione batterica secondari ad alterazione della barriera mucosa intestinale<sup>3,4</sup>. Essa, come noto, ha un ruolo cruciale nella regolazione del sistema immunitario innato e nella risposta immunologica adattativa; inoltre, è uno dei maggiori siti di distruzione T-cellulare in corso d'infezione da HIV, già a partire dalle prime settimane<sup>2</sup>. Il legame dei vari prodotti di traslocazione batterica, quali i lipopolisaccaridi, ai recettori Toll-like cellulari e il conseguente avvio del segnale mediato dai livelli di CD14, induce il rilascio di citochine pro-infiammatorie e quindi l'attivazione del sistema immunitario<sup>2</sup>. I livelli di lipopolisaccaridi e i markers di attivazione dell'immunità innata, come i livelli di sCD14, sono apparsi correlati a patologie cardiovascolari e neurocognitive, oltre che ad aumentata mortalità<sup>4</sup>. Altrettanto importante, appare, nella relazione con le complicanze non-infettive, l'inadeguata ricostituzione immunologica in corso di terapia antiretrovirale combinata (cART) e il nadir dei CD4<sup>4</sup>. Da non trascurare le importan-

ti implicazioni della cART; infatti, alcuni regimi antivirali sembrano incrementare i livelli di infiammazione e di stress ossidativo<sup>6</sup>; quest'ultimo, inoltre, appare ulteriormente favorito dalla stretta aderenza alla cART<sup>7</sup>.

Nei soggetti HIV-infetti in trattamento, esiste una stretta relazione tra cART, l'insulino-resistenza, il diabete mellito e la lipodistrofia e tra queste con il fenotipo "invecchiamento precoce"<sup>8</sup>.

Nell'ambito delle patologie croniche non infettive in soggetti HIV-infetti, i disturbi cognitivi HIV-associati (HAND: *HIV Associated Neurocognitive Disorders*) rappresentano un grave problema di salute pubblica e sono un importante predittore di exitus<sup>9</sup>. Nel 1996, l'*American Association of Neurology* aveva identificato due livelli di compromissione cognitiva nei soggetti HIV-infetti: la demenza HIV-associata (DHA) e il disturbo cognitivo motore minore (DCMM)<sup>10</sup>. L'introduzione della cART ha reso necessaria la revisione di questa classificazione: infatti, ora comprende, oltre alla DHA, il deterioramento neurocognitivo asintomatico (ANI, *Asymptomatic Neurocognitive Impairment*) e il disturbo neurocognitivo lieve (MND, *Mild Neurocognitive Disorders*), mentre, il DCMM non ne fa più parte<sup>10</sup>. Nell'era cART si è assistito ad una progressiva riduzione dell'incidenza della DHA con un contestuale incremento dell'ANI e della MND<sup>11</sup>. Attualmente si stima che circa il 50% della popolazione HIV-infetta in cART presenti un disturbo neurocognitivo, per lo più inquadrabile nell'ambito dell'ANI (33%) o del MND (12%), mentre la prevalenza della DHA si sarebbe ridotta al 2-5% (circa il 20% nell'era pre-cART)<sup>11,12</sup>. Anche il quadro clinico dei disturbi neurocognitivi HIV-relati si è modificato: infatti, nell'era pre-cART, prevaleva il quadro di demenza sottocorticale, caratterizzata da sintomi neurocognitivi, motori e comportamentali, quali inattenzione, deficit mnesico, rallentamento del pensiero, disturbi dell'equilibrio, difficoltà di scrittura e irritabilità; attualmente, invece, prevale la compromissione corticale, caratterizzata da difficoltà di apprendimento verbale e da deficit delle funzioni esecutive<sup>11</sup>. Tale cambiamento suggerisce un'evoluzione verso fenomeni di tipo neurodegenerativo e d'invecchiamento<sup>11</sup>. Il rischio d'insorgenza di HAND, nell'era pre-cART, era correlato alla condizione immuno-virologica sfavorevole; nell'era cART, invece, il fattore predittivo sembra essere il nadir dei CD4<sup>12</sup>. Infatti, nello studio multicentrico CHARTER, l'assenza di un basso nadir dei CD4 e la viremia indosabile sono associati a un basso rischio di sviluppare

HAND<sup>12,13</sup>. La diagnosi di HAND si basa sull'impiego di strumenti di screening neuropsicologico, quali l'*HIV Dementia Scale* (HDS) e l'*International HIV Dementia Scale* (IHDS), entrambe caratterizzate da bassa sensibilità e specificità diagnostica, anche se di semplice e rapida somministrazione<sup>14,15</sup>. Pertanto, una valutazione neuropsicologica più estesa, atta a valutare differenti domini cognitivi, permetterebbe una maggiore definizione e monitoraggio delle performance cognitive in corso di infezione da HIV. Tuttavia, spesso la collaborazione di questa tipologia di pazienti non è ottimale, pertanto, non sembra, applicabile l'impiego routinario di una batteria neuropsicologica di II livello, la cui somministrazione richiede tempi prolungati. In considerazione di quanto detto, l'obiettivo del nostro studio è quello di individuare un valido strumento di screening neuropsicologico, sufficientemente sensibile e specifico, di facile e rapida somministrazione, per evidenziare precocemente i soggetti HIV-infetti con disturbi neurocognitivi.

## MATERIALI E METODI

### SOGGETTI ARRUOLATI

Sono stati reclutati, previo consenso informato, tra febbraio 2013 e luglio 2014, 95 soggetti HIV-infetti in cART, regolarmente seguiti presso la SC di medicina interna, allergologia e immunologia clinica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari. Le caratteristiche della popolazione studiata sono riportate in Tabella I.

	Media ± Dev. St	Range
<b>Età</b>	47,79 ± 8,02	26,00-74
<b>Scolarità</b>	10,49 ± 3,95	3,00-17
<b>Nadir CD4 (cell/ml)</b>	257,90 ± 178,79	5,00-897
<b>Nadir CD4 (%)</b>	17,06 ± 9,51	0,40-44
<b>Ratio (Nadir)</b>	0,33 ± 0,22	0,02-1
<b>Viral Load più elevata (copie/ml)</b>	129951,80 ± 259523,80	0,00-2000000
<b>CD4 attuali (cell/ml)</b>	704,62 ± 349,50	33,00-1526
<b>CD4 attuali (%)</b>	31,15 ± 10,79	8,94-54
<b>Ratio (attuale)</b>	0,93 ± 0,55	0,16-3
<b>Viral Load (attuale: copie/ml)</b>	1139,31 ± 6293,83	0,00-52190
<b>Anni d'infezione</b>	17,00 ± 8,49	1,00-32

Tab. I. Caratteristiche del campione.

### VALUTAZIONE CLINICA E NEUROPSICOLOGICA

La valutazione prevedeva un colloquio clinico, volto a fornire elementi dell'anamnesi patologica remota e prossima, nonché di quella farmacologica. Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a valutazione cognitiva mediante test di primo livello, alcuni validati per lo screening del deficit cognitivo nei soggetti in età geriatrica quali il *Mini Mental State Examination* (MMSE)<sup>16</sup>, il *Clock Drawing Test* (CDT)<sup>17</sup> e la *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS)<sup>18</sup>. Quest'ultimo è uno strumento di screening neuropsicologico di facile utilizzo e rapida somministrazione (circa 30-40 minuti) che consta di dodici test atti a valutare cinque domini cognitivi (memoria immediata, abilità visospaziali-visuocostruttive, linguaggio, attenzione, memoria differita) e di cui esistono, nell'adattamento italiano<sup>19</sup>, due forme parallele di eguale difficoltà, tali da permettere il monitoraggio longitudinale, riducendone l'effetto apprendimento.

### ESAMI EMATOCHIMICI

Per ogni soggetto, inoltre, sono stati acquisiti i dati relativi all'assetto immuno-virologico precedente e attuale: nello specifico, la viremia plasmatica più elevata registrata, il valore di nadir dei CD4, la carica virale plasmatica e i CD4, eseguiti entro tre mesi dalla valutazione neuropsicologica.

### ANALISI DEI DATI

I risultati sono espressi come media ± deviazione standard; il confronto delle variabili numeriche è stato effettuato con il *t*-test e, quando applicabile, con la correlazione di Pearson. I risultati ottenuti alla RBANS sono stati confrontati con il gruppo di soggetti (HIV-negativi) che hanno partecipato allo studio di validazione della RBANS nella versione italiana (gruppo controllo)<sup>18</sup>.

## RISULTATI

I soggetti arruolati avevano un'età media di 47,8 ± 8,0 anni (range 26-74 anni).

La media dei linfociti CD4 era di 704,6 ± 349,5 cellule/ml (range 33-1526 cellule/ml), con ratio CD4/CD8 di 0,9 ± 0,5 (range 0,02-1,0); la media della viremia era di 1139 ± 6294 cp/ml (range 0-52190 cp/ml). In particolare, 80 soggetti avevano una viremia non dosabile, cioè < 37 cp/ml, dei restanti, con carica virale rilevabile, 6 sogget-



ti presentavano una viremia elevata (> 1000 cp/ml).

Alla valutazione neuropsicologica con il MMSE e il CDT i punteggi medi ottenuti erano rispettivamente di  $29,3 \pm 1,3$  e di  $8,5 \pm 1,4$ , risultati indicativi di normali capacità cognitive. Alla RBANS, invece, il punteggio indice totale è stato di  $84,9 \pm 13,6$ , significativamente inferiore rispetto al gruppo controllo ( $100,0 \pm 15,0$ ;  $P < 0,001$ ). I punteggi indice dei diversi domini cognitivi sono stati: memoria immediata:  $82,4 \pm 14,1$ ; abilità visuospatiale/visuocostruttiva di  $99,4 \pm 16,2$ ;

linguaggio  $91,2 \pm 10,0$ ; attenzione  $87,9 \pm 16,1$ , memoria differita  $87,3 \pm 17,6$ . Tali risultati, a eccezione di quello ottenuto nell'ambito delle abilità visuospatiali/visuocostruttive (il cui indice è risultato pari a  $100,8 \pm 14,7$ ;  $P = 0,428$ ), sono significativamente più bassi rispetto a quelli ottenuti nel gruppo di controllo (i cui punteggi indice erano: memoria immediata  $100,8 \pm 15,0$ ; linguaggio  $100,7 \pm 14,9$ ; attenzione  $100,7 \pm 15,1$ , memoria differita  $100,8 \pm 15,0$ ;  $P < 0,001$ ) (Fig. 1). Inoltre, come atteso, suddividendo la popolazione studiata per fasce d'età, si è osservato che all'aumentare dell'età aumentano i domini cognitivi deficitari (Fig. 2).

Diversamente da quanto riportato in letteratura<sup>12</sup>, i nostri risultati, non mostrano una correlazione significativa tra i punteggi della RBANS, il nadir dei CD4 e la viremia più elevata. Tuttavia, il nadir dei CD4 correla col dominio del linguaggio, anche se non raggiunge la significatività ( $r = 0,19$ ;  $P = 0,74$ ).

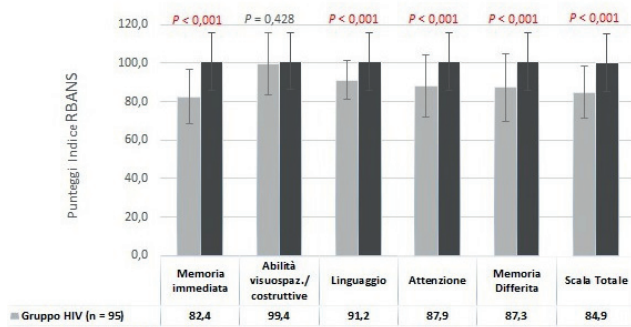


Fig. 1. Punteggi RBANS. Totale e singoli domini.

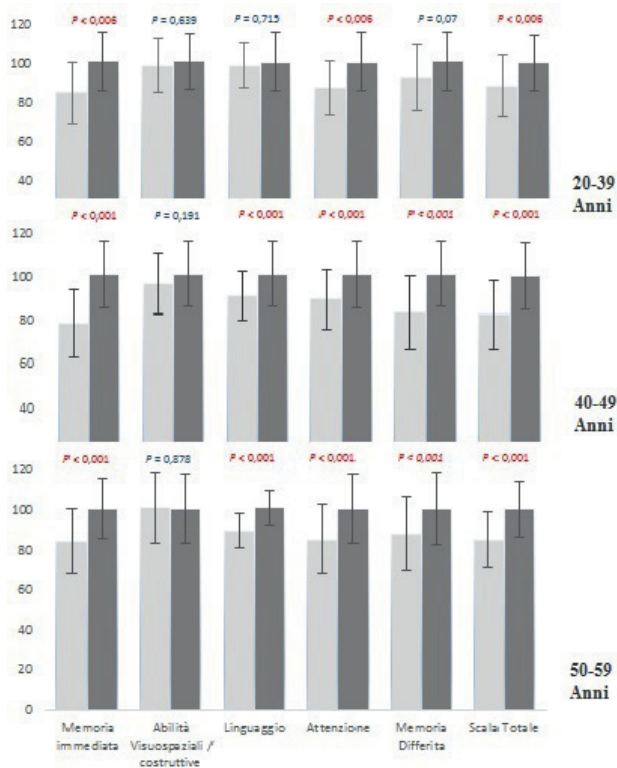


Fig. 1. Punteggi RBANS per classi di età.

## DISCUSSIONE

La cART ha drasticamente migliorato la prognosi dell'infezione da HIV, assistiamo, infatti, al progressivo aumento dell'età media dei soggetti HIV-infetti<sup>1</sup>. La prima generazione di questi pazienti, trattati con schema terapeutico combinato, si sta affacciando all'età geriatrica e ciò rappresenta una nuova sfida per la medicina geriatrica. È sempre più frequente osservare, in questa popolazione, un'aumentata prevalenza di comorbidità non infettive, correlate a processi infiammatori cronici e all'aging, la cui comparsa appare anticipata di oltre 15 anni rispetto alla popolazione generale<sup>1</sup>. In particolare, i disturbi neurocognitivi HIV-associati, mantengono un'elevata prevalenza, sebbene si sia ridotta l'incidenza delle forme più severe (HAD)<sup>12</sup>. L'ANI è, in corso di cART, il disturbo neuropsicologico più frequente, ed è stato associato a rischio di ulteriore declino cognitivo<sup>20</sup>. Inoltre, non è noto quale sarà il risultato della sovrapposizione, all'infezione da HIV, di patologie neurodegenerative, quali la malattia di Alzheimer; né le conseguenze degli effetti della cART sul SNC, oltre al noto aumento del rischio cardio- e cerebrovascolare secondario alle alterazioni metaboliche, quali dislipidemia, lipodistrofia e diabete mellito<sup>21-23</sup>. Da quanto detto emerge la necessità di modificare l'approccio clinico in questi pazienti, da specialistico settoriale a generalista

olistico<sup>24</sup>, al fine di cogliere anche le problematiche correlate al fenomeno di “invecchiamento precoce”, che, come detto, sono secondarie sia all’infezione da HIV sia alla cART. Nell’ambito di questo approccio olistico, è necessario predisporre anche una valutazione neuropsicologica, per individuare precocemente i disturbi neurocognitivi che frequentemente si manifestano in questi pazienti.

Quest’ultimo obiettivo può essere raggiunto con l’utilizzo della RBANS, ma non col MMSE e col CDT. In particolare, nella popolazione HIV-infetta da noi studiata, i punteggi medi del MMSE e del CDT erano indicativi di capacità cognitive nella norma; quelli della RBANS, invece, erano significativamente ridotti rispetto al gruppo controllo, nei domini della memoria immediata e dif-

ferita, del linguaggio e dell’attenzione. Pertanto, la RBANS appare essere uno strumento, sensibile e specifico, di rapida e facile somministrazione, per lo screening dei disturbi neurocognitivi in soggetti HIV-infetti. Inoltre, se inserita all’interno di una valutazione multidimensionale, potrebbe permettere un più attento inquadramento di questa complessa popolazione che invecchia più precocemente, facilitando così la predisposizione di piani d’intervento multiassiali.

In conclusione, la conoscenza di questi scenari rappresenta ormai una tappa obbligatoria per la medicina geriatrica, che deve accogliere e affrontare questa ulteriore sfida, mettendo in campo i propri strumenti olistici, oltre che a prepararsi a trovarne degli altri da dedicare specificatamente a questa nuova tipologia di pazienti anziani.

**Introduzione.** La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) ha drasticamente modificato la prognosi dei soggetti con infezione cronica da HIV, così come lo spettro dei disturbi neurocognitivi HIV-associati (HAND), con riduzione della forma più severa (HAD: *HIV-Associated Dementia*), ma con un’incidenza tutt’ora elevata delle forme lievi (ANI: *Asymptomatic Neurocognitive Impairment*; MND: *Mild Neurocognitive Disorder*). Per la diagnosi precoce di HAND occorrono efficaci strumenti di screening. La *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS), è una batteria neuropsicologica di rapida e facile somministrazione, capace di valutare differenti domini cognitivi. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutarne la sua utilità per l’individuazione di HAND.

**Materiali e metodi.** 95 pazienti HIV-infetti (età media  $47,8 \pm 8,0$ , range 26-74 anni; durata media di infezione  $17,0 \pm 8,5$ , range 1-32 anni), in cART, afferenti alla SC di medicina interna, allergologia e immunologia clinica AOU di Cagliari, sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica con MMSE, Clock test e RBANS. I risultati ottenuti alla RBANS sono stati confrontati con il gruppo di soggetti che hanno partecipato allo studio di validazione della stessa nella versione italiana (gruppo controllo).

**Risultati.** I punteggi medi di MMSE e Clock test erano, rispettivamente, di  $29,3 \pm 1,3$  e  $8,5 \pm 1,4$ , indicativi di normali capacità cognitive. Alla RBANS, invece, il punteggio indice totale era significativamente minore rispetto ai valori medi della popolazione di controllo ( $84,9 \pm 13,6$ ,  $P < 0,001$ ), così come gli indici di memoria immediata ( $82,4 \pm 14,1$ ), linguaggio ( $91,2 \pm 10$ ), attenzione ( $87,9 \pm 16,1$ ) e memoria differita ( $87,3 \pm 17,6$ ).

**Conclusioni.** I nostri risultati supportano l’utilità della RBANS per l’identificazione di disturbi neuropsicologici in soggetti HIV-infetti in cART.

**Parole Chiave:** RBANS, HAND, Disturbi neurocognitivi, HIV

## BIBLIOGRAFIA

- Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. *Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population.* Clin Infect Dis 2011;53:1120-6.
- Pathai S, Bajillan H, Landay AL, et al. *Is HIV a model of accelerated or accentuated aging?* J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014;69:833-42.
- Deeks SG, Tracy R, Douek DC. *Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection.* Immunity 2013;39:633-45.
- Capeau J. *Premature Aging and Premature Age-Related Comorbidities in HIV-Infected Patients: Facts and Hypotheses.* Clin Infect Dis 2011;53:1127-9.
- Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, et al. *Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection.* PLoS Med 2008;5.
- Sharma B. *Oxidative Stress in HIV Patients Receiving Antiretroviral Therapy.* Current HIV Research 2014;12:13-21.
- Mandas A, Iorio EL, Congiu MG, et al. *Oxidative imbalance in HIV-1 infected patients treated with antiretroviral therapy.* J Biomed Biotechnol 2009;749-575.

- <sup>8</sup> Pirrone V, Libon DJ, Sell C, et al. *Impact of age on markers of HIV-1 disease*. *Future Virol* 2013;8:81-101.
- <sup>9</sup> Ellis RJ, Deutsch R, Heaton RK, et al. *Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection*. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Arch Neurol* 1997;54:416-24.
- <sup>10</sup> Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. *Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders*. *Neurology* 2007;69:1789-99.
- <sup>11</sup> Chan P, Brew JB (aggiungere 1 cognome) et al. *HIV Associated Neurocognitive Disorders in the Modern Antiviral Treatment Era: prevalence, characteristics, biomarkers and effects of treatment*. *Curr HIV/AIDS Rep* 2014;11:317-24.
- <sup>12</sup> Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, et al. *HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy CHARTER*. *Neurology* 2010;75:2087-96.
- <sup>13</sup> Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, et al. *HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors*. *J Neurovirol* 2011;17:3-16.
- <sup>14</sup> Brew BJ, Chan P. *Update on HIV dementia and HIV-associated neurocognitive disorders*. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:468.
- <sup>15</sup> Haddow LJ, Floyd S, Copas A, et al. *A systematic review of the screening accuracy of the HIV Dementia Scale and International HIV Dementia Scale*. *PLoS One* 2013;8:1826.
- <sup>16</sup> Folstein M, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State" *a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician*. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
- <sup>17</sup> Shulman KI, Gold DP, Cohen CA, et al. *Clock-drawing and dementia in the community: a longitudinal study*. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993;8:487-96.
- <sup>18</sup> Randolph C, Tierney MC, Mohr E, et al. *The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Preliminary Clinical Validity*. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:310-9.
- <sup>19</sup> Ponteri M, Pioli R, Padovani A, et al. *The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): adattamento italiano*. Firenze: Giunti O.S. 2007.
- <sup>20</sup> Grant I, Franklin DR Jr, Deutsch R, et al. *Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline*. *Neurology* 2014;82:2055-62.
- <sup>21</sup> Ciccarelli N, Fabbiani M, Di Giambenedetto S, et al. *Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients*. *Neurology* 2011;76:1403-9.
- <sup>22</sup> Brown LA, Jin J, Ferrell D, et al. *Efavirenz promotes  $\beta$ -secretase expression and increased A $\beta$ 1-40,42 via oxidative stress and reduced microglial phagocytosis: implications for HIV associated neurocognitive disorders (HAND)*. *PLoS One* 2014;9.
- <sup>23</sup> Ortega M1, Ances BM. *Role of HIV in Amyloid Metabolism*. *J Neuroimmune Pharmacol* 2014;9:483-91.
- <sup>24</sup> Justice AC. *HIV and aging: time for a new paradigm*. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010;7:69-76.