



Università degli Studi di Cagliari

## **DOTTORATO DI RICERCA**

Neuroscienze

Ciclo XXXII

## **TITOLO TESI**

Valutazione dei Disturbi Neurocognitivi HIV Associati

Settore scientifico disciplinare di afferenza

MED-09

Presentata da: Dott. Diego Costaggiu

Coordinatore Dottorato Prof.ssa Paola Fadda

Tutor Prof.ssa Monica Puligheddu

Esame finale anno accademico 2018 – 2019

Tesi discussa nella sessione d'esame Gennaio-Febbraio 2020

# RINGRAZIAMENTI

Un particolare ringraziamento alla Prof.ssa Antonella Mandas, per le sinergie prodotte e le energie profuse in questi anni.

# INDICE

<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>5</b>
L'infezione da HIV nel mondo: le dimensioni di un problema .....	5
La terapia e le nuove problematiche: comorbidità, polifarmacoterapia, fragilità, aging nella popolazione HIV-infetta .....	9
<b>I Disturbi Neurocognitivi HIV-associati (HAND) .....</b>	<b>13</b>
Classificazione .....	14
Eziopatogenesi .....	15
Caratteristiche cliniche .....	17
Diagnosi: Imaging .....	17
Diagnosi: Esame del liquor .....	18
Diagnosi: Neuropsicologia .....	18
Trattamento .....	20
<b>SCOPO DELLO STUDIO .....</b>	<b>22</b>
<b>MATERIALI E METODI .....</b>	<b>23</b>
Soggetti arruolati .....	23
Dati anagrafici ed esami di laboratorio .....	24
cART .....	24
Valutazione cognitivo-affettiva .....	24
Mini Mental State Examination (MMSE) .....	25
Clock Drawing Test.(CDT) .....	25
Geriatric Depression Scale (GDS).....	25
Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) .....	25
Valutazione funzionale .....	26
Instrumental Activities of Daily Living .....	26

<b>ANALISI STATISTICA .....</b>	<b>26</b>
<b>RISULTATI .....</b>	<b>27</b>
<b>DISCUSSIONE .....</b>	<b>30</b>
<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>33</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>35</b>
<b>TABELLE .....</b>	<b>51</b>

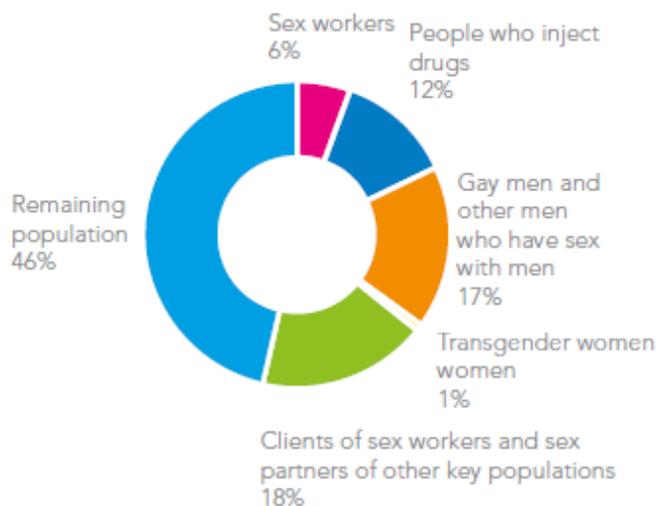
# INTRODUZIONE

## **L'infezione da HIV nel mondo: le dimensioni di un problema**

Secondo le statistiche mondiali relative all'anno 2018, 37.9 milioni di persone attualmente vivono con l'infezione da HIV, di cui 36.2 milioni adulti ed 1.7 milioni di età inferiore a 15 anni. Le nuove infezioni sono state 1.7 milioni (Tabella I)<sup>1</sup>.

In Italia, la sorveglianza sulle nuove diagnosi di infezione da HIV, che riporta i dati relativi alle persone che risultano positive al test HIV per la prima volta, è stata istituita con Decreto Ministeriale nel 2008 e dal 2012 ha copertura nazionale<sup>2</sup>. Secondo i dati che vengono forniti annualmente dal Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), nel 2017, sono state riportate, alla data del 31 maggio 2018, 3.443 nuove diagnosi di infezione da HIV, pari a 5,7 nuovi casi per 100.000 residenti<sup>2</sup>. L'incidenza italiana è simile alla media osservata tra le altre nazioni dell'Unione Europea (5,8 nuovi casi per 100.000)<sup>2</sup>. Nel 2017, tra le regioni con un numero superiore a un milione e mezzo di abitanti, le incidenze più alte sono state registrate in Lazio, Liguria e Toscana<sup>2</sup>. Le persone che hanno scoperto di essere HIV positive, nel 2017, erano maschi nel 76,2% dei casi<sup>2</sup>. L'età mediana era di 39 anni per i maschi e di 34 anni per le femmine<sup>2</sup>. L'incidenza più alta è stata osservata tra le persone di 25-29 anni (15,9 nuovi casi ogni 100.000 residenti di età 25-29 anni, Figura I); in questa fascia di età l'incidenza non è cambiata nel tempo, pari a 22,8 per 100.000 residenti, nei maschi, e, nelle femmine, ad 8,8 per 100.000 residenti<sup>2</sup>.

Su scala globale, l'incidenza annuale delle nuove infezioni da HIV ha continuato a ridursi gradualmente: dal picco di 2.9 milioni, registratosi nel 1997 (2.3-3.8 milioni), fino al dato di 1.7 milioni di nuove infezioni nel 2018 (Tabella I), dato che tuttavia appare ancora molto lontano da quello che rappresenta l'obiettivo mondiale (meno di 500.000 nuove infezioni)<sup>1</sup>



**Figura I - Distribuzione delle nuove infezioni per gruppi di popolazione (15-49 anni). Dati globali. (modif. da UNAIDS 2019)**

Nel 2017, la maggior parte delle nuove diagnosi di infezione da HIV, in Italia, era attribuibile a rapporti sessuali non protetti, che costituivano l'84,3% di tutte le segnalazioni (eterosessuali 45,8%; maschi omosessuali 38,5%)<sup>2</sup>. I casi attribuibili a trasmissione eterosessuale erano costituiti per il 55% da maschi e per il 45% da femmine<sup>2</sup>.

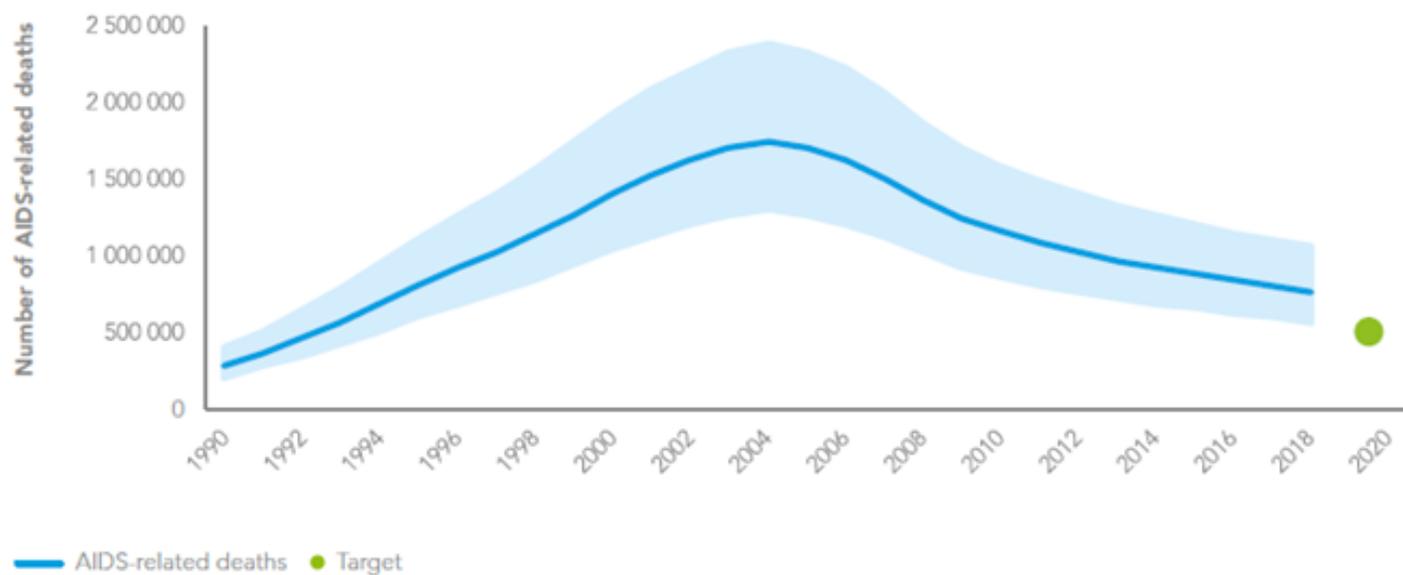
Dai dati su scala mondiale, sempre relativamente all'anno 2017, il 17% delle nuove diagnosi di infezione da HIV si registrava tra i maschi omosessuali, il 12% tra i consumatori di sostanze per via iniettiva ed infine il 6% era costituito dai lavoratori del sesso<sup>1</sup>.

L'età mediana alla diagnosi appare essere in aumento: in Italia, in media, ogni anno si segnalano 190 casi tra persone di età pari o superiore ai 60 anni e, nel 2017, sono pervenute al sistema 203 nuove diagnosi di infezione da HIV tra ultrasessantenni<sup>2</sup>.

La mortalità (Figura II) legata alle patologie AIDS-correlate si è ridotta di più del 55% rispetto al picco dell'anno 2004, passando dalle 1.7 milioni di morti nel 2004 alle 770.000 del 2018<sup>1</sup>. Rispetto al 2010, la mortalità AIDS-correlata è diminuita del 33%<sup>1</sup>. Questo dato è in gran parte connesso ai progressi fatti

nell’Africa orientale e meridionale, dove si trovano il 54% delle persone che vivono con l’infezione da HIV<sup>1</sup>.

Figura II – Numero di morti AIDS-correlate, dato globale (modif. da UNAIDS 2019)



**Tabella I – Dati sull'infezione da HIV nel mondo (modif. da UNAIDS 2019)**

	2000	2005	2010	2012	2014	2015	2016	2017	2018
<b>People living with HIV</b>	<b>24.9 million</b> [21.5 million–28.9 million]	<b>28.5 million</b> [24.5 million–33.0 million]	<b>31.7 million</b> [27.3 million–36.8 million]	<b>33.2 million</b> [28.7 million–38.6 million]	<b>34.8 million</b> [30.0 million–40.4 million]	<b>35.6 million</b> [30.7 million–41.3 million]	<b>36.4 million</b> [31.4 million–42.3 million]	<b>37.2 million</b> [32.1 million–43.2 million]	<b>37.9 million</b> [32.7 million–44.0 million]
<b>New HIV Infections (total)</b>	<b>2.8 million</b> [2.2 million–3.6 million]	<b>2.4 million</b> [1.9 million–3.2 million]	<b>2.1 million</b> [1.6 million–2.7 million]	<b>2.0 million</b> [1.5 million–2.6 million]	<b>1.9 million</b> [1.5 million–2.5 million]	<b>1.9 million</b> [1.5 million–2.4 million]	<b>1.8 million</b> [1.4 million–2.4 million]	<b>1.8 million</b> [1.4 million–2.3 million]	<b>1.7 million</b> [1.4 million–2.3 million]
<b>New HIV infections (aged 15+)</b>	<b>2.3 million</b> [1.8 million–3.1 million]	<b>2.0 million</b> [1.6 million–2.6 million]	<b>1.8 million</b> [1.4 million–2.4 million]	<b>1.8 million</b> [1.4 million–2.3 million]	<b>1.7 million</b> [1.3 million–2.2 million]	<b>1.7 million</b> [1.3 million–2.2 million]	<b>1.7 million</b> [1.3 million–2.2 million]	<b>1.6 million</b> [1.3 million–2.1 million]	<b>1.6 million</b> [1.2 million–2.1 million]
<b>New HIV infections (aged 0–14)</b>	<b>450 000</b> [300 000–700 000]	<b>410 000</b> [270 000–640 000]	<b>280 000</b> [190 000–430 000]	<b>230 000</b> [150 000–350 000]	<b>200 000</b> [130 000–310 000]	<b>190 000</b> [120 000–290 000]	<b>180 000</b> [120 000–280 000]	<b>170 000</b> [110 000–270 000]	<b>160 000</b> [110 000–260 000]
<b>AIDS-related deaths</b>	<b>1.4 million</b> [1.0 million–1.9 million]	<b>1.7 million</b> [1.3 million–2.3 million]	<b>1.2 million</b> [860 000–1.6 million]	<b>1.0 million</b> [770 000–1.4 million]	<b>920 000</b> [680 000–1.3 million]	<b>880 000</b> [660 000–1.2 million]	<b>840 000</b> [620 000–1.1 million]	<b>800 000</b> [600 000–1.1 million]	<b>770 000</b> [570 000–1.1 million]
<b>People accessing antiretroviral therapy</b>	<b>576 000</b> [507 000–599 000]	<b>2.0 million</b> [1.8 million–2.1 million]	<b>7.7 million</b> [6.8 million–8.0 million]	<b>11.2 million</b> [9.9 million–11.7 million]	<b>15.1 million</b> [13.3 million–15.7 million]	<b>17.0 million</b> [15.0 million–17.7 million]	<b>19.1 million</b> [16.8 million–19.9 million]	<b>21.3 million</b> [18.8 million–22.2 million]	<b>23.3 million</b> [20.5 million–24.3 million]
<b>Resources available for HIV (low- and middle-income countries)*</b>	<b>US\$ 4.8 billion**</b>	<b>US\$ 9.4 billion**</b>	<b>US\$ 15.0 billion**</b>	<b>US\$ 17.4 billion**</b>	<b>US\$ 18.1 billion***</b>	<b>US\$ 18.0 billion***</b>	<b>US\$ 18.4 billion***</b>	<b>US\$ 19.9 billion***</b>	<b>US\$ 19.0 billion***</b>

\* Constant 2016 US dollars

\*\* Includes countries classified as low- and middle-income level per the World Bank 2012 classification.

\*\*\* Includes countries classified as low- and middle-income level per the World Bank 2013 classification.

Globalmente, nel 2018, 23.3 milioni [20.5 milioni–24.3 milioni] di HIV-infetti hanno avuto accesso alla terapia antiretrovirale, in aumento rispetto ai 7,7 milioni [6,8 milioni – 8,0 milioni] del 2010 (Tabella I).

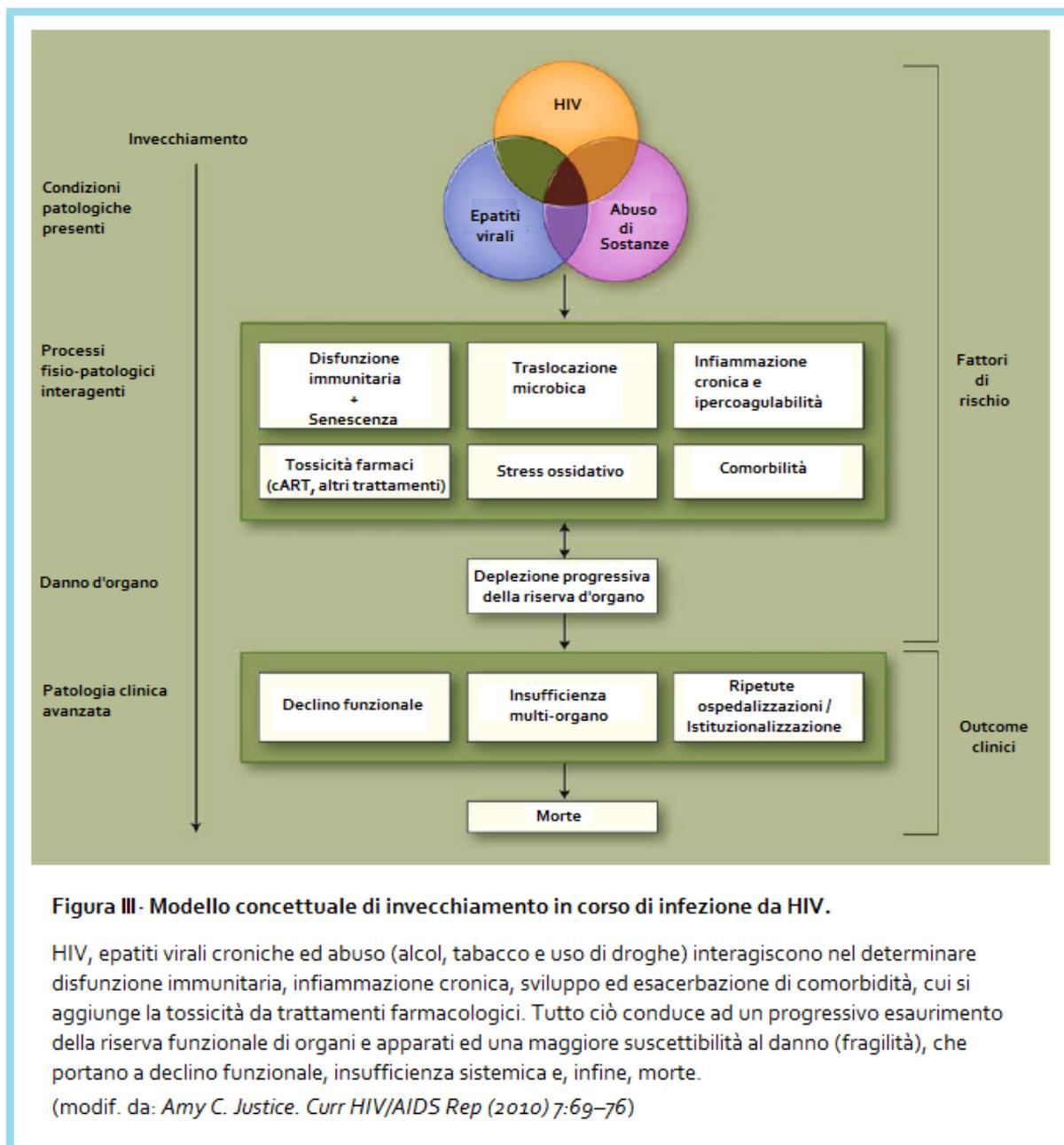
## **La terapia e le nuove problematiche: comorbidità, polifarmacoterapia, fragilità, aging nella popolazione HIV-infetta**

L'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione altamente attiva (cART) per il trattamento dell'infezione da HIV ha ridotto la morbilità e la mortalità associate alle conseguenze della sindrome da immunodeficienza secondaria (AIDS)<sup>3</sup>. Di conseguenza, la migliore sopravvivenza degli HIV-infetti, da un lato, e l'incremento dell'età mediana d'infezione, dall'altro, hanno determinato, negli ultimi anni, una proporzione crescente di HIV-infetti con età ≥ 50 anni in Europa e USA<sup>4</sup>. Il Centro per il Controllo e la Prevenzione delle Patologie stima che circa il 50% degli HIV-infetti negli USA ha intorno ai 50 anni o più<sup>5</sup>. Le stime europee predicono un "silver tsunami" all'interno della popolazione HIV-infetta, al pari di quello che già si osserva nella popolazione generale: si prevede che entro il 2030 circa il 70% degli HIV-infetti avrà 50 anni o più<sup>6</sup>.

Tuttavia, nonostante l'aumento dell'aspettativa di vita, il tasso di mortalità nella popolazione HIV-infetta permane 3-15 volte superiore rispetto alla popolazione generale<sup>7</sup>. In particolare, l'aumento dell'età media dei soggetti con infezione da HIV, ne ha reso evidenti, su di essa, gli effetti dell'invecchiamento<sup>8</sup>. Patologie croniche, che tipicamente affliggono l'età geriatrica, fra cui disordini neurocognitivi, patologie cardiovascolari, sindrome metabolica, osteoporosi, neoplasie non AIDS-associate, possono osservarsi più precocemente fra gli HIV-infetti, spesso in condizione di multi-morbilità<sup>9-12</sup>.

Come è noto, l'invecchiamento è un processo complesso, caratterizzato da una progressiva riduzione dell'omeostasi, cui consegue un'aumentata vulnerabilità alle malattie. Il processo dell'invecchiamento e l'infezione da HIV condividono alcune similitudini biologiche: entrambi sono associati a danno del DNA e perdita della sua capacità di auto-riparazione, cambiamenti neuro-endocrini, sarcopenia, disregolazione dell'apoptosi e cambiamenti immunologici<sup>13-20</sup>. L'ipotesi, che negli ultimi anni è stata oggetto di intensa attività di ricerca, è che l'infezione da HIV possa essere responsabile di una sorta di "invecchiamento accelerato"<sup>21,22</sup>, con precoce comparsa, in anticipo di 10-15 anni rispetto alla popolazione non HIV-infetta, di sindromi geriatriche quali

multimorbilità, polifarmacoterapia, sindrome da fragilità<sup>23-24</sup>, cadute<sup>25</sup> e deterioramento funzionale<sup>26</sup> (Figura III).



Diventa sempre più evidente che l'infezione cronica da HIV non rappresenti più soltanto una patologia con una singola eziologia ma una malattia cronica complessa, in cui multi-morbilità, declino funzionale e mortalità riflettono la

perdita cumulativa di riserva funzionale da più fonti interagenti (Figura III). Di conseguenza, si rende necessario un nuovo approccio assistenziale e di ricerca sul campo, un cambio di paradigma che includa l'utilizzo di un indice in grado di prevedere il rischio di morbilità e mortalità in modo più accurato e integrato, e non più focalizzato esclusivamente su parametri immuno-virologici<sup>17</sup>.

Dalle premesse illustrate finora, risulta evidente che neppure l'età anagrafica possa essere considerata un buon indicatore della reale età biologica dei soggetti HIV-infetti, ma occorra introdurre, in questo ambito, una dimensione propria della cultura geriatrica, ossia il concetto di fragilità. Essa descrive uno stato di vulnerabilità, derivante dal declino di multipli sistemi fisiologici, in cui sussiste, in seguito all'esposizione ad eventi stressanti, un aumentato rischio di outcome avversi, quali cadute, ospedalizzazione e morte<sup>27</sup>. La difficoltà nell'utilizzo del concetto di fragilità sta nell'assenza di consenso rispetto alla sua definizione ed alle modalità di misurazione. Uno dei modelli più utilizzati è quello proposto dal gruppo della Fried e coll., il quale comprende cinque criteri (perdita di peso, sensazione di spossatezza, ridotto livello di attività fisica, ridotta forza muscolare, ridotta velocità del cammino), essendo la fragilità definita dalla presenza di almeno tre di questi. I soggetti con uno o due criteri sono definiti "pre-fragili" mentre quelli che non soddisfano nessun criterio sono classificati come "robusti"<sup>28</sup>.

Nell'ambito degli studi sulla fragilità negli HIV-infetti esiste una grande eterogeneità in letteratura, rispetto alle caratteristiche predittive<sup>29</sup>, ai correlati bioumorali<sup>30</sup>, ed ai vari indici e strumenti di valutazione basati su differenti modelli interpretativi<sup>31</sup>. Tuttavia, superando il dibattito sulla definizione, risulta chiaro che la multimorbilità giochi un ruolo importante nel determinismo della fragilità in corso di infezione da HIV<sup>12, 32-34</sup>, e che alla base di molte delle patologie non AIDS-correlate vi siano i fenomeni legati all'infiammazione cronica ed all'attivazione del sistema immunitario, fenomeni nel complesso definiti "inflammaging"<sup>35-36</sup>

È noto infatti, che l'infezione acuta da HIV determina un rapido ed intenso rilascio di citochine (interferon- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , inducible-protein 10, tumor necrosis factor- $\alpha$  o TFN- $\alpha$ , IL-6, IL-10 e IL-5)<sup>37-38</sup>. Nei soggetti HIV-infetti non

trattati permane una forte produzione di IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , oltre ad una importante attivazione del sistema della coagulazione<sup>39</sup>. La produzione di queste molecole declina con l'introduzione della terapia antiretrovirale, ma il livello di infiammazione, definito dai livelli di IL-6, proteina C reattiva, cystatina C e D-dimero, permane comunque elevato ed è associato ad aumento della mortalità<sup>40-41</sup>, come documentato anche dallo studio SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy), in cui, tuttavia, tale rischio era ancora superiore se veniva interrotta la terapia antiretrovirale<sup>42</sup>. Tale stato di flogosi cronica, che persiste nonostante efficace terapia antiretrovirale, appare essere secondaria a molteplici fattori concomitanti: la carica virale residua<sup>41</sup>; l'interazione di altri virus (citomegalovirus ed altre specie virali erpetiche, virus epatotropi)<sup>43</sup>; la perdita di cellule T regolatorie ed altre cellule e strutture immunoregolatrici<sup>44</sup>, nonché il danno diretto della barriera mucosa intestinale<sup>21,45,46</sup>. Quest'ultima, in particolare, ha un ruolo cruciale nella regolazione del sistema immunitario innato e nella risposta immunologica adattativa ed è uno dei maggiori siti di distruzione T-cellulare in corso d'infezione da HIV, già a partire dalle prime settimane, con conseguenti fenomeni di traslocazione batterica<sup>45</sup>. I lipopolisaccaridi, in questo modo, si legano ai recettori Toll-like cellulari con il conseguente avvio del segnale mediato dai livelli di sCD14, inducendo il rilascio di citochine pro-infiammatorie e quindi l'attivazione del sistema immunitario<sup>47</sup>. Infatti, i livelli di lipopolisaccaridi e dei 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>47</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>+</sup><sup>9</sup>.

Altro probabile attore sulla scena dell'invecchiamento accelerato è lo stress ossidativo, notoriamente alla base dell'omonima teoria sull'invecchiamento cellulare<sup>48</sup> e che nei soggetti HIV-infetti appare accentuato dallo stato infiammatorio cronico e, quantomeno, esacerbato dalla terapia antiretrovirale stessa<sup>49,50</sup>.

Non sono infatti da trascurare le importanti implicazioni della stessa cART: alcuni regimi antivirali sembrano incrementare i livelli di infiammazione e di stress ossidativo, come documentato da alcuni studi, nei quali si è osservata una maggiore produzione di specie reattive dell'ossigeno nei soggetti che assumevano correttamente e costantemente la terapia antiretrovirale, rispetto a soggetti non ancora in terapia o soggetti non pienamente aderenti alla stessa<sup>49,50</sup>. Nei soggetti HIV-infetti in trattamento, esiste una stretta relazione tra cART, insulino-resistenza, diabete mellito e lipodistrofia e tra queste ed il fenotipo "invecchiamento precoce"<sup>51</sup>.

In conclusione, nel determinismo delle comorbilità non infettive, un ruolo non trascurabile, viene ricoperto da molteplici fattori che possono interagire potenziando i meccanismi dell'infiammazione cronica e dello stress ossidativo. Fra questi: l'alta prevalenza, fra gli HIV-infetti, dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare<sup>52</sup>, oltre alle conseguenze dovute all'abuso di droghe per via iniettiva<sup>53</sup>; la co-infezione con virus HBV-HCV<sup>17</sup>; il grado di severità dell'infezione iniziale, rappresentata dal nadir dei CD4<sup>12,17</sup>; infine, le conseguenze della cART stessa, in termini di tossicità ed effetti metabolici secondari<sup>54-58</sup>.

## **I Disturbi Neurocognitivi HIV-associati (HAND)**

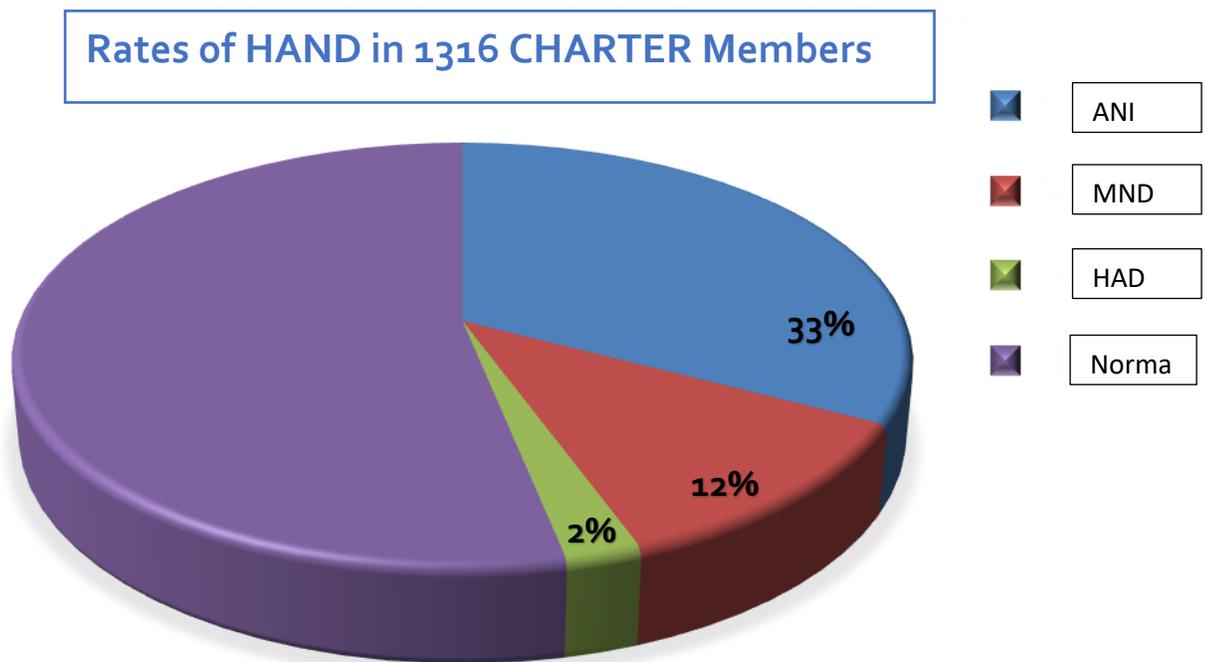
Nell'ambito delle patologie croniche non infettive, osservabili tra i soggetti HIV-infetti, i disturbi cognitivi HIV-associati (HAND: HIV Associated Neurocognitive Disorders) permangono di frequente riscontro e sono un importante predittore di exitus<sup>59</sup>. Infatti, precedentemente all'introduzione della cART, il 20-30% degli HIV-infetti presentava un disturbo dementigeno, caratterizzato da deficit mnesici, difficoltà motorie ed alterazioni della personalità, allora denominato AIDS dementia-complex ed oggi definito Demenza HIV-associata (HAD). In seguito all'introduzione della cART l'incidenza della HAD si è ridotta al 5%, ma persistono, con frequenza elevata, forme meno severe di deterioramento cognitivo HIV-associato, tanto che la prevalenza complessiva degli HAND è rimasta stabile e coinvolge circa il 50% dei soggetti HIV-infetti in cART<sup>60-62</sup>.

**Classificazione.** Rispetto alla precedente classificazione dell'American Academy of Neurology (AAN) del 1991, che individuava, oltre alla Demenza HIV-Associata (HIV-Associated Dementia: HAD), il disturbo cognitivo-motorio minore (Minor Cognitive-Motor Disorder: MCMD), dopo l'introduzione della cART si è resa necessaria una revisione nosografica che ora comprende, oltre alla HAD, il deterioramento neurocognitivo asintomatico (Asymptomatic Neurocognitive Impairment: ANI) e il disturbo neurocognitivo lieve (Mild Neurocognitive Disorder: MND), mentre, il DCMM non è più incluso<sup>63</sup>.

- ✓ L'ANI è definito da performance cognitive al di sotto di almeno una deviazione standard (DS) dalla media dei punteggi normativi, aggiustati per le variabili demografiche. Tale deficit deve essere rilevato in almeno due aree cognitive, nel corso di valutazione neuropsicologica in cui siano valutati almeno cinque domini cognitivi fra attenzione-processamento informativo, linguaggio, astrazione-funzioni esecutive, capacità percettivo motorie complesse, memoria, includendo apprendimento e rievocazione, capacità motorie semplici o abilità percettive sensoriali. Non vi devono essere ripercussioni sulle autonomie funzionali del paziente. Il deficit, infine, non deve osservarsi solamente nell'ambito di un delirium (stato confusionale secondario a infezioni opportunistiche del Sistema Nervoso Centrale (SNC), insulti vascolari, disordini metabolici, effetto di farmaci o altri disordini sistemici) e, come per tutti i criteri AAN, la diagnosi è possibile solo se il deficit cognitivo non è spiegabile da altre comorbilità<sup>63</sup>.
- ✓ Il MND è caratterizzato dai seguenti aspetti: 1) un deficit acquisito di grado da lieve a moderato delle funzioni cognitive, definito da prestazioni almeno 1 DS al di sotto dei valori normativi di riferimento in almeno due differenti domini cognitivi; 2) il deficit cognitivo interferisce, almeno in misura lieve, con le attività della vita quotidiana; 3) il deficit non soddisfa i criteri per delirium o demenza; 4) il deficit non è totalmente spiegato da altra patologia<sup>63</sup>.
- ✓ Infine, la diagnosi di HAD secondo i criteri AAN si basa sui seguenti criteri: 1) deficit cognitivo da moderato a severo, definito dal riscontro di performance almeno 2 DS al di sotto della media dei valori normativi di riferimento, aggiustati per le variabili demografiche, in almeno due

differenti aree cognitive; 2) difficoltà di grado marcato nell'espletamento delle attività quotidiane, secondariamente al declino cognitivo; 3) il deficit non soddisfa i criteri per il delirium; 4) il deficit non è altrimenti spiegabile da altre condizioni morbose<sup>63</sup>.

Attualmente si stima che circa il 50% della popolazione HIV-infetta in cART presenti un HAND (Figura IV), per lo più inquadrabile nell'ambito dell'ANI (33%) o del MND (12%), mentre la prevalenza della HAD si sarebbe ridotta al 2-5% (circa il 20% nell'era pre-cART)<sup>60-61</sup>.



**Figura IV - Distribuzione dei Disturbi Neurocognitivi HIV-associati nella popolazione HIV-infetta in cART (modif. da Heaton et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy CHARTER Study. *Neurology* 2010;75:2087-2096)**

**Eziopatogenesi.** L'eziopatogenesi degli HAND è oggetto di numerose ipotesi ed intensa attività di ricerca. Diverse evidenze confermano il fatto che la cART non sia in grado di arrestare del tutto e in tutti i pazienti il danno a carico del SNC<sup>60-62</sup>. La neuro-infiammazione persistente sembra giocare un ruolo

fondamentale: infatti, studi PET (Positron Emission Tomography) condotti su pazienti in completa viro-soppressione plasmatica, attraverso l'utilizzo di appositi radio-traccianti, hanno potuto mettere in evidenza un certo grado di attivazione microgliale, la cui estensione era direttamente correlata col deficit delle performance cognitive ai test sulle funzioni esecutive<sup>64</sup>. Le neuro-immagini in DTI (Diffusion Tensor Imaging), metodica in grado di valutare l'integrità delle fibre cerebrali profonde, hanno rivelato danno cerebrale anche in pazienti in soppressione virale ed il grado di compromissione correlava positivamente con le performance cognitive<sup>65-67</sup>. Inoltre, un altro studio ha evidenziato uno stato di persistente attivazione monocitaria attraverso il dosaggio dei livelli di CD 163 (recettore scavenger ad alta affinità per il sistema monocito-macrofagico) in soggetti a viremia indosabile che manifestavano HAND<sup>68</sup>. Nello stesso tipo di soggetti, sono stati rilevati elevati livelli di neurofilamenti (NFL) dal liquido cerebrospinale nell'8% dei casi, rispetto al 2% dei soggetti di controllo<sup>69</sup>.

Tuttavia, oltre alla cronica attivazione microgliale/macrofagica, sono molteplici i meccanismi che possono sottendere al deficit cognitivo nei soggetti HIV-infetti in cART, fra cui: il danno neuronale HIV-mediato instauratosi prima dell'ottenimento della soppressione virale sostenuta; la persistenza virale nel SNC (laddove alcuni farmaci non sono in grado di superare la barriera emato-encefalica), lo stress ossidativo associato, l'interferenza dell'HIV nel metabolismo cerebrale dell'amiloide<sup>70-74</sup>.

Infine, la stessa cART può essere causa di neuro-tossicità, contribuendo così allo sviluppo del deficit cognitivo<sup>75-76</sup>. Efavirenz, in particolare, è spesso associato ad eventi avversi neuropsichiatrici<sup>77-78</sup>. In un recente studio sulla coorte CHARTER, pertanto di tipo osservazionale, si è constatato che, se comparati al gruppo in trattamento con lopinavir/ritonavir, i pazienti trattati con efavirenz avevano performance cognitive peggiori, anche se in studi non randomizzati possono essere presenti bias di selezione<sup>79</sup>. Un altro studio sul gruppo AIDS Clinical Trials Group (ACTG) ha valutato le performance neuropsicologiche in pazienti dopo che avevano interrotto il regime antiretrovirale e, inaspettatamente, si è evidenziato un miglioramento delle

prestazioni cognitive<sup>80</sup>. Tuttavia, lo studio non aveva incluso un gruppo di controllo al fine di determinare la presenza di un effetto apprendimento che potesse in parte giustificare il miglioramento della performance<sup>80</sup>.

Il rischio di insorgenza di HAND, nell'era pre-cART, era correlato principalmente alla condizione immuno-virologica sfavorevole ed ai livelli di HIV RNA, mentre attualmente, tra i pazienti in cART con viremia indosabile, i fattori di rischio principali sono bassi nadir di CD<sub>4</sub>+ ed elevati livelli di marker infiammatori<sup>60-61, 65,76,81</sup>.

Le comorbidità, incluse le patologie cardio- e cerebrovascolari, e l'abuso di sostanze, possono contribuire alla genesi o esacerbare il deficit cognitivo in corso di infezione HIV. Inoltre, poiché l'invecchiamento è un fattore di rischio noto per deterioramento cognitivo, esso potrebbe sortire un effetto sinergico con l'infezione da HIV nel determinismo degli HAND<sup>82</sup>.

**Caratteristiche cliniche.** In effetti, anche lo spettro dei deficit neuropsicologici osservabili in corso di infezione da HIV si è modificato dopo l'introduzione della cART: infatti, se 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 soprattutto da difficoltà di apprendimento verbale e da deficit delle funzioni esecutive. Tale cambiamento suggerisce un'evoluzione verso fenomeni di tipo neurodegenerativo e d'invecchiamento<sup>83,84</sup>.

**Diagnosi: Imaging.** La diagnostica per immagini ha permesso di identificare anomalie strutturali, metaboliche e funzionali in persone a rischio o affette da HAND<sup>85,86</sup>. Attraverso metodiche di Risonanza Magnetica (RM) volumetrica sono state osservate, in particolare, atrofia e riduzione di volume in aree di grigia e di sostanza bianca di soggetti HIV-infetti le cui dimensioni correlavano con l'entità del deficit cognitivo<sup>87</sup>.

Un'altra metodica in uso crescente è la spettroscopia in RM, la quale ha dimostrato alterazioni di natura infiammatoria e di danno neuronale in HIV-infetti con deficit cognitivo<sup>88-89</sup>.

Le immagini di RM funzionale possono mettere in evidenza attivazioni anomale di alcuni circuiti cerebrali (es. network fronto-striatale) associate a riduzione delle capacità cognitive<sup>90</sup>. L'Imaging con tensore di diffusione (DTI) l'anisotropia metrica frazionale (FA) e la diffusività media (MD) sono state ampiamente utilizzate nella ricerca in campo di neuro-HIV per valutare l'integrità della sostanza bianca cerebrale<sup>86</sup>. FA ed MD forniscono infatti informazioni fra loro complementari, essendo la FA maggiormente indicativa rispetto all'integrità assonale della sostanza bianca<sup>91</sup>, mentre la MD risulta più sensibile nei confronti della sua densità microstrutturale e pertanto in termini di perdita cellulare e assonale secondaria alla neuroinfiammazione<sup>92,93</sup>. Tipicamente, una riduzione della FA ed un incremento della MD indicano una compromessa integrità della sostanza bianca<sup>94</sup>. Le analisi in DTI di cervelli intoto hanno mostrato questo tipo di cambiamenti in soggetti HIV-positivi rispetto ai controlli sieronegativi; tali deficit erano associati a maggiore compromissione neurologica<sup>95-98</sup>. Più specificatamente l'infezione da HIV sembrerebbe correlata a riduzione della FA lungo i tratti di sostanza bianca di proiezione, associazione e commissurali<sup>97-99</sup>. Un aumento della MD è stato rilevato, invece, lungo le fibre della capsula interna ed esterna e tra i fasci del cingolo superiore<sup>100</sup>. Questi studi sembrano evidenziare che in corso di infezione da HIV i danni della sostanza bianca siano diffusi, siano associati a prognosi peggiore e correlati strettamente con le manifestazioni neurocognitive a indicare, pertanto, un possibile marker biologico di progressione del danno neurologico HIV-relato<sup>101</sup>.

**Diagnosi: Esame del liquor.** La valutazione del liquido cerebrospinale può evidenziare, in un soggetto HIV-infetto con HAND, un aumento dei marker di danno neuronale e di attivazione macrofagica, come neopterin e catene leggere di neurofilamenti<sup>102</sup>.

**Diagnosi: Neuropsicologia.** Nella pratica clinica, è la valutazione neuropsicologica ad essere centrale nella diagnosi di HAND, attraverso

l'utilizzo di batterie neuropsicologiche che siano in grado di valutare differenti domini cognitivi<sup>102-105</sup>.

Poiché le lesioni neuropatologiche HIV-associate sono più spesso evidenti a carico dei gangli della base, della neocorteccia frontale, dell'ippocampo e della sostanza bianca<sup>106</sup>, i deficit cognitivi corrispondenti sono più comunemente osservati in aree quali il controllo motorio, la processazione delle informazioni e la memoria episodica<sup>107</sup>. È comune osservare deficit in compiti di fluenza verbale<sup>108</sup>, e, se in passato si riteneva che i soggetti HIV-infetti avessero maggiori difficoltà in compiti di fluenza verbale fonemica (storicamente correlato alle funzioni esecutive del sistema frontale) rispetto a quella categoriale (più strettamente legata alla memoria semantica ed ai lobi temporali mediali)<sup>109</sup>, una recente metanalisi di Judicello e coll.<sup>110</sup> ha mostrato che, relativamente agli studi analizzati, non vi era differenza statisticamente significativa fra i risultati ai test, suggerendo che il deficit di reperimento dei termini appariva della medesima entità tra fluenza fonemica e categoriale. Un altro studio di Woods e coll. ha osservato un maggior deficit nella generazione di verbi piuttosto che di nomi comuni, in accordo con il preminente interessamento fronto-striatale in corso di infezione da HIV<sup>111</sup>.

Le linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 raccomandano, per la valutazione neurocognitiva, la somministrazione di una batteria di test neuropsicologici che comprenda le seguenti aree: fluenza verbale, funzioni esecutive, velocità di elaborazione delle informazioni, attenzione/working memory, apprendimento verbale e visivo, memoria verbale e visiva e abilità motorie<sup>112</sup>. Per verificare il grado di interferenza con la vita quotidiana, e differenziare così gli ANI dai MND, viene suggerito di utilizzare la valutazione IADL (Instrumental Activities of Daily Living)<sup>113</sup>.

Tuttavia, una batteria neuropsicologica estesa, per quanto utile nell'evidenziare la presenza di un deterioramento cognitivo, risulta difficile da applicare in tutti i setting clinici, a causa del tempo richiesto e delle risorse necessarie, poiché necessita di personale formato dal punto di vista neurologico e neuropsicologico ed è inoltre influenzato dalle differenze in termini di scolarità, cultura e linguaggio tra le varie popolazioni, di cui non sempre esistono dati normativi<sup>114</sup>

Sono state pertanto ideate batterie abbreviate che si focalizzano sui domini più frequentemente compromessi<sup>114,115</sup>. Esistono strumenti di screening del deterioramento cognitivo, 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>116,117</sup>. Il MMSE, strumento di ampia diffusione, familiare e di rapida somministrazione, non è raccomandato per la diagnosi di HAND, poiché, in questo caso, è gravato da scarsa sensibilità e specificità<sup>118</sup>. Anche il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ha mostrato risultati contrastanti in termini di capacità di screening dei deficit cognitivi HIV-associati<sup>119-123</sup>. In particolare, ciò che desta maggiori discussioni è la capacità di questi strumenti di individuare le forme più lievi di HAND<sup>115,124</sup>.

**Trattamento.** Mentre gli interventi sullo stile di vita, come l'esercizio fisico e l'appropriata igiene del sonno, possono migliorare le funzioni cognitive nei soggetti HIV-infetti, non sono attualmente disponibili strategie preventive o terapeutiche per le forme lievi di HAND<sup>125</sup>. La precoce introduzione della cART potrebbe ridurre il rischio di deficit cognitivo in corso di infezione da HIV attraverso la minimizzazione dei danni diretti e indiretti che il virus può arrecare a livello del SNC, sebbene i dati limitati a disposizione a favore di questa ipotesi abbiano recato risultati conflittuali<sup>126</sup>. Tuttavia, in una piccola coorte di pazienti con infezione acuta da HIV in Thailandia, la precoce introduzione della cART non era stata in grado, alla rivalutazione a sei mesi, di revertire le anomalie individuate ai test neuropsicologici basali<sup>127</sup>. In un sottostudio dello studio Strategic Timing of ART (START), nei soggetti HIV-infetti cART-naïve con conta dei CD4 >500 cellule/ $\mu$ l che erano stati randomizzati a cART immediata versus cART differita, non vi erano state, tra i due gruppi, differenze statisticamente significative in termini di benefici sulle performance cognitive<sup>128</sup>.

Un aspetto controverso del trattamento degli HAND e nelle altre manifestazioni neurologiche in corso di infezione da HIV è quello dell'ottimizzazione della capacità di penetrazione nel SNC da parte della cART. In generale, l'inizio precoce di uno dei potenti regimi cART attualmente

disponibili può essere efficace nel sopprimere la replicazione virale nel liquido cerebro-spinale mitigando i danni a carico nel SNC. L'abilità della cART di penetrare nel SNC, tuttavia, differisce tra i vari farmaci a disposizione. Ma, mentre una migliore distribuzione dei farmaci nel SNC è associata a minori concentrazioni di HIV RNA e maggiore probabilità di soppressione virale, una domanda che rimane senza risposta è quanto questo si traduca in un miglioramento delle performance cognitive. Un approccio comune per approfondire questo aspetto è attraverso l'utilizzo dell'efficacia di penetrazione della barriera emato-encefalica (CPE score)<sup>129</sup>. Esso consiste nell'attribuzione di un punteggio da 1 a 4 a ciascun componente farmacologico della cART (Figura V)<sup>130</sup>. Tale punteggio scaturisce dai dati di farmacocinetica (soprattutto la concentrazione del farmaco nel LCS) e di efficacia viro-soppressiva<sup>129-130</sup>. Mentre alcuni studi suggeriscono che elevate CPE score siano associate a migliori risultati ai test neuropsicologici<sup>131-133</sup>, altri non hanno mostrato benefici<sup>134</sup>.

## CNS Penetration-Effectiveness (CPE)

Drug Class	CPE Score			
	4	3	2	1
NRTIs	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Tenofovir Zalcitabine
NNRTIs	Nevirapine	Delavirdine Efavirenz	Etravirine	
Protease Inhibitors	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir Atazanavir/r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
Entry/Fusion Inhibitors		Maraviroc		Enfuvirtide
Integrase Inhibitors		Raltegravir		

/r = ritonavir boosted

Figura V – CPE (CNS Penetration Effectiveness) Score (modif. da Letendre S. Top Antivir Med 2011;19:137-42)

## SCOPO DELLO STUDIO

Attualmente non sono disponibili strumenti validati per lo screening precoce degli HAND, in particolare per le forme più lievi. Pertanto, l'obiettivo primario di questo studio è stato quello di individuare un valido strumento di screening neuropsicologico, adeguatamente sensibile e specifico, di facile e rapida somministrazione, per evidenziare precocemente i soggetti HIV-infetti con disturbi neurocognitivi e di verificarne l'andamento nel tempo.

Secondariamente, si è voluto valutare se le variazioni dei regimi cART, anche in funzione del CPE score, siano in grado di influenzare le performance neurocognitive dei soggetti HIV-infetti.

# MATERIALI E METODI

## SOGGETTI ARRUOLATI

Nel presente studio sono stati arruolati 188 soggetti HIV-infetti, in cART, con età media di  $47,7 \pm 8,3$  anni (range 24,8-73,8) di cui 132 (70,2%) maschi e 56 (28,8%) femmine, afferenti al Servizio di Immunologia Clinica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari.

Le caratteristiche della popolazione studiata sono riportate in Tabella 1.

Tutti i partecipanti hanno preventivamente fornito un consenso informato per la partecipazione allo studio.

I criteri di esclusione sono stati i seguenti: gravi disturbi psichiatrici pregressi o in atto, disordini neurologici confondenti quali epilessia, ictus, traumi cranici con perdita di coscienza prolungata (oltre 30 minuti), sclerosi multipla, tumori cerebrali.

Per la diagnosi di HAND, si è fatto riferimento alla classificazione di Antinori e collaboratori<sup>63</sup>, in particolare: 1) ANI definito da performance cognitive al di sotto di almeno una deviazione standard (DS) dalla media della popolazione di riferimento di pari età in almeno due aree cognitive (attenzione-processazione dell'informazione, linguaggio, funzioni esecutive/astrazione, compiti percettivo-motori complessi, memoria, compreso apprendimento e rievocazione, compiti motori semplici o abilità percettive); il deficit cognitivo non deve interferire con le capacità funzionali quotidiane, non deve presentarsi nel contesto di un delirium e non deve essere secondario ad altre comorbidità<sup>63</sup>; 2) MND, definito come un deficit cognitive lieve-moderato, documentato da performance al di sotto di almeno una DS rispetto alla media della popolazione di riferimento su test relativi ad almeno due differenti aree cognitive ed è richiesto che vi sia una lieve ripercussione sulle attività quotidiane<sup>63</sup>; 3) Infine, per la diagnosi di HAD, deve osservarsi un deficit cognitivo da moderato a severo, evidenziato da performance al di sotto di almeno due DS dalla media della popolazione di riferimento in almeno due differenti aree cognitive, con difficoltà marcate nelle funzioni della vita quotidiana<sup>63</sup>.

## **DATI ANAGRAFICI ED ESAMI DI LABORATORIO**

Per tutti i soggetti arruolati nello studio sono stati acquisiti i dati relativi all'età, al genere, all'assetto viro-immunologico (nadir della conta CD4+ e viremia plasmatica più alta, espressa come numero di copie/mL) e attuale (conta dei CD4+, ratio CD4+/CD8+ e viremia plasmatica, in copie/mL), al tempo (in anni) intercorso dalla diagnosi di infezione da HIV e alla durata (in anni) dello schema cART in atto, nonché alla presenza di co-infezione con HCV. Inoltre, sono stati registrati i dati relativi ai parametri ematochimici di base, quali: emocromo, assetto lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi), funzionalità renale (creatininemia, azotemia), elettroliti (sodio, potassio, calcio, fosforo), funzionalità epatica (alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, bilirubina totale e diretta, gamma glutamil transferasi, fosfatasi alcalina, lattico deidrogenasi, colinesterasi) e glicemia.

### **cART**

I regimi cART contenevano Inibitori Nucleosidici o Nucleotidici della Trascrittasi Inversa (NRTIs/NtRTIs, principalmente emtricitabina/tenofovir o lamivudina/abacavir) più Inibitori delle Proteasi (PI) o Inibitori Non-Nucleosidici della Trascrittasi Inversa (NNTRIs).

Per la valutazione della penetranza all'interno della BEE della cART dei pazienti è stato utilizzato il CPE score, che assegna a ogni farmaco assunto un punteggio da 0 a 4, dove 4 rappresenta il massimo della penetranza. I punteggi dei singoli component della cART del paziente vengono sommati per ottenere il punteggio CPE totale. Un punteggio più alto indica una maggiore penetrazione nel SNC, attraverso la barriera emato-encefalica<sup>129,130</sup>.

## **VALUTAZIONE COGNITIVO-AFFETTIVA**

Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a valutazione cognitivo-affettiva 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>135</sup>, il Clock Drawing Test (CDT)<sup>136</sup>, la Geriatric Depression Scale

(GDS)<sup>137</sup> e la Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)<sup>138</sup>.

**MMSE.** Metodica di primo livello utilizzata per la valutazione dei disturbi neuro-cognitivi<sup>135</sup>. Consta di diverse domande, per un punteggio massimo totale di 30 punti, raggruppate in diversi item, appartenenti ad uno specifico dominio cognitivo o funzione: orientamento nel tempo (5 punti massimo); orientamento nello spazio (5 punti massimo); memoria immediata (3 punti massimo); attenzione e calcolo (5 punti massimo); memoria differita (3 punti massimo); linguaggio (8 punti massimo); prassia visuo-costruttiva (1 punto)<sup>135</sup>. Il punteggio grezzo, ottenuto dalla somma delle risposte esatte, deve essere corretto per età e scolarità. Il valore soglia è 24, al di sotto del quale si delinea un deficit cognitivo di severità crescente al diminuire del punteggio (18-23, disturbo cognitivo lieve, 0-17 disturbo severo)<sup>139</sup>.

**CDT.** Strumento di screening per la diagnosi di demenza. Nonostante le variazioni nella modalità di somministrazione e dei sistemi di attribuzione del punteggio, il test si basa sostanzialmente sulla raffigurazione del quadrante di un orologio, da realizzarsi su un cerchio pre-disegnato oppure no, aggiungendo tutti i numeri e impostando, con le lancette, un orario specifico. Per il corretto svolgimento del compito, sono necessarie differenti abilità cognitive, fra cui la comprensione uditiva, attenzione, controllo esecutivo e capacità astrattiva, conoscenza numerica. Un punteggio totale di 9 punti indica l'assenza di deficit cognitivo, mentre esso è probabile per punteggi al di sotto di 7<sup>136</sup>.

**GDS.** Questionario impiegato per la valutazione del tono dell'umore nella popolazione geriatrica. È disponibile una versione abbreviata, impiegata nel presente studio, che consta di 15 domande a risposta dicotomica, inerenti i sintomi cognitivi, la motivazione, l'orientamento al passato e al futuro, l'immagine di sé, la perdita, l'agitazione, i tratti ossessivi e l'umore. Il valore soglia è 5, al di sopra del quale si evidenzia una depressione del tono dell'umore di severità<sup>137</sup>.

**RBANS.** Batteria di screening neuropsicologico di facile utilizzo e rapida somministrazione (circa 30-40 minuti), di cui esistono, nella versione italiana, due forme parallele di eguale difficoltà, utili a permettere il monitoraggio

longitudinale, riducendone l'effetto apprendimento<sup>138</sup>. È composta da 12 subtest suddivisi in cinque aree cognitive: un compito di apprendimento di una lista di parole non correlate semanticamente e l'apprendimento di una breve storia compongono l'Indice Memoria Immediata; la copia di figura e l'orientamento di linee forniscono l'Indice Visuo-spaziale/costruttivo; la denominazione di figure e la fluenza semantica compongono l'Indice Linguaggio; l'Indice Attenzione è dato dai test Digit span e Digit symbol; infine, quattro subtest vanno a comporre l'Indice Memoria differita, nello specifico: rievocazione lista di parole, prova di riconoscimento lista di parole, rievocazione della breve storia e rievocazione della figura<sup>138</sup>. Tutti i punteggi indice, ottenuti dalla correzione per età dei punteggi grezzi registrati nei singoli subtest, vengono sommati per ottenere un punteggio indice totale (TIS)<sup>140</sup>. Il punteggio Indice di 100 rappresenta la media della popolazione di riferimento, con una deviazione standard (DS) di  $\pm 15$ <sup>140</sup>. I dati normativi, utilizzati per calcolare i punteggi Indice e il TIS, provengono da un campione Italiano di 356 adulti sani il cui range di età va dai 20 ai 79 anni<sup>140</sup>. Le tabelle dei dati normative pubblicati sono state utilizzate per il confronto con i soggetti di pari età arruolati nel presente studio<sup>140</sup>.

## **VALUTAZIONE FUNZIONALE**

**Instrumental Activities of Daily Living (IADL).** Utilizzate per valutare la capacità di svolgere compiti quali l'uso del telefono, fare la spesa, cucinare, il governo della casa, l'utilizzo della lavatrice, la capacità di spostarsi fuori casa, assumere i farmaci e amministrare il denaro autonomamente. Un punteggio di 8 indica totale autonomia e quello di 0, al contrario, totale dipendenza<sup>141</sup>.

## **ANALISI STATISTICA**

I risultati sono espressi in medie $\pm$ DS; il confronto tra le variabili parametriche è stato effettuato utilizzando il test t di Student, quello fra le variabili non parametriche con il test Chi-quadrato ( $\chi^2$ ). Al fine di poter applicare la regressione logistica, le variabili sono state convertite in dicotomiche (o oppure

1), assegnando il valore di 1 alle seguenti: età  $\geq 55$  anni; genere femminile, scolarizzazione  $> 8$  anni; anni dalla diagnosi di infezione da HIV  $> 15$  anni; nadir  $CD4+ \geq 350$  cell// $\mu$ L;  $CD4+$  attuali  $\geq 500$  cell// $\mu$ L; viremia HIV-RNA  $\geq 37$  copie/mL; co-infezione HCV; regime cART basato su NNRTIs; regime cART basato su PIs; co-somministrazione degli NRTIs abacavir/lamivudina; co-somministrazione degli NRTIs emtricitabina/tenofovir; MMSE  $> 28$ ; CDT  $> 8$ ; GDS  $> 5$ ; IADL  $> 7$ ; RBANS Total Index Score (RBANS TIS)  $\geq 85$ . È stata quindi effettuata la regressione logistica considerando il RBANS TIS come variabile dipendente, attraverso la procedura stepwise, che elimina per prime le associazioni meno significative e successivamente le variabili indipendenti non significative. I risultati sono riportati indicando l'Odds Ratio (OR) con gli intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Il software utilizzato per l'analisi statistica dei dati è MedCalc (Version 15.1, Ostend, Belgium). Sono stati considerati significativi i risultati con  $P < 0,05$ .

## RISULTATI

Lo studio, svoltosi in due tempi, ha coinvolto, al tempo zero (To), 188 pazienti, di cui 132 (70,2%) maschi e 56 (29,8%) femmine. Le caratteristiche dei soggetti arruolati al To sono illustrate nella Tabella 1. Esse includono: età, genere, scolarità, anni dalla diagnosi di infezione da HIV, anni di assunzione del medesimo schema di trattamento, il nadir della conta dei  $CD4+$ , la conta dei  $CD4+$  e la viremia al momento della valutazione, la viremia più alta registrata, la presenza di co-infezione da HCV, i punteggi ottenuti alle scale di valutazione cognitivo-affettiva (MMSE, CDT, GDS, RBANS) e funzionale (IADL). L'età media dei pazienti era di  $47,7 \pm 8,3$  anni (range 24,8-73,8 anni), la scolarità media di  $10,9 \pm 3,9$  anni; il tempo medio dalla diagnosi dell'infezione da HIV era di  $16,4 \pm 9,0$  anni. I soggetti coinvolti erano in trattamento, mediamente, da  $14,1 \pm 7,4$  anni e, nello specifico, assumevano il medesimo schema cART in media da  $3,0 \pm 1,8$  anni.

Il punteggio medio del MMSE era di  $29,3 \pm 1,2$ , e quello del CDT di  $8,5 \pm 1,2$ , entrambi indicativi di normali capacità cognitive (Tabella 1). Il RBANS TIS, tuttavia, era, in media, di  $84,0 \pm 14$  (Tabella 1), e, in particolare, 111 (59%) soggetti hanno mostrato un RBANS TIS  $< 85$ , di cui 98 (52,1%) avevano un

RBANS TIS tra 70 e 84 (una DS al di sotto della media corretta demograficamente) con il coinvolgimento di almeno due aree cognitive in 71 (72,4%) di questi (Tabella 2), pertanto indicativi di probabile ANI o MND. I restanti 13 (7%) soggetti avevano un RBANS TIS <70 (2 DS al di sotto della media corretta demograficamente), pertanto indicativo di una probabile HAD (Tabella 2),

I domini maggiormente coinvolti erano quello della memoria immediata (punteggio indice medio di  $82,1 \pm 14,3$ ), l'attenzione (in media  $84,9 \pm 17,3$ ) e la memoria differita (indice medio:  $87,4 \pm 17,7$ ), mentre apparivano relativamente più conservati i domini delle abilità visuospatiali-costruttive (media  $99 \pm 16,3$ ) e del linguaggio (media di  $90,4 \pm 10,6$ ). (Tabella 1).

Settantasette (41%) dei 188 soggetti arruolati, avevano invece un RBANS TIS  $\geq 85$ , indicativo di normali capacità cognitive; tuttavia, 8 (10,4%) di questi mostravano un lieve deficit in due aree cognitive (Tabella 2).

Alla valutazione funzionale, il punteggio medio ottenuto alle IADL era di  $7,7 \pm 0,9$  (Tabella 1); nello specifico, 26 pazienti avevano totalizzato un punteggio <8 (Tabella 2) ma, sebbene 16 di questi avessero punteggi indicativi di dipendenza, erano in realtà autonomi poiché talune attività non erano mai state svolte (cucinare, usare la lavatrice, fare le pulizie domestiche).

Nella Tabella 3 è mostrato il numero di soggetti HIV-infetti con punteggi indice, relativi a ciascuna area cognitiva, al di sotto di 85: nei tre gruppi considerati (rispettivamente con RBANS TIS  $\geq 85$ , 70-84 e <70) le aree cognitive maggiormente compromesse erano la memoria immediata e differita e l'attenzione. In seguito, abbiamo diviso la popolazione in due gruppi: gli HIV-infetti con RBANS TIS pari o superiore a 85 e quelli con indice inferiore a 85, così da differenziare i soggetti con performance cognitive attorno alla media della popolazione normale da quelli al di sotto di almeno una DS dalla media della popolazione di riferimento. Nel gruppo con RBANS TIS <85 sono stati osservati punteggi significativamente più bassi al MMSE ( $P=0,0008$ ), al CDT ( $P=0,0015$ ) e più alti alla GDS ( $P=0,02$ ) e si osservava, inoltre, un tasso di scolarità significativamente inferiore ( $P<0,0001$ ) rispetto al gruppo con RBANS TIS  $\geq 85$ . Al confronto dei due gruppi rispetto alle altre variabili connesse con l'assetto viro-immunologico (anni trascorsi dalla diagnosi di infezione, la conta

dei CD<sub>4</sub><sup>+</sup> e la viremia rilevate al momento della valutazione) non vi era significatività, mentre il confronto rispetto al nadir della conta dei CD<sub>4</sub><sup>+</sup> si approssimava alla significatività (P=0.0575).

Dopo avere convertito le variabili in una versione binaria, è stata applicata la regressione logistica, considerando come variabile dipendente il RBANS TIS: nella fase stepwise, si è evidenziata una correlazione positiva significativa con l'assunzione di tenofovir/emtricitabina (P=0.027), con il CDT (P=0.0125) e con il livello di scolarizzazione (P=0.0054) (Tabella 4), mentre il genere, l'età, il nadir dei CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, la conta CD<sub>4</sub><sup>+</sup> e la viremia attuali, il tempo intercorso dalla diagnosi dell'infezione da HIV, la co-infezione HCV, l'assunzione dell'abacavir/lamivudina, degli NNRTI e degli PI, il MMSE e la GDS non risultavano incluse in questo modello matematico.

Dei 188 soggetti arruolati al T<sub>0</sub>, 74 (39,4%) sono stati sottoposti a rivalutazione neurocognitiva al T<sub>1</sub>, in media dopo 3,8±1,7 anni (Tabella 5). Dal confronto fra i punteggi della RBANS ottenuti al T<sub>0</sub> e quelli registratisi al T<sub>1</sub> (Tabella 6), non sono emerse differenze significative, fatta eccezione per il dominio del linguaggio (P=0,0046): in pratica, anche al follow-up le aree maggiormente compromesse apparivano la memoria immediata e differita e l'attenzione (Tabella 5), cui però si aggiungeva un lieve peggioramento del dominio del linguaggio. Tuttavia, dopo aver suddiviso il campione di HIV-infetti valutati sia al T<sub>0</sub> che al T<sub>1</sub> (n. 74), in due gruppi in base alle loro performance cognitive, ossia quelli con punteggio indice ≥85 da quelli con indice <85 nelle varie aree della RBANS, effettuato un confronto tra i gruppi (test  $\chi^2$ ) non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa (Tabella 7).

Si è infine operata una categorizzazione arbitraria nella variazione dei punteggi ai domini RBANS in T<sub>1</sub> rispetto al T<sub>0</sub>: nello specifico, è stata considerata "invariata" una modifica del punteggio tra 0 e 4 e, "migliorato" e "peggiolato", un cambiamento ≥ 5 e ≤5, rispettivamente, in tutti i domini della RBANS (Tabella 8). Le variazioni di punteggio sono state poi confrontate con la modifica o meno, durante l'intervallo trascorso tra T<sub>0</sub> e T<sub>1</sub>, dello schema cART, in termini di variazione della categoria farmaceutica (Tabella 9) e in questo caso non vi era nessuna relazione significativa tra la variazione del punteggio

RBANS e la modifica del farmaco. Allo stesso modo, non si è osservata alcuna relazione significativa tra le variazioni delle performance cognitive, valutate con l'RBANS, e la modifica della cART verso uno schema con minore capacità di penetrazione nel SNC (CPE score<6) (Tabella 10).

## DISCUSSIONE

Secondo la letteratura, circa la metà dei soggetti HIV-infetti, seppure trattati efficacemente con potenti regimi antiretrovirali, presenta un deficit neurocognitivo, per lo più rappresentato dalle forme lievi di HAND, ossia ANI ed MND<sup>60</sup>. La maggior parte di essi, infatti, non manifesta segni evidenti di deterioramento mentale<sup>60</sup>. È solo attraverso un'attenta e finalizzata valutazione clinica e neuropsicologica che le difficoltà possono essere disvelate. Tipicamente, esse coinvolgono la memoria di lavoro, la velocità di processazione delle informazioni, l'attenzione e il recupero mnesico<sup>143</sup>, determinando difficoltà nelle attività quotidiane più impegnative (ad esempio sul lavoro, nel multitasking, nella pianificazione, organizzazione, motivazione), che i pazienti spesso non riferiscono in maniera spontanea<sup>144</sup>. Tuttavia, forti evidenze scientifiche hanno dimostrato che anche gli HAND lievi possono impattare negativamente sull'aderenza farmacologica, sulla qualità della vita, sull'abilità lavorativa e sul rischio di mortalità<sup>145</sup>. Inoltre, possono costituire un rischio di evoluzione ad HAD e, comunque, concorrere allo sviluppo di difficoltà cognitive future, in particolare con l'avanzare dell'invecchiamento<sup>146</sup>. Inoltre, lo stato immuno-virologico non correla necessariamente con la presentazione clinica di tali lievi forme di HAND<sup>147</sup>. La loro precoce individuazione è pertanto imperativa e necessita, per la diagnosi, di ampie batterie neuropsicologiche. Tuttavia, detti strumenti sono dispendiosi in termini di tempo e richiedono del personale esperto per la loro somministrazione, rendendosi di fatto poco applicabili nella routine clinica<sup>148</sup>. Per tale ragione, appare importante dotarsi di strumenti di screening cognitivo, che siano validati, in particolare, per l'individuazione delle forme lievi di HAND<sup>115</sup>. Lo scopo del nostro studio è stato pertanto quello di valutare la validità della RBANS nella valutazione del funzionamento neuro-cognitivo tra i soggetti HIV-infetti. Questo strumento ha il beneficio di essere relativamente rapido da somministrare (circa 25 minuti), di possedere due forme alternative equivalenti

e oltre 25 traduzioni linguisticamente e culturalmente validate. Inoltre è portatile, poiché richiede solo un libretto di stimoli e un modulo per la registrazione dei risultati, e non richiede un'elevata scolarizzazione, incrementando perciò la sua utilità diagnostica e la generalizzabilità dei risultati. Attualmente è utilizzata in maniera ampia per scopi clinici diagnostici e di estrema utilità nella diagnosi della Demenza di Alzheimer (AD)<sup>149</sup>, essendo predittiva del declino funzionale nei soggetti con AD<sup>150</sup> e Mild Cognitive Impairment (MCI)<sup>151</sup>.

Nel nostro studio, il 59% degli HIV-infetti ha raggiunto un RBANS TIS <85: di questi il 7% di questi ha totalizzato un RBANS TIS <70 (ossia francamente deficitario, oltre due deviazioni standard al di sotto della media della popolazione di riferimento di pari età) indicativo di una possibile demenza HIV-associata, mentre per il restante 52.1% è stato registrato un indice totale compreso tra 70 ed 84, (al di sotto, quindi, di una deviazione standard dal punteggio indice medio della popolazione di riferimento di pari età), indicativo, quindi di possibile ANI o MND. Le aree cognitive per lo più deficitarie sono state la memoria immediata e differita e l'attenzione. Questi risultati, sovrapponibili ai dati riportati in letteratura riferiti ad ampie popolazioni valutate con batterie neuropsicologiche estese<sup>60,143</sup>, mostrano come la RBANS possa essere un valido strumento di screening per l'identificazione dei deficit cognitivi negli HIV-infetti. Inoltre, già in un nostro studio precedente, avevamo evidenziato che il deficit cognitivo HIV-associato, valutato con la RBANS, correlava con l'accumulo di lipidi neutri nei linfomonociti del sangue periferico<sup>152</sup>, che, come già dimostrato, è associato a danno neurocognitivo<sup>153-156</sup>.

Al follow-up, pur su un campione ridotto di pazienti, i risultati si sono mantenuti sovrapponibili a quelli ottenuti al tempo zero, sebbene si sia evidenziata una progressione dei domini coinvolti con il peggioramento dei risultati nel dominio del linguaggio (P = 0,0046). Nella batteria, infatti, è compreso un test di fluenza verbale su base categoriale, che, rispetto al compito di denominazione di figure, è quello in cui si sono registrati i risultati peggiori alla rivalutazione. In accordo con la letteratura, il reperimento delle parole appare essere un'abilità interessata tout-cour dal danno HIV-associato, a prescindere dal criterio utilizzato per il compito (fluente fonemica vs semantica)<sup>110</sup>. Inoltre, in un nostro precedente studio, avevamo sottolineato il fatto, che, considerando le diverse fasce d'età dei soggetti HIV-infetti valutati

con l'RBANS, si notava un aumento età-correlato del numero dei domini deficitari, quasi a significare un contributo dell'invecchiamento alla progressione del danno<sup>157</sup>.

Considerando gli aspetti dell'impairment funzionale, l'elevato numero di HIV-infetti con RBANS TIS deficitario rispetto al basso numero di soggetti con IADL<8 (26 soggetti, pari al 13.8%, di cui 16, 8.51%, da considerarsi autonomi, non avendo mai svolto le attività domestiche valutate all'interno del questionario IADL), andrebbe messo in relazione, da un lato, con l'elevata capacità predittiva dell'RBANS, in quanto sensibile nell'evidenziare l'ANI prima che si manifesti un deficit funzionale; d'altro canto, tuttavia, vanno sottolineate le criticità dello stesso questionario IADL, verosimilmente non in grado di mettere in luce quelle minime ripercussioni sulle autonomie quotidiane, che, come evidenziato dalla letteratura, coinvolgono maggiormente attività di multitasking, pianificazione, motivazione, reclutate in lavori complessi o nell'utilizzo, per esempio, di strumentazione elettronica o digitale moderna quali PC, tablet, smartphone o elettrodomestici di ultima generazione<sup>144</sup>. In tal senso, appare opportuno adottare, in studi futuri, scale di valutazione di tipo avanzato (Advanced Activities of Daily Living, a-ADL)<sup>158</sup>.

Al fine di verificare la possibile interferenza di alcune variabili (quali il genere, l'età, la scolarità, la durata dell'infezione, il nadir della conta dei CD4+, la conta dei CD4+ e la viremia attuali, la co-infezione da HCV, la terapia antiretrovirale in atto ed i risultati al MMSE, CDT, GDS e IADL) è stata applicata una regressione logistica, considerando il TIS della RBANS quale variabile dipendente, che nella fase stepwise ha mostrato una correlazione positiva con il livello di scolarizzazione (OR: 2.5833, P=0,0054), con il CDT (OR: 3.8492, P=0.0125), e con l'assunzione di emtricitabina/tenofovir (OR: 2.322, P=0,027). In particolare, l'influenza della scolarità sui punteggi della RBANS, potrebbe essere un limite dello strumento, il quale, nel suo adattamento italiano, non dispone di una correzione per questa variabile, poiché nello studio di validazione la scolarità non risultava influenzare significativamente i risultati sperimentali. Sarebbe pertanto opportuno uno studio di validazione dell'RBANS disegnato specificatamente per questa popolazione. La correlazione dell'RBANS con il CDT conferma che entrambi i test sono utili nell'intercettare alcune difficoltà cognitive (per l'esecuzione del test dell'orologio sono necessarie differenti abilità cognitive, fra cui comprensione

uditiva, attenzione, controllo esecutivo, capacità astrattiva, e conoscenza numerica)<sup>136</sup>. Tuttavia, il CDT non può essere utilizzato da solo per lo screening degli HAND, perché non dispone di item che valutino le abilità mnesiche e, inoltre, fornisce soltanto un risultato numerico comprensivo, non essendo in grado di valutare singolarmente le singole funzioni reclutate nello svolgimento del compito. Come si evince anche dal nostro studio, il MMSE si conferma un test scarsamente sensibile nell'evidenziare precocemente le forme lievi di HAND, come già mostrato in precedenza in letteratura<sup>118</sup>.

Rispetto all'associazione con l'assunzione di emtricitabine/tenofovir, per poter valutare se vi sia realmente un effetto protettivo di questa associazione sulle abilità cognitive, sono necessari ulteriori studi specificatamente disegnati e con un campione decisamente più ampio. La bassa numerosità del campione, allo stesso modo, non permette di trarre delle conclusioni definitive neppure per quanto riguarda la relazione tra la variazione delle performance e la modificazione del regime cART con altro schema terapeutico a differente grado di penetrazione dei farmaci nel SNC, quantificato attraverso il CPE score. Inoltre, seppure diversi studi abbiano evidenziato che regimi terapeutici con più elevati CPE score fossero associati a una maggiore riduzione della carica virale nel liquor cerebro-spinale (LCS)<sup>129,159,160</sup>, risulta meno chiaro quanto questo possa tradursi in un miglioramento a livello neuro-cognitivo<sup>133, 160-165</sup>.

Occorre considerare poi, in ultima analisi, il fatto che farmaci quali efavirenz, hanno dimostrato di avere, parallelamente alla migliore penetrabilità nel SNC, anche ben documentati effetti neurotossici<sup>77,78</sup>.

## CONCLUSIONI

La popolazione HIV-infetta, attualmente, mostra sempre più le caratteristiche di una popolazione pre-geriatrica, con un invecchiamento "accentuato" o "accelerato" caratterizzata dalla precoce osservazione di patologie croniche, non AIDS-correlate, ma fortemente associate all'infiammazione cronica e influenzate dalla terapia e dai fattori di rischio concomitanti. I disturbi neuro-cognitivi HIV-associati (HAND), rappresentano una problematica di frequente osservazione, la cui evoluzione nel tempo, anche in associazione con i

fenomeni della senescenza cerebrale, appare ancora da osservare e valutare. Per tale motivo, è necessario dotarsi di strumenti che siano in grado di individuare precocemente gli HAND e monitorarne la loro evoluzione nel tempo, anche in funzione delle modifiche terapeutiche. Dal nostro studio emerge che la RBANS possa essere uno strumento utile, di facile impiego e ripetibile. È pur necessario, a tale proposito, espandere il campione di studio, sia alla valutazione che nel follow up.

## BIBLIOGRAFIA

1. UNAIDS: Global AIDS Update 2019
2. World Health Organisation (WHO), Novembre 2015
3. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008;372:293–9
4. CDC. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data: United States and 6 dependent areas—2013. *HIV Surveillance Supplemental Report* 2015; 20.
5. Centers for Disease Control and Prevention. HIV among people aged 50 and older. 2018. <https://www-cdc.gov/hiv/group/age/olderamericans/index.html>.
6. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(7):810-8.
7. Zwahlen M, Harris R, May M, et al. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries. *Int J Epidemiol* 2009;38:1624–33
8. Guaraldi G, Prakash M, Moecklinghoff C, Stellbrink HJ. Morbidity in older HIV-infected patients: impact of long-term antiretroviral use. *AIDS Rev* 2014; 16:75-89.
9. 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;53:1120–1126. doi:10.1093/cid/cir627
10. Jacqueline Capeau: Premature Aging and Premature Age-Related Comorbidities in HIV-Infected Patients: Facts and Hypotheses *Clinical Infectious Diseases* 2011;53(11):1127–9
11. Erlandson K. M. et al HIV and Aging. Reconsidering the approach to management of comorbidities. *Infection Disease Clinics of North America*. 2019; 33(3);769-786)
12. Guaraldi G, Silva AR, Stentarelli C. Multimorbidity and functional status assessment. *Curr Opin HIV AIDS* 2014; 9:386-397.

13. Bhasin, S., Singh, A. B., & Javanbakht, M. (2001). Neuroendocrine abnormalities associated with HIV infection. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30(3), 749-764.
14. Carroll, A., & Brew, B. (2017). HIV-associated neurocognitive disorders: recent advances in pathogenesis, biomarkers, and treatment. *F1000 Research*, 6, 312. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10651.1>.
15. Gougeon, M. L. (2003). Apoptosis as an HIV strategy to escape immune attack. *Nat Rev Immunol*, 3(5), 392-404.
16. Jaruga, P., Jaruga, B., Olczak, A., Halota, W., & Olinski, R. (1999). Oxidative DNA base damage in lymphocytes of HIV-infected drug users. *Free Radic Res*, 31(3), 197-200.
17. Amy C. Justice. HIV and Aging: Time for a New Paradigm. *Curr HIV/AIDS Rep* (2010) 7:69–76. DOI 10.1007/s11904-010-0041-9
18. Miró, O., Pedrol, E., Cebrián, M., Masanés, F., Casademont, J., Mallolas, J., & Grau, J. M. (1997). Skeletal muscle studies in patients with HIV-related wasting syndrome. *J Neurol Sci*, 150(2), 153-159.
19. Pawelec, G., Barnett, Y., Forsey, R., Frasca, D., Globerson, A., McLeod, J., ... Solana, R. (2002). T cells and aging, January 2002 update. *Front Biosci*, 7, d1056-1183.
20. Nasi, M., De Biasi, S., Gibellini, L., Bianchini, E., Pecorini, S., Bacca, V., ... Cossarizza, A. (2017). Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clin Exp Immunol*, 187(1), 44-52.
21. Deeks SG. Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. *Top HIV Med* 2009; 17:118–23
22. Sophia Pathai, Hendren Bajillan, Alan L. Landay and Kevin P. High: Is HIV a Model of Accelerated or Accentuated Aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jul;69(7):833-42. doi: 10.1093/gerona/glt168
23. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, et al.; Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:1279–1286.
24. Tom J. Levett, Fiona V. Cresswell, Muzaffar A. Malik, Martin Fisher and Juliet Wright: Systematic Review of Prevalence and Predictors of Frailty in Individuals with Human Immunodeficiency Virus. *JAGS* 2016; 64:1006–1014. doi: 10.1111/jgs.14101
25. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM et al. Risk factors for falls in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:484–489.

26. Oursler KK, Goulet JL, Crystal S et al. Association of age and comorbidity with physical function in HIV-infected and uninfected patients: Results from the Veterans Aging Cohort Study. *AIDS Patient Care STDS* 2011;25:13–20
27. Frailty Consensus: A Call to Action *J Am Med Dir Assoc.* 2013 June ; 14(6): 392–397. doi:10.1016/j.jamda.2013.03.022.
28. Fried L, Walston JD, Ferrucci L. Frailty. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, et al., eds. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th Ed. New York: Mc Graw Hill 2009, p. 631-45
29. Shah K, Hilton TN, Myers L, Pinto jF, Luque AE, Hall Wj. A new frailty syndrome: central obesity and frailty in older adults with the human immunodeficiency virus. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:545–549. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03819.x
30. Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston j. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1268–1271
31. Guaraldi G, Brothers TD, Zona S, Stentarelli C, Carli F, Malagoli A, Santoro A, Menozzi M, Mussi C, Mussini C, Kirkland S, Falutz J, Rockwood K. A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity *AIDS.* 2015 Aug 24;29(13):1633-41. doi: 10.1097/QAD.0000000000000753
32. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: The AGEHIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2014;59:1787–1797.
33. Justice AC, Braithwaite RS. Lessons learned from the first wave of aging with HIV. *AIDS:* 2012;26:S11–S18.
34. Negin J, Martiniuk A, Cumming RG, Naidoo N, Phaswana-Mafuya N, Madurai L, et al. Prevalence of HIV and chronic comorbidities among older adults. *AIDS* 2012;26:S55–S63.
35. Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutr Rev* 2007; 65:S173-176.
36. Minciuolo PL, Catalano A, Mandraffino G, et al. Inflammaging and AntiInflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2016; 64:111-126.

37. Steven G. Deeks, Russell Tracy and Daniel C. Douek Systemic Effects of Inflammation on Health during Chronic HIV Infection. *Immunity* 39, October 17, 2013 doi.org/10.1016/j.immuni.2013.10.001
38. Stacey, A.R., Norris, P.J., Qin, L., Haygreen, E.A., Taylor, E., Heitman, J., Lebedeva, M., DeCamp, A., Li, D., Grove, D., et al. (2009). Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J. Virol.* 83, 3719–3733
39. Neuhaus J, Jacobs DR, Baker JV Jr, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2010; 201:1788–1795.
40. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J. Pathol.* 2008; 214:231–241 Sandler NG, Wand H, Roque A, et al.
41. Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55:316–22.
42. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008; 5:e203.
43. Naeger DM, Martin JN, Sinclair E, et al. Cytomegalovirus-specific T cells persist at very high levels during long-term antiretroviral treatment of HIV disease. *PLoS One.* 2010; 5:e8886.
44. Schacker TW, Nguyen PL, Beilman GJ, et al. Collagen deposition in HIV-1 infected lymphatic tissues and T cell homeostasis. *J. Clin. Invest.* 2002; 110:1133–1139.
45. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med.* 2004; 200:749–759.
46. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat. Med.* 2006; 12:1365–1371.
47. Ipp H, Zemlin A. The paradox of the immune response in HIV infection: when inflammation becomes harmful. *Clin Chim Acta.* 2013; 416:96–99. doi:10.1016/j.cca.2012.11.025

48. Jones DP1. Redox theory of aging. *Redox Biol.* 2015 Aug;5:71-9. doi: 10.1016/j.redox.2015.03.004
49. Bechan Sharma. Oxidative Stress in HIV Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *Current HIV Research*, 2014, 12, 13-2
50. 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.
51. Smith RL, de Boer R, Brul S, Budovskaya Y, van Spek H (2012) Premature and accelerated aging: HIV or HAART? *Front Genet* 3: 328 PubMed: 23372574
52. Triant VA, Lee H, Hadigan C, et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with HIV disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007
53. Hauser, K.F., Knapp, P.E., 2014. Interactions of HIV and drugs of abuse: the importance of glia, neural progenitors, and host genetic factors. *Int. Rev. Neurobiol.* 118, 231–313. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-801284-0.00009-9>
54. Pirrone V, Libon DJ, Sell C, et al. Impact of age on markers of HIV-1 disease. *Future Virol* 2013;8:81-101.
55. Lagathu C, Eustace B, Prot M, et al. Some HIV antiretrovirals increase oxidative stress and alter chemokine, cytokine or adiponectin production in human adipocytes and macrophages. *Antivir Ther* 2007; 12:489–500.
56. Lefevre C, Auclair M, Boccara F, et al. Premature senescence of vascular cells is induced by HIV protease inhibitors: implication of prelamin A and reversion by statin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:2611–20.
57. Samaras K, Gan SK, Peake PW, Carr A, Campbell LV. Proinflammatory markers, insulin sensitivity, and cardiometabolic risk factors in treated HIV infection. *Obesity* 2009; 17:53–9
58. Hester EK (2012) HIV Medications: An Update and Review of Metabolic Complications. *Nutr Clin Pract* 27: 51-64. [10.1177/0884533611431985](https://doi.org/10.1177/0884533611431985)
59. 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
60. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr., Woods SP, Ake C, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010;75: 2087-2096.

61. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, 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.
62. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010;24:1243-1250.
63. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69:1789-99
64. Garvey LJ, Pavese N, Politis M, Ramlackhansingh A, Brooks DJ, Taylor-Robinson SD, et al. Increased microglia activation in neurologically asymptomatic HIV-infected patients receiving effective ART. *AIDS*. 2014;28(1):67-72.
65. Tate DF, Conley J, Paul RH, Coop K, Zhang S, Zhou W, et al. Quantitative diffusion tensor imaging tractography metrics are associated with cognitive performance among HIV-infected patients. *Brain Imaging Behav.* 2010;4(1):68-79. doi:10.1007/s11682-009-9086-z.
66. Nir TM, Jahanshad N, Busovaca E, Wendelken L, Nicolas K, Thompson PM, et al. Mapping white matter integrity in elderly people with HIV. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(3):975-92. doi:10.1002/hbm.22228.
67. Su T, Caan MW, Wit FW, Schouten J, Geurtsen GJ, Cole JH, et al. White matter structure alterations in HIV-1-infected men with sustained suppression of viraemia on treatment. *AIDS*. 2016;30(2):311-22. doi:10.1097/QAD.0000000000000945.
68. Burdo TH, Weiffenbach A, Woods SP, Letendre S, Ellis RJ, Williams KC. Elevated sCD163 in plasma but not cerebrospinal fluid is a marker of neurocognitive impairment in HIV infection. *AIDS*. 2013;27(9):1387-95. doi:10.1097/QAD.0b013e32836010bd
69. JessenKrutJ, MellbergT, PriceRW, HagbergL, FuchsD, Rosengren L, et al. Biomarker evidence of axonal injury in neuroasymptomatic HIV-1 patients. *PLoS One*. 2014;9(2):e88591. doi:10.1371/journal.pone.0088591
70. Burdo TH, Lackner A, Williams KC. Monocyte/macrophages and their role in HIV neuropathogenesis. *Immunol Rev.* 2013;254:102-13.
71. Spudich S, Gisslen M, Hagberg L, et al. Central nervous system immune activation characterizes primary human immunodeficiency virus 1

- infection even in participants with minimal cerebrospinal fluid viral burden. *J Infect Dis.* 2011;204:753–60.
72. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, et al. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis.* 2012;206:275–82.
  73. McArthur JC<sup>1</sup>, Steiner J, Sacktor N, Nath A: Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Ann Neurol.* 2010 Jun;67(6):699-714. doi: 10.1002/ana.22053.
  74. Ortega M<sup>1</sup>, Ances BM. Role of HIV in Amyloid Metabolism. *J Neuroimmune Pharmacol* 2014;9:483-91.
  75. Caniglia EC, Cain LE, Justice A, Tate J, Logan R, Sabin C, et al. Antiretroviral penetration into the CNS and incidence of AIDS defining neurologic conditions. *Neurology.* 2014;83:134–41
  76. Anthony IC, Ramage SN, Carnie FW, et al. Influence of HAART on HIV-related CNS disease and neuroinflammation. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64:529–36.
  77. 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.
  78. Brown LA, Jin J, Ferrell D, et al. Efavirenz promotes  $\beta$ -secretase expression and increased A $\beta$ <sub>1-40,42</sub> via oxidative stress and reduced microglial phagocytosis: implications for HIV associated neurocognitive disorders (HAND). *PLoS One* 2014;9.
  79. Ma Q, Vaida F, Wong J, Sanders CA, Kao YT, Croteau D, et al. Long-term efavirenz use is associated with worse neurocognitive functioning in HIV-infected patients. *J Neurovirol.* 2016;22:170–8
  80. Robertson KR, Su Z, Margolis DM, Krambrink A, Havlir DV, Evans S, et al. Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology.* 2010;74:1260–6
  81. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D et al. CD<sub>4</sub> nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2011;25:1747–51
  82. Chan P, Brew JB. 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

83. David J. Hardy & David E. Vance. The Neuropsychology of HIV/AIDS in Older Adults. *Neuropsychol Rev* (2009) 19:263–272. DOI 10.1007/s11065-009-9087-0
84. Nisha S. Bhatia, Felicia C. Chow. Neurologic Complications in Treated HIV-1 Infection. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2016) 16:62. DOI 10.1007/s11910-016-0666-1
85. Becker JT, Cuesta P, Fabrizio M, Sudre G, Vergis EN, Douaihy A, et al. Brain structural and functional recovery following initiation of combination antiretroviral therapy. *J Neurovirol.* 2012;18:423–
86. Masters MC, Ances BM. Role of neuroimaging in HIV-associated neurocognitive disorders. *Semin Neurol.* 2014;34:089–102.
87. Harezlak J, Buchthal S, Taylor M, Schifitto G, Zhong J, Daar E, et al. Persistence of HIV-associated cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment. *AIDS.* 2011;25:625–33.
88. Mohamed MA, Barker PB, Skolasky RL, Selnes OA, Moxley RT, Pomper MG, et al. Brain metabolism and cognitive impairment in HIV infection: a 3-T magnetic resonance spectroscopy study. *Magn Reson Imaging.* 2010;28:1251–7.
89. Plessis SD, Vink M, Joska JA, Koutsilieri E, Stein DJ, Emsley R. HIV infection and the fronto-striatal system: a systematic review and meta-analysis of fMRI studies. *AIDS.* 2014;28:803–11.
90. Price RW, Peterson J, Fuchs D, Angel TE, Zetterberg H, Hagberg L, et al. Approach to cerebrospinal fluid (CSF) biomarker discovery and evaluation in HIV infection. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013;8:1147–58.
91. Winston GP (2012) The physical and biological basis of quantitative parameters derived from diffusion MRI. *Quant Imaging Med Surg* 2:254–265
92. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS (2007) Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics* 4:316–329
93. Lentz MR, Peterson KL, Ibrahim WG, Lee DE, Sarlls J, Lizak MJ, Maric D, Reid WC, Hammoud DA (2014) Diffusion tensor and volumetric magnetic resonance measures as biomarkers of brain damage in a small animal model of HIV. *PLoS One* 9:e105752

94. Chanraud S, Zahr N, Sullivan E, Pfefferbaum A (2010) MR diffusion tensor imaging: a window into white matter integrity of the working brain. *Neuropsychol Rev* 20:209–225
95. Heaps J, Niehoff J, Lane E, Kroutil K, Boggiano J, Paul R (2011) Application of neuroimaging methods to define cognitive and brain abnormalities associated with HIV. In: Cohen RA, Sweet LH (eds) *Brain imaging in behavioral medicine and clinical neuroscience*. Springer, New York, pp 341–353
96. Ragin AB, Wu Y, Storey P, Cohen BA, Edelman RR, Epstein LG (2005) Diffusion tensor imaging of subcortical brain injury in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Neuro- Oncol* 11:292–298
97. Stubbe-Drager B, Deppe M, Mohammadi S, Keller SS, Kugel H, Gregor N, Evers S, Young P, Ringelstein EB, Arendt G, Knecht S, Husstedt IW (2012) Early microstructural white matter changes in patients with HIV: a diffusion tensor imaging study. *BMC Neurol* 12:23
98. Su T, Caan MW, Wit FW, Schouten J, Geurtsen GJ, Cole JH, Sharp DJ, Vos FM, Prins M, Portegies P, Reiss P, Majoie CB, Study AGC (2016) White matter structure alterations in HIV-1-infected men with sustained suppression of viraemia on treatment. *AIDS* 30:311–322
99. Chen Y, An H, Zhu H, Stone T, Smith JK, Hall C, Bullitt E, Shen D, Lin W (2009) White matter abnormalities revealed by diffusion tensor imaging in non-demented and demented HIV+ patients. *NeuroImage* 47:1154–1162
100. Pfefferbaum A, Rosenbloom MJ, Rohlfing T, Kemper CA, Deresinski S, Sullivan EV (2009) Frontostriatal fiber bundle compromise in HIV infection without dementia. *AIDS* 23:1977–1985
101. Bell RP, Barnes LL, Towe SL, Chen N, Song AW, Meade CS. Structural connectome differences in HIV infection: brain network segregation associated with nadir CD<sub>4</sub> cell count. *Journal of NeuroVirology* (2018) 24:454–463. <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0634-4>
102. Peluso MJ, Spudich S. Treatment of HIV in the CNS: effects of antiretroviral therapy and the promise of non-antiretroviral therapeutics. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014;11(3):353–62.
103. Valcour V, Paul R, Chiao S, Wendelken LA, Miller B. Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2011;53:836e42.

104. Woods SP, Childers M, Ellis RJ, Guaman S, Grant I, Heaton RK, et al. A battery approach for measuring neuropsychological change. *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21:83e9
105. Valcour VG. Evaluating Cognitive Impairment in the Clinical Setting: Practical Screening and Assessment Tools. *Top Antivir Med* 2011;19:175-80
106. Gonzalez-Scarano, F. & Martin-Garcia, J. (2005). The neuropathogenesis of AIDS. *Nature Reviews Immunology*, 5, 69–81.
107. Reger, M., Welsh, R., Razani, J., Martin, D.J., & Boone, K.B. (2002). A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 410–424.
108. White, D.A., Taylor, M.J., Butters, N., Mack, C., Salmon, D.P., Peavy, G., Ryan, L., Heaton, R.K., Atkinson, J.H., Chandler, J.L., Grant, I., & the HNRC Group. (1997). Memory for verbal information in individuals with HIV-associated dementia complex. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 357–366.
109. Henry, J.D. & Crawford, J.R. (2004a). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, 18, 284–295.
110. Iudicello JE, Paulwoods S, Parsons TD, Moran LM, Carey CL and Grant I. Verbal fluency in HIV infection: A meta-analytic review. *Journal of the International Neuropsychological Society* (2007), 13, 183–189. DOI: 10.1017/S1355617707070221
111. Woods SP, Careya CL, Tröster A, Grant I, The HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. Action (verb) generation in HIV-1 infection. *Neuropsychologia* 43 (2005) 1144–1151
112. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Ministero della Salute, Dicembre 2015
113. Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, et al. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:317-31.
114. Robertson K, Liner J, Heaton R Neuropsychological Assessment of HIV-Infected Populations in International Settings. *Neuropsychol Rev* 2009;19(2):232-249. doi: 10.1007/s11065-009-9096-z.

115. Joska, J. A., Witten, J., Thomas, K. G., Robertson, C., Casson-Crook, M., Roosa, H., ...Sacktor, N. C. (2016). A comparison of five brief screening tools for HIV-associated neurocognitive disorders in the USA and South Africa. *AIDS and Behavior*, 20(8), 1621-1631
116. 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.
117. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, et al. The international HIV dementia scale; a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005;19:1367e74.
118. Are MMSE and HDS-R neuropsychological tests adequate for screening HIV-associated neurocognitive disorders? *J Infect Chemother* 2014;20:217-219
119. Janssen MAM, Bosch M, Koopmans PP, Kessels RPC. Validity of the Montreal cognitive assessment and the HIV dementia scale in the assessment of cognitive impairment in HIV-1 infected patients. *J Neurovirol.* 2015;21(4):383–90.
120. Fazeli PL, Casaletto KB, Paolillo E, Moore RC, Moore DJ, The Hnrp Group. Screening for neurocognitive impairment in HIV-positive adults aged 50 years and older: Montreal Cognitive Assessment relates to self-reported and clinician-rated everyday functioning. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2017 Nov;39(9):842-853. doi: 10.1080/13803395.2016.1273319.
121. Kim WJ, Ku NS, Lee YJ, Ahn JY, Kim SB, Ahn HW, Hong KW, Song JY, Cheong HJ, Kim WJ, Kim JM, Namkoong K, Choi JY, Kim E. Utility of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and its subset in HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) screening. *J Psychosom Res.* 2016 Jan;80:53-7. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.11.006.
122. Koenig N, Fujiwara E, Gill MJ, Power C. Montreal Cognitive Assessment Performance in HIV/AIDS: Impact of Systemic Factors. *Can J Neurol Sci.* 2016 Jan;43(1):157-62. doi: 10.1017/cjn.2015.306. Epub 2015 Dec 4.
123. Nasreddine, Z.S.,Phillips,N.A., Bedirian,V.,Charbonneau, S.,Whitehead, V.,Collin, I., . . .Chertkow,H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment.

- Journal of the American Geriatric Society, 53(4), 695–699.  
doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
124. Bottiggi KA, Chang JJ, Schmitt FA, Avison MJ, Mootoor Y, Nath A, et al. The HIV Dementia Scale: predictive power in mild dementia and HAART. *J Neurol Sci* 2007; 260:11–15.
  125. Dufour CA, Marquie MJ, Fazeli PL, Henry BL, Ellis RJ, Grant I, et al. Physical exercise is associated with less neurocognitive impairment among HIV-infected adults. *J Neurovirol*. 2013;19:410–7.
  126. Bhatia NS & Chow FC. Neurologic Complications in Treated HIV-1 Infection. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2016) 16:62. DOI 10.1007/s11910-016-0666-1
  127. Kore I, Ananworanich J, Valcour V, Fletcher JL, Chalermchai T, Paul R, et al. Neuropsychological impairment in acute HIV and the effect of immediate antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70:393–9.
  128. Wright E, Grund B, Robertson K, Cysique L, Collins G, Brew B, et al. No difference between the effects of immediate versus deferred ART on neuropsychological test performance in HIV positive adults with CD4+ cell counts > 500 cells/ $\mu$ L. Barcelona: Presented at the 15th European AIDS Conference; 2015.
  129. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of the CNS penetration effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*. 2008;65:65–70.
  130. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med* 2011;19:137–42
  131. Baker LM, Paul RH, Heaps-Woodruff JM, Chang JY, Ortega M, Margolin Z, et al. The effect of central nervous system penetration effectiveness of highly active antiretroviral therapy on neuropsychological performance and neuroimaging in HIV infected individuals. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10(3):487–92.
  132. Fabbiani M, Grima P, Milanini B, Mondini A, Balbonero E, Ciccarelli N, et al. Antiretroviral neuropenetration scores better correlate with cognitive performance of HIV-infected patients after accounting for drug susceptibility. *Antivir Ther*. 2015;20:441–7.

133. Vassallo M, Durant J, Biscay V, Lebrun-Frenay C, Dunais B, Laffon M, et al. Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? *AIDS*. 2014;28:493–501.
134. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, Letendre S, Evans S, Henry K, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS*. 2009;23:1359–66.
135. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. (1975) "Mini-Mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198.
136. Shulman, K. I. (2000). Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*, 15(6), 548-561.
137. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1983;17:37-49.
139. Randolph C, Tierney MC, Mohr E, Chase TN The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20(3): 310-319.
140. Measso G, Cavarzeran F, Zappalà G, Lebowitz, BD, Crook TH, et al. The Mini Mental State Examination: normative study of a random sample of Italian population. *Dev Neuropsychol* 1993;9: 77-85.
141. Ponteri M, Pioli R, Padovani A, Tunesi S, De Girolamo G. RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. (Italian adaptation), 2007; Giunti O. S.
142. Lawton, M. P., & Brody E. M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9(3), 179-186
143. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58: 181-7.
144. Cysique, L. A., Maruff, P., & Brew, B. (2004) Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infected/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients across pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras: a combined study of two cohorts. *J Neurovirol*, 10(6), 350-357

145. Brew, B. J. (2001). *HIV Neurology* (Contemporary Neurology Series). Oxford: Oxford University Press.
146. Cysique, L. A., Bain, M. P., Lane, T. A., & Brew, B. J. (2012). Management issues in HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurobehav HIV Med*, 4, 63-73.
147. Stern, Y., McDermott, M. P., Albert, S., Palumbo, D., Selnes, O. A., McArthur, J. C., ...Marder, K.S., Dana Consortium on the Therapy of HIV-Dementia and Related Cognitive Disorders. (2001). Factors associated with incident human immunodeficiency virus-dementia. *Arch Neurol*, 58(3), 473-479
148. Bloch, M., Kamminga, J., Jayewardene, A., Bailey, M., Carberry, A., Vincent, T., ... Cysique, L. A. (2016). A screening strategy for HIV-Associated Neurocognitive Disorders that accurately identifies patients requiring neurological review. *Clin Infect Dis*, 63(5), 687-693
149. Musso, M. W., Cosgrove, S. J., Peltier, M. R., McGee, B. L., & Jones, G. N. (2018). Problems screening for HAND among the educationally disadvantaged. *Appl Neuropsychol Adult*, 14, 1-6. <https://doi.org/10.1080/23279095.2016.1248766>.
150. Duff, K., Humphreys Clark, J. D., O'Bryant, S. E., Mold, J. W., Schiffer, R. B., & Sutker, P. B. (2008). Utility of the RBANS in detecting cognitive impairment associated with Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and positive and negative predictive powers. *Arch Clin Neuropsychol*, 23(5), 603-612.
151. Freilich, B. M., & Hyer, L. A. (2007). Relation of the Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status to measures of daily functioning in dementia. *Psychol Rep*, 101(1), 119-129.
152. Badenes Guia, D., Casas Hernanz, L., Cejudo Bolivar, J. C., & Aguilar Barbera, M. (2008). Evaluation of the capacity to drive in patients diagnosed of mild cognitive impairment and dementia. *Neurologia*, 23(9), 575-582
153. Costaggu, D., Serchisu, L., Abete, C., Pinna, E., Vascellari, S., Ortu, F., Manco PE, Pani A Mandas, A. (2015). Determination of Neutral Lipid and Cluster Formation for Screening Neurocognitive Impairment in Human Immunodeficiency Virus Patients. *J AIDS Clin Res*, 6, 11. <https://doi.org/10.4172/2155-6113.1000517>.

154. Pani A, Mandas A, Diaz G, Abete C, Cocco PL, et al. Accumulation of neutral lipids in peripheral blood mononuclear cells as a distinctive trait of Alzheimer patients and asymptomatic subjects at risk of disease. *BMC Med* 2009;7:66. doi: 10.1186/1741-7015-7-66. 26.
155. Pani, A., Dessì, S., Diaz, G., La Colla, P., Abete, C., Mulas, C., ... Paoletti, F. (2009). Altered cholesterol ester cycle in skin fibroblasts from patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 18(4), 829-841.
156. Mandas A, Abete C, Putzu PF, La Colla P, Dessì S, et al. Changes in cholesterol metabolism-related gene expression in peripheral blood mononuclear cells from Alzheimer patients. *Lipids Health Dis* 2012;11:39. doi: 10.1186/1476-511X-11-39. 27.
157. Mandas A, Dessì S Mononuclear cells in dementia. *Clin Chim Acta* 2014;431C:278-287. doi: 10.1016/j.cca.2014.02.016.
158. Costaggu D, Ortu F, Pinna E, Serchisu L, Di Martino ML, Manconi PE, Mandas A. RBANS: a valid tool for cognitive assessment of HIV-infected people on cART. *G Gerontol* 2015;63:268-273.
159. De Vriendt, Gorus E, Cornelis E, Bautmans I, Petrovic M, Mets T. The advanced activities of daily living: A tool allowing the evaluation of subtle functional decline in mild cognitive impairment. *J Nutr Health Aging*. 2013 Jan;17(1):64-71. doi: 10.1007/s12603-012-0381-9.
160. Cusini A, Vernazza PL, Yerly S, Decosterd LA, Ledergerber B, Fux CA, Rohrbach J, Widmer N, Hirschel B, Gaudenz R, Cavassini M, Klimkait T, Zenger F, Gutmann C, Opravil M, Gunthard HF, Swiss HIVCS (2013) Higher CNS penetration effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 62:28–35
161. Cysique LA, Waters EK, Brew BJ (2011) Central nervous system antiretroviral efficacy in HIV infection: a qualitative and quantitative review and implications for future research. *BMC Neurol* 11:148
162. Carvalhal A, Gill MJ, Letendre SL, Rachlis A, Bekele T, Raboud J, Burchell A, Rourke SB, Centre for Brain Health in HA (2016) Central nervous system penetration effectiveness of antiretroviral drugs and neuropsychological impairment in the Ontario HIV Treatment Network Cohort Study. *J Neurovirol* 22:349–357.
163. Winston A, Duncombe C, Li PC, Gill JM, Kerr SJ, Puls R, Petoumenos K, Taylor-Robinson SD, Emery S, Cooper DA (2010) Does choice of

- combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naive, HIV-1-infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 50:920–929
164. Robertson KR, Miyahara S, Lee A, Brown TT, Chan ES, Berzins B, Rusin D, Eron JJ, Taiwo BO, Team ACTG (2016) Neurocognition with maraviroc compared with tenofovir in HIV. *AIDS* 30:2315–2321
165. Ellis RJ, Letendre S, Vaida F, Haubrich R, Heaton RK, Sacktor N, Clifford DB, Best BM, May S, Umlauf A, Cherner M, Sanders C, Ballard C, Simpson DM, Jay C, McCutchan JA (2014) Randomized trial of central nervous system-targeted antiretrovirals for HIV-associated neurocognitive disorder. *Clin Infect Dis* 58:1015–1022
166. Eggers C, Arendt G, Hahn K, Husstedt IW, Maschke M, Neuen-Jacob E, Obermann M, Rosenkranz T, Schielke E, Straube E; German Association of Neuro-AIDS und Neuro-Infectiology (DGNANI). HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol.* 2017 Aug;264(8):1715-1727. doi: 10.1007/s00415-017-8503-2.

# TABELLE

**Tabella 1: Caratteristiche dei pazienti HIV-infetti al tempo zero (To)**

n. 188	
M: 132 (70,2%); F: 56 (29,8%)	
Variabili	Media±DS
<i>Età, anni</i>	47,7±8,3
<i>Scolarizzazione, anni</i>	10,9±3,9
<i>Anni dalla diagnosi di infezione da HIV</i>	16,4±9
<i>Anni di trattamento</i>	14,1±7,4
<i>Anni di trattamento dello schema cART al To</i>	3±1,8
<i>CD4+ Nadir, cells/μL</i>	242,8±183,8
<i>Ratio CD4+/CD8+</i>	0,4±0,3
<i>Viremia più alta</i>	147717,1±320379
<i>CD4+, cells/μL</i>	704,5±345,6
<i>Ratio</i>	0,9±0,5
<i>Viremia</i>	677±4569,1
<i>MMSE</i>	29,3±1,2
<i>CDT</i>	8,5±1,2
<i>GDS</i>	3,2±3,8
<i>IADL</i>	7,7±0,9
<i>RBANS TIS*</i>	84,0±14
<i>RBANS Memoria Immediata</i>	82,1±14,3
<i>RBANS Abilità visuospatiali-costruttive</i>	99±16,3
<i>RBANS Linguaggio</i>	90,4±10,6
<i>RBANS Attenzione</i>	84,9±17,3
<i>RBANS Memoria Differita</i>	87,4±17,6

\*RBANS TIS: Punteggio Indice Totale della RBANS

**Tabella 2: RBANS TIS e abilità funzionali (To)**

	n. = 188 n. (%)	Almeno 2 aree <85 n. (%)	IADL**<8
<i>RBANS TIS* &lt;70</i>	13 (7%)	13 (100%)	4 (30,8%)
<i>70 &lt; RBANS TIS* &gt; 84</i>	98 (52,1%)	71 (72,4%)	17 (23,9%)
<i>RBANS TIS* ≥ 85</i>	77 (41%)	8 (10,4%)	5 (62,5%)

\*RBANS TIS: Punteggio Indice Totale della RBANS; \*\*Instrumental Activities of Daily Living

**Tabella 3: Numero di HIV-infetti con Indice RBANS deficitario nelle singole aree cognitive (To)**

<i>RBANS TIS*</i>	Score ≥ 85 n. 70	Score < 85 n. 96	Score < 70 n. 12
<i>RBANS Memoria Immediata &lt; 85</i>	15 (19,5%)	81 (73%)	11 (84,6%)
<i>RBANS Abilità visuospatiali-costruttive &lt; 85</i>	0	31 (28%)	9 (69,2%)
<i>RBANS Linguaggio &lt; 85</i>	10 (13%)	33 (29,7%)	9 (69,2%)
<i>RBANS Attenzione &lt; 85</i>	14 (18,2%)	68 (61,3%)	12 (92,3%)
<i>RBANS Memoria Differita &lt; 85</i>	5 (6,5%)	65 (58,5%)	11 (84,6%)

\*RBANS TIS: Punteggio Indice Totale della RBANS

**Tabella 4: Regressione logistica: fase stepwise (variabile dipendente: RBANS TIS)**

Variabili	Odds Ratio	IC 95%	P
<i>Livello di scolarizzazione</i>	2,583	1.3229 - 5.0446	<b>0,0054</b>
<i>Emtricitabina/Tenofovir</i>	2,322	1.1005 - 4.8991	<b>0,027</b>
<i>CDT*</i>	3,849	1.3373 - 11.0790	<b>0,0125</b>

\*CDT: Clock Drawing Test

**Tabella 5: Caratteristiche dei pazienti HIV-infetti al follow-up (T1)**

n. 74 53(71,6%) M, 21(28,4%) F	
Variabili	Media±DS
<i>Età, anni</i>	51,88±9,21
<i>Scolarizzazione, anni</i>	11,1±3,7
<i>Anni dalla diagnosi di infezione da HIV</i>	16,7±9,4
<i>Anni di trattamento</i>	14,5±7,9
<i>Anni di trattamento con lo schema del To</i>	3,4±3,2
<i>CD4+ Nadir, cells/μL</i>	248,6±173,2
<i>Ratio CD4+/CD8+</i>	0,4±0,3
<i>Viremia più alta</i>	116416,3±251827
<i>CD4+, cells/μL</i>	784,1±365,2
<i>Ratio</i>	1±0,6
<i>Viremia</i>	56,9±435,5
<i>MMSE</i>	27,79±2,15
<i>CDT</i>	7,90±1,58
<i>GDS</i>	3,90±3,96
<i>IADL</i>	7,7±0,9
<i>RBANS TIS*</i>	83,5±12
<i>RBANS Memoria Immediata</i>	83,7±16
<i>RBANS Abilità visuospatiali-costruttive</i>	98,4±17
<i>RBANS Linguaggio</i>	86,8±9,2
<i>RBANS Attenzione</i>	85±15,4
<i>RBANS Memoria Differita</i>	91,2±16,2

\*RBANS TIS: Punteggio Indice Totale della RBANS

**Tabella 6: Confronto fra i punteggi RBANS al T1 vs To (t-test)**

n. 74 53(71,6%) M, 21(28,4%) F			
Variabili	To Media±DS	T1 Media±DS	t-test P
RBANS TIS*	86,59	83,51	0,370
RBANS Memoria Immediata	82,38	83,73	0,379
RBANS Abilità visuospatiali-costruttive	101,00	98,38	0,242
RBANS Linguaggio	90,27	86,77	<b>0,0046</b>
RBANS Attenzione	85,49	84,99	0,745
RBANS Memoria Differita	89,46	91,22	0,319

\*RBANS TIS: Punteggio Indice Totale della RBANS

**Tabella 7: Confronto fra i punteggi RBANS al T1 vs To (test  $\chi^2$ )**

Indici RBANS	To	To	T1	T1	$\chi^2$ P
	Score≥85	Score<85	Score≥85	Score<85	
TIS*	30 (40,5%)	44 (59,4%)	29(39,2%)	45(60,8%)	0,867
Memoria Immediata	29 (39,2%)	45 (60,8%)	38(51,3%)	36(48,6%)	0,139
Abilità visuospatiali-costruttive	59 (79,7%)	15 (20,3%)	56(75,7%)	18(24,3%)	0,555
Linguaggio	53 (71,6%)	21 (28,4%)	44(59,4%)	30(40,5%)	0,121
Attenzione	38 (51,3%)	36 (48,6%)	43(58,1%)	31(41,9%)	0,411
Memoria Differita	44 (59,4%)	30 (40,5%)	44(59,4%)	30(40,5%)	1

\*RBANS TIS: Punteggio Indice Totale della RBANS

**Tabella 8: Categorizzazione Variazione Indici RBANS T1 vs To**

Indici RBANS	INVARIATI*	MIGLIORATI**	PEGGIORATI***
TIS°	36(48,6%)	18(48,6%)	20(27,0%)
Memoria Immediata	21(28,4%)	29(31,2%)	24(32,4%)
Abilità visuospatiali-costruttive	13(17,6%)	25(33,8%)	36(48,6%)
Linguaggio	23(31,1%)	17(23%)	34(46%)
Attenzione	23(31,1%)	26(35,1%)	25(33,8%)
Memoria Differita	17(23%)	32(43,2%)	25(33,8%)

°RBANS TIS: punteggio totale della RBANS

\*invariato= variazione del punteggio <5 tra T1 e To; \*\*migliorato=aumento del punteggio di almeno 5 tra T1 e To; \*\*\*peggiorato= riduzione del punteggio di almeno 5 di T1 vs To.

Tabella 9: Confronto fra variazione Indici RBANS T<sub>1</sub> vs T<sub>0</sub>, in funzione della variazione, o meno, del regime cART (test  $\chi^2$ )

Indici RBANS	Variazione	n.	Terapia invariata	Cambio terapia	$\chi^2$ P
TIS*	INVARIATI	36	16 (44,4%)	20 (55,5%)	0,105
	MIGLIORATI	18	6 (33,3%)	12 (66,7%)	
	PEGGIORATI	20	7 (35%)	13 (65%)	
Memoria Immediata	INVARIATI	21	7 (33,3%)	14 (66,7%)	0,810
	MIGLIORATI	29	12 (41,4%)	17 (58,6%)	
	PEGGIORATI	24	10 (41,7%)	14 (58,3%)	
Abilità visuospatiali-costruttive	INVARIATI	13	4 (31%)	9 (69,2%)	0,730
	MIGLIORATI	25	11 (44%)	14 (56%)	
	PEGGIORATI	36	14 (39%)	22 (61,1%)	
Linguaggio	INVARIATI	23	12 (52,2%)	11 (47,8%)	0,283
	MIGLIORATI	17	5 (29,4%)	12 (70,6%)	
	PEGGIORATI	34	12 (35,3%)	22 (64,7%)	
Attenzione	INVARIATI	23	12 (52,2%)	11 (47,8%)	0,285
	MIGLIORATI	26	8 (30,8%)	18 (69,2%)	
	PEGGIORATI	25	9 (36%)	16 (64%)	
Memoria Differita	INVARIATI	17	6 (35,3%)	11 (64,7%)	0,823
	MIGLIORATI	32	12 (37,5%)	20 (62,5%)	
	PEGGIORATI	25	11 (44%)	14 (56%)	

\*RBANS TIS: punteggio totale della RBANS

Tabella 10: Confronto fra variazione Indici RBANS T<sub>1</sub> vs T<sub>0</sub>, in funzione della variazione del regime cART verso uno schema a bassa penetrazione nel SNC (CPE score<6, test  $\chi^2$ )

Indici RBANS	Variazione	n.	Cambio terapia	CPE Score<6	$\chi^2$ P
TIS*	INVARIATI	36	20 (55,5%)	11 (55%)	0,953
	MIGLIORATI	18	12 (66,7%)	6 (50%)	
	PEGGIORATI	20	13 (65%)	8 (61,5%)	
Memoria Immediata	INVARIATI	21	14 (66,7%)	8 (57,1%)	0,963
	MIGLIORATI	29	17 (58,6%)	10 (58,8%)	
	PEGGIORATI	24	14 (58,3%)	7 (50%)	
Abilità visuospatiali-costruttive	INVARIATI	13	9 (69,2%)	4 (44,4%)	0,879
	MIGLIORATI	25	14 (56%)	9 (64,3%)	
	PEGGIORATI	36	22 (61,1%)	12 (54,5%)	
Linguaggio	INVARIATI	23	11 (47,8%)	7 (63,6%)	0,600
	MIGLIORATI	17	12 (70,6%)	4 (33,3%)	
	PEGGIORATI	34	22 (64,7%)	14 (63,6%)	
Attenzione	INVARIATI	23	11 (47,8%)	3 (27,3%)	0,456
	MIGLIORATI	26	18 (69,2%)	12 (66,6%)	
	PEGGIORATI	25	16 (64%)	10 (62,5%)	
Memoria Differita	INVARIATI	17	11 (64,7%)	6 (54,5%)	0,997
	MIGLIORATI	32	20 (62,5%)	11 (55%)	
	PEGGIORATI	25	14 (56%)	8 (57,1%)	

\*RBANS TIS: punteggio totale della RBANS