

# Lo stroke cerebrale in HIV: una co-morbidità emergente

## Cerebral stroke in HIV: an emergent co-morbidity

**Paolo Maggi**

Clinica delle Malattie Infettive, Università degli Studi di Bari

**Autore  
per la corrispondenza:**

**Paolo Maggi**  
Clinica delle Malattie  
Infettive,  
Università degli Studi  
di Bari  
Piazza Giulio Cesare 11  
70124 Bari, Italy  
[p\\_maggi@yahoo.com](mailto:p_maggi@yahoo.com)

**Keywords:**  
ischemic stroke,  
hemorrhagic stroke,  
HIV

**Potenziati conflitti  
di interesse:** Paolo Maggi  
ha ricevuto grants da  
AbbVie, BMS, Gilead  
Sciences,  
Janssen, MSD,  
ViiV Healthcare.

JHA 2017; 2(1): 2-4

DOI: 10.19198/JHA31422

**Riassunto**

Lo stroke cerebrale, ischemico o emorragico, sta emergendo negli ultimi anni come una co-morbidità meritevole di essere considerata e studiata attentamente nelle persone che vivono con l'HIV.

Una serie di evidenze dimostrano che si tratta di un fenomeno emergente, legato all'invecchiamento di questa popolazione, anche se sembra comparire in un'età inferiore rispetto alla popolazione generale. La maggior parte degli studi pongono in evidenza il ruolo dei classici fattori di rischio, ma anche dello stadio di malattia (una diagnosi di AIDS, un basso livello di CD4, una carica virale HIV non completamente soppressa). Non sembra invece, almeno al momento, emergere un ruolo della terapia antiretrovirale tra i fattori di rischio. Certamente si tratta di un argomento destinato ad assumere un ruolo importante tra le co-morbidità correlate all'HIV.

**Abstract**

*In the last years, cerebral stroke, both ischemic and hemorrhagic, is emerging as a co-morbidity that needs to be attentively considered and studied in persons living with HIV.*

*A body of evidence demonstrates that it is an emerging phenomenon, tied to the ageing of this population, even if it seems to occur at a younger age as compared to the general population. The majority of the studies highlights the role of traditional risk factors, and in addition the stage of the disease (AIDS diagnosis, low CD4 cell count, not completely suppressed HIV viral load). Up to date, antiretroviral therapy is not included among potential risk factors. Undoubtedly, we are dealing with a topic bound to assume a major role among HIV-related co-morbidities.*

Lo stroke cerebrale, ischemico o emorragico, sta emergendo negli ultimi tre-quattro anni come una co-morbidità meritevole di essere considerata e studiata attentamente in persone che vivono con l'HIV.

Già in uno studio del 2011 (1), condotto su pazienti ricoverati tra il 1997 e il 2006, e con diagnosi di dimissione primaria di stroke, fu osservato che i pazienti HIV costituivano lo 0.09% nel 1997 rispetto allo 0.15% nel 2006 ( $p < 0.0001$ ). E mentre il numero complessivo di ospedalizzazioni per stroke nel periodo di osservazione calava del 7%, quello degli HIV aumentava del 60% (da 888 a 1425). Gli stroke ischemici aumentavano dallo 0.08% nel 1997 allo 0.18% nel 2006 ( $p < 0.0001$ ), anche se la proporzione di stroke emorragici non sembrava allora subire variazioni di rilievo. Gli autori concludevano che nell'ultima decade vi era stato un aumento sostanziale e significativo delle ospedalizzazioni per stroke

fra i pazienti HIV, con importanti ricadute di salute pubblica e socio-economiche.

Una più recente review del 2013 (2) evidenziava che lo stroke ischemico sta emergendo come una complicazione neurologica di particolare rilevanza in HIV ed è correlata all'invecchiamento della popolazione e allo stato di infiammazione cronica dei pazienti. Questa revisione suggeriva anche il possibile ruolo della prolungata esposizione alla terapia antiretrovirale.

Tuttavia, in uno studio eseguito nel 2013 (3) su un'ampia coorte del North Carolina, in cui si osservava un'incidenza di eventi cerebrovascolari di 2.26/1000 anni-persona, superiore di 1.5 volte quella della popolazione generale, ed un'età mediana assai bassa (48 anni) al momento dell'evento, all'analisi multivariata erano associati ad un aumentato rischio di stroke l'età, l'ipertensione, la dislipidemia, una recente conta di CD4  $\leq 200$  cell/

Covariata	Hazard ratio aggiustato	IC 95%	P
<b>Età (per 1 anno)</b>	1.07	1.04-1.09	<0.01
<b>Sesso M (rif. F)</b>	0.76	0.47-1.22	0.3
<b>Etnia (rif. Caucasio)</b>			
Nero	2.01	1.21-3.35	0.03
Ispanico	0.97	0.37-2.55	0.9
Altro	1.54	0.53-4.43	0.4
<b>Carica virale HIV (per 1 log) aggiornata</b>	1.08	1.01-1.15	0.03
<b>CD4 (per 100 cell/mm<sup>3</sup>)</b>	0.88	0.81-0.97	0.01
<b>Fumo attuale (rif. N)</b>	2.23	1.46-3.39	<0.01
<b>Diabete S (rif. N)</b>	2.74	1.58-4.77	<0.01
<b>Iperensione trattata S (rif. N)</b>	1.48	0.86-2.54	0.1
<b>Dislipidemia trattata S (rif. N)</b>	1.52	0.77-3.00	0.2
<b>Colesterolo totale (per 10 mg/dL)</b>	1.02	0.97-1.07	0.4
<b>Colesterolo HDL (per 10 mg/dL)</b>	0.90	0.74-1.09	0.3

**Tabella 1.** Fattori associati con stroke (da Crane et al., 8).

mm<sup>3</sup>, una recente carica virale HIV-RNA >400 copie/mL, mentre la terapia antiretrovirale non sembrava associata al rischio cerebrovascolare.

Ulteriori dati sono emersi dal Veterans Aging Cohort Study (4) che ha analizzato i fattori di rischio demografici, le co-morbidità, l'uso di sostanze, i biomarkers per HIV, in relazione ai 910 eventi ischemici cerebrali registrati da ottobre 2003 a dicembre 2009: 340 tra i 25434 soggetti HIV positivi (tasso di incidenza 2.79/1000 anni-persona) e 540 tra i 51401 controlli (tasso di incidenza 2.25/1000 anni-persona). Il primo dato emerso è stata la maggior incidenza tra i veterani HIV positivi rispetto a quelli negativi (hazard ratio 1.17, intervallo di confidenza (IC) al 95% 1.01-1.36). La mediana dei CD4 era pari a 358 cell/μl, la maggior parte dei pazienti aveva AIDS, l'età mediana era decisamente bassa (48 anni), e alcuni eventi erano correlati a vasculopatie HIV-associate o co-infezioni virali. Molti pazienti presentavano multipli fattori di rischio vascolare.

In uno studio inglese di quest'anno (5), eseguito in un singolo centro con disegno caso-controllo, è stata trovata un'associazione fra l'uso di stupefacenti, la replica di HIV, i classici fattori di rischio e lo stroke ischemico. La terapia antiretrovirale, al contrario, non risultava associata.

Anche in una recente metanalisi (6) sono stati valutati cinque studi eleggibili, per una casistica totale di 5.310.426 persone-anno dal 1985 al 2010. Sono stati individuati 724 casi di stroke, tutti in pazienti

relativamente giovani. Una diagnosi clinica di AIDS e una conta di CD4 <200 cell/mm<sup>3</sup> erano fattori di rischio. La terapia antiretrovirale, anche in quest'analisi, non sembrava implicata nel rischio.

Ma è stato soprattutto al CROI 2016 che lo stroke ha fatto da protagonista nell'ampia sessione dedicata alle co-morbidità.

Felicia Chow, presentando la casistica della coorte AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials (ALLRT) (7), riporta un tasso di stroke e ischemia transitoria più elevato rispetto ad individui non infetti della stessa età (1.69/1000 anni-paziente), con un'incidenza maggiore per il sesso femminile e l'etnia nera. Fattori di rischio predisponenti, nella casistica presentata, sono risultati colesterolo LDL elevato e ipertensione, che incrementerebbero di 2.5 volte il rischio, ma anche fumo di sigaretta e disfunzione renale. Una carica virale per HIV non soppressa avrebbe comunque il maggior impatto sul rischio relativo di stroke/ischemia transitoria. Non mancano tuttavia in questo studio alcune contraddizioni: inspiegabilmente il sovrappeso/obesità avrebbe un ruolo protettivo, mentre non sembrerebbero a maggior rischio i diabetici.

In un'altra casistica statunitense presentata da Crane (8), gli stroke sembrano essere prevalentemente ischemici (81%). Anche in questo caso gli eventi sono legati a età, etnia nera, fumo, bassi CD4 e carica virale HIV non soppressa. In questa casistica compare tuttavia il ruolo del diabete (tabella 1).

Considerato il ruolo dello stato di malattia, gli autori suggeriscono l'importanza di iniziare la terapia antiretrovirale precocemente, anche per il ruolo protettivo che questa avrebbe sullo stroke.

Nella casistica europea raccolta nella coorte D:A:D: presentata da Hatleberg (9), l'incidenza complessiva è di 1.74/1000 anni-persona. Anche in questo studio è prevalente lo stroke ischemico (50%). In generale, gli stroke risultano ancora una volta correlati all'età più avanzata, all'ipertensione, a bassi livelli di CD4 e ad una carica virale non soppressa. In particolare, gli stroke emorragici sono associati all'ipertensione arteriosa, ma anche a un basso filtrato glomerulare, mentre gli stroke ischemici sono associati ai fattori di rischio cardiovascolare classici. La capacità predittiva dei fattori considerati non è diversa per i due tipi di stroke, con l'eccezione del sesso maschile, che ha una maggior capacità predittiva per lo stroke ischemico, e dell'uso di sostanze stupefacenti per endovena, associato allo stroke emorragico.

Controcorrente appare invece uno studio spagnolo (10), che mostra una diminuzione dell'incidenza di stroke emorragici e ischemici, tanto nella popolazione generale, quanto in quella HIV, probabilmente per una migliore gestione del rischio, ma con l'eccezione dei pazienti HIV positivi co-infetti con HCV, che mostrano un incremento netto del rischio di stroke ischemico.

Interessante, per i suoi risvolti applicativi, è anche il lavoro di Janjua (11), che mostra come un precedente riscontro di placca non calcifica alla tomografia computerizzata carotidea, indicativa quindi di impegno vascolare prevalentemente infiammatorio, correli con un successivo maggior rischio di stroke nei soggetti HIV rispetto alla popolazione libera. Gli autori concludono che è auspicabile una diagnostica precoce della presenza di placche carotidiche in pazienti HIV.

In conclusione, da questa breve carrellata che illustra i principali studi che sono comparsi sull'argomento stroke negli ultimi anni, cioè da quando è comparso alla ribalta, possiamo certamente affermare che si tratta di un fenomeno emergente, legato all'invecchiamento della popolazione delle persone che vivono con l'HIV, anche se sembra comparire in un'età inferiore rispetto alla popolazione generale. La maggior parte degli studi concordano non solo sul ruolo dei classici fattori di rischio, ma anche sull'influenza dello stadio di malattia, e precisamente della diagnosi di AIDS, di un basso livello di CD4 e di una carica virale non completamente soppressa. Non sembra invece, almeno al momento, emergere in maniera convincente un ruolo della terapia antiretrovirale tra i fattori di rischio. Certamente si tratta di un argomento destinato ad assumere un ruolo importante tra le co-morbidità correlate all'HIV. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Oviagele B, Nath A. *Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection*. *Neurology* 2011; 76: 444-50.
2. Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins DL, Yong W, Carlson M. *HIV stroke risk: evidence and implications*. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4: 61-70.
3. Vinikoor MJ, Napravnik S, Floris-Moore M, Wilson S, Huang DY, Eron JJ. *Incidence and clinical features of cerebrovascular disease among HIV-infected adults in the South-Eastern United States*. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 1068-74.
4. Sico JJ, Chang CC, So-Armah K, et al. *Veteran Aging Cohort Study. HIV status and the risk of ischemic stroke among men*. *Neurology* 2015; 84: 1933-40.
5. Silva-Pinto A, Costa A, Serrão R, Sarmiento A, Abreu P. *Ischaemic stroke in HIV-infected patients: a case-control study*. *HIV Med* 2016; doi: 10.1111/hiv.12415. (Epub ahead of print).
6. Behrouz R, Topel CH, Seifi A, et al. *Risk of intracerebral hemorrhage in HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis*. *J Neurovirol* 2016; 22: 634-40.
7. Chow F. *Stroke incidence highest in women and black HIV-infected participants in ALLRT Cohort*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston February 22-25, 2016.
8. Crane HM, Chow F, Becker KJ, et al. *Design, implementation and findings of next generation stroke adjudication in HIV*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston February 22-25, 2016.
9. Hatleberg CL, Kamara D, Ryom L, et al. *Difference in predictors for ischaemic and haemorrhagic strokes in HIV+ individuals*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston February 22-25, 2016.
10. Berenguer J, Alvaro-Meca A, Diaz A, Micheloud D, Resino S. *Stroke in HIV-infected patients in the combination antiretroviral therapy era. Incidence and mortality decreased among HIV monoinfected but increased among HIV/HCV*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston February 22-25, 2016.
11. Janjua SA, Staziaki PV, Hennessy O, et al. *Incidental carotid plaque in HIV and an increase in subsequent cerebrovascular events*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston February 22-25, 2016.