

M. D'Abbraccio



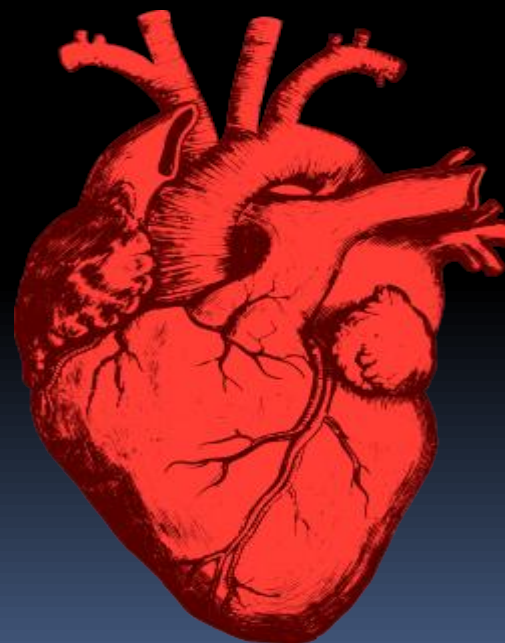
**U.O.C. di Immunodeficienze e
Malattie Infettive di Genere**

P.O. "D. Cotugno" - Napoli

(Primario Prof. N. Abrescia)

***Immunoattivazione,
Infiammazione,
HCV/HIV co-infection e
rischio cardiovascolare
Caso clinico***

**I pazienti HIV positivi in corso di HAART
(anche virologicamente efficace) mostrano un
aumentato rischio di aterosclerosi e di eventi
cardiovascolari**

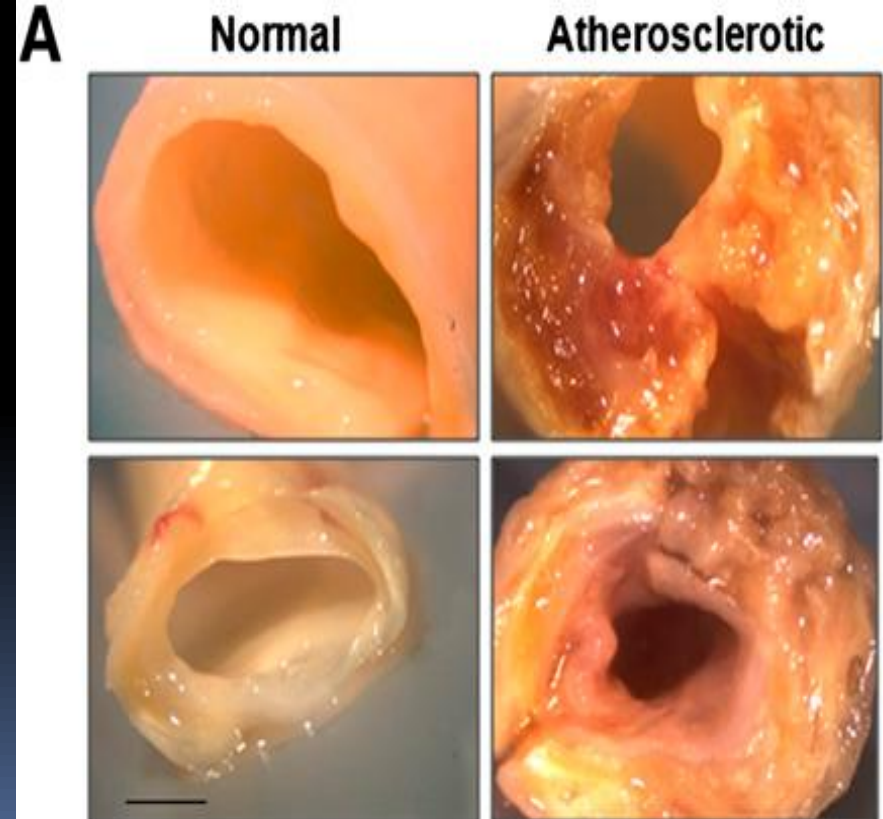


HIV infection and CVD

HIV infection contributes to increased cardiovascular risk through several potential mechanisms:

- ✓ **Increased systemic inflammation**
- ✓ **Pro-atherogenic changes in serum lipids**
- ✓ **Increased systemic hypercoagulability and decreased vascular reactivity**

Una delle principali cause dell'**aterogenesi** è l'**infiammazione** antigene-mediata attraverso l'interazione di componenti batterici con recettori espressi sui macrofagi endoteliali, che stimolano la liberazione di citochine proinfiammatorie, alimentando quindi la progressione dell'ateroma



HIV is an **inflammatory disease**

Acute HIV: associated with rapid/intense release of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IP-10, TNF- α) and dramatic increase of activated innate immune cells T-, B-cells

Chronic HIV: T-cell activation steady state

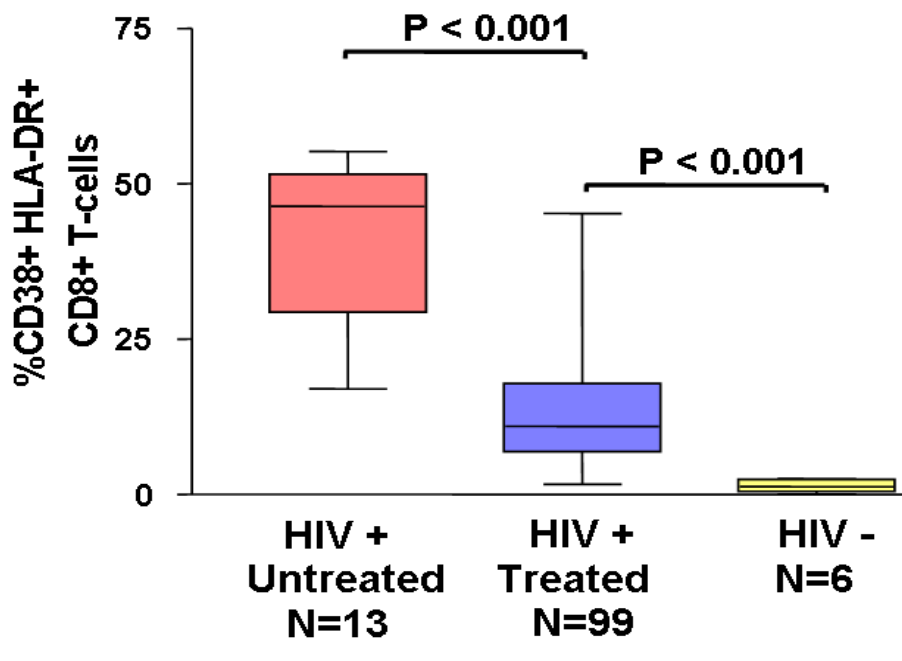
Chronic inflammation is a much more important determinant of mortality in treated HIV

Markers of innate immune activation [e.g. interleukin (IL)-6, high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP) and soluble CD14 (sCD14)], coagulation (fibrinogen, D-dimers), bacterial translocation (lipopolysaccharide), and T cell activation (HLADR and CD38 co-expression) are elevated despite effective ART and associated with subsequent morbidity and mortality, even after adjustment for CD4+ T cell count

Immune activation and CD4/CD8 ratio

- Many of the immunologic abnormalities that persist during therapy are **similar** to those observed in the **elderly HIV-uninfected adults**, raising the hypothesis that **age-associated decline** in immune function (“**immunosenescence**”) **contributes to disease progression and adverse outcomes**
- A **low CD4/CD8 ratio (<0.3)** in this **elderly subjects** is related to *immunosenescence* and is **associated with increased morbidity and mortality**
- A subset of **HIV-infected adults** receiving effective antiretroviral therapy (ART) **fails to normalize this ratio**, even after they achieve normal CD4+ T cell counts (Hunt PW, et al. J Infect Dis. 2003; 187:1534-1543)
- A **persistently low CD4/CD8 ratio** during otherwise effective ART is **associated with increased innate and adaptive immune activation, an immunosenescent phenotype, and higher risk of morbidity/mortality**
After controlling for age, gender, ART duration and nadir and CD4 count, in HIV positive subjects the **CD4/CD8 ratio predicts increased risk of morbidity and mortality.**

CD8+ T cell activation fails to fully normalize during effective cART



- Il rischio che ciò avvenga è maggiore per coloro che sono **meno giovani**, che iniziano la TARV con conte di **CD4 basse al baseline** o che presentano una **positività per Citomegalovirus**.

Il rapporto CD4/CD8 è un **marcatore di outcome clinico e immunologico** e un buon **indicatore della funzionalità del Sistema Immune** e della **attivazione immunitaria**

La ratio CD4/CD8 inoltre correla con i **marcatori solubili di immunoattivazione**

Hunt PW, et al. J Infect Dis. 2003;187:1534-1543

- Questo rapporto può fornire utili informazioni per il monitoraggio della risposta alla HAART e potrebbe identificare quel subset di pazienti che necessitano di ulteriori approcci terapeutici

CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study

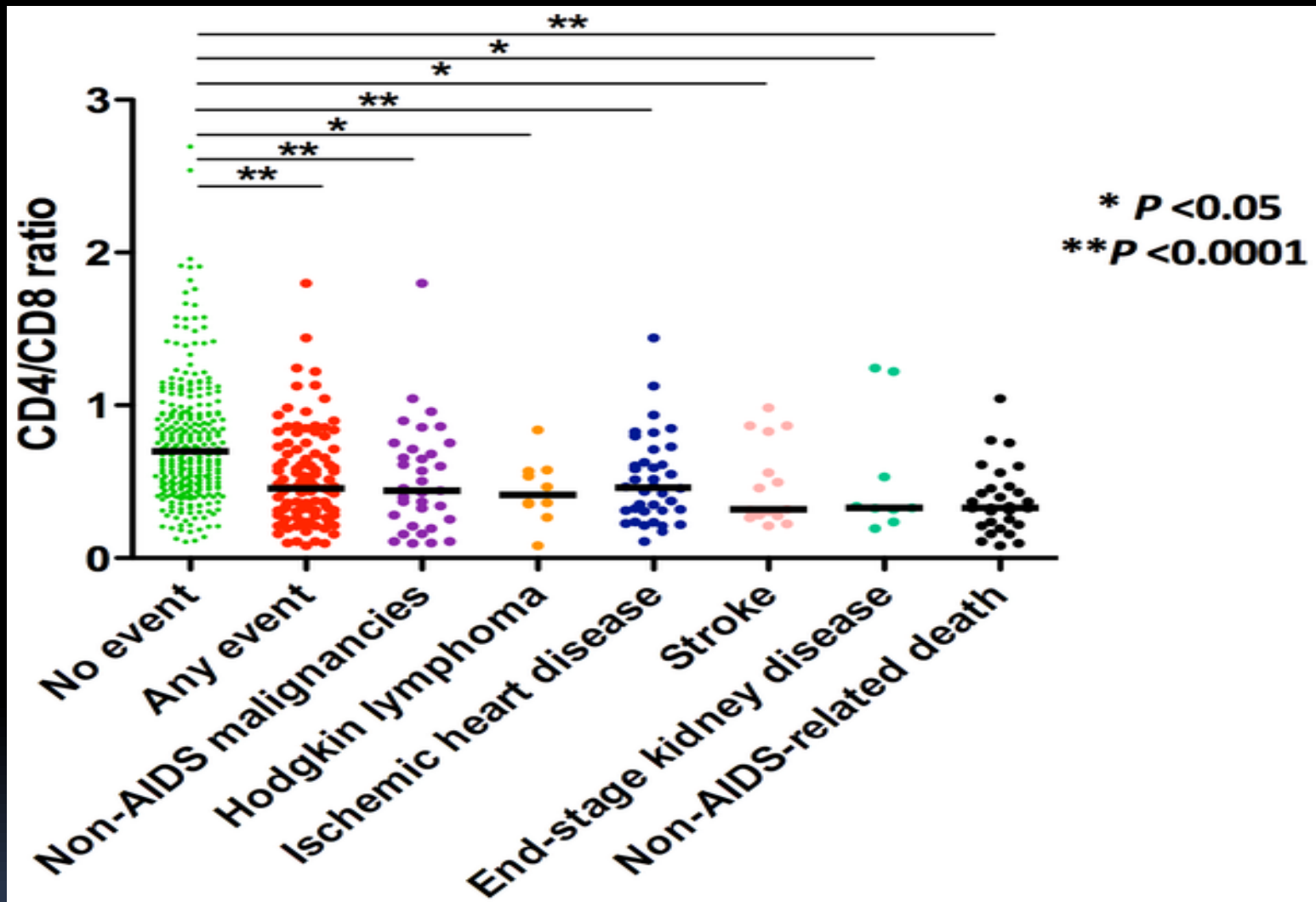
Mussini C, et al. for the Icona Foundation Study Group. The Lancet HIV. 2015; February 6
[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00006-](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00006-)

.....I dati dello studio, condotto su 3.236 soggetti con HIV, gettano nuova luce su questo biomarker:

nel corso di 5 anni di soppressione virale, meno di un terzo (**29%**, IC 95% 27-32) dei pazienti ha ottenuto la normalizzazione del rapporto CD4/CD8 (≥ 1). All'analisi multivariata, è emerso che i **pazienti che iniziavano la HAART precocemente** (ad esempio, in presenza di più alte conte di CD4) **più frequentemente ottenevano la normalizzazione del rapporto**. Al contrario, **la persistenza di un rapporto molto basso (< 0.3) era in grado di predire il rischio di eventi gravi non-AIDS correlati o di decesso, indipendentemente dalla conta dei CD4**

Il rischio relativo di progressione di malattia nei pazienti con un rapporto CD4/CD8 basso (< 0.3) vs alto (< 0.45) risultava pari a 1.51 (IC 95% 1.09-2.09), con un effetto simile a quello di importanti fattori di rischio di progressione (come la tossicodipendenza per via ev, l'ipertensione o la coinfezione con HCV)

Figure 2. CD4/CD8 ratio according to the presence and type of event



Serrano-Villar S, Pérez-Elías MJ, Dronda F, Casado JL, Moreno A, et al. (2014) Increased Risk of Serious Non-AIDS-Related Events in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy Associated with a Low CD4/CD8 Ratio. PLoS ONE 9(1): e85798.

doi:10.1371/journal.pone.0085798

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0085798>

HIV & HCV: double pro-inflammatory challenge

**HCV co-infection is a driver of
immune activation in cART-
treated HIV**

HCV co-infection is associated to higher T-lymphocyte activation on cART

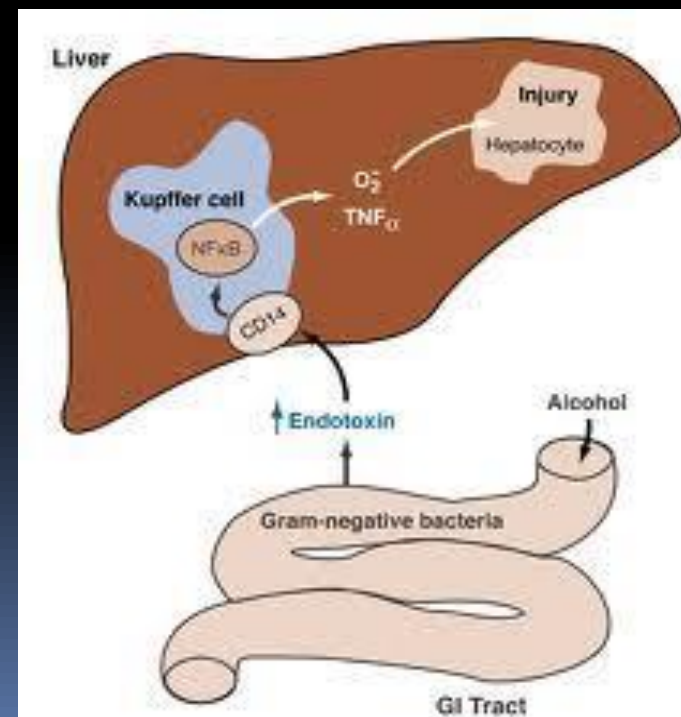
Table 3. Factors associated with changes in activated (CD38⁺HLA-DR⁺) T cell counts in 99 human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients with sustained plasma HIV RNA levels \leq 1000 copies/mL.

Factor	CD4 ⁺ T cells				CD8 ⁺ T cells			
	Unadjusted analysis		Adjusted analysis ^a		Unadjusted analysis		Adjusted analysis ^b	
	Mean change (95% CI) in activated T cells, %	<i>P</i>	Mean change (95% CI) in activated T cells, %	<i>P</i>	Mean change (95% CI) in activated T cells, %	<i>P</i>	Mean change (95% CI) in activated T cells, %	<i>P</i>
Each 1-month increase in duration of viral suppression ^c	-0.04 (-0.09 to 0.004)	.08	-0.06 (-0.1 to -0.005)	.03	-0.1 (-0.2 to -0.004)	.04	-0.1 (-0.2 to -0.01)	.04
Hepatitis C virus antibody status								
Negative	Reference	—	Reference	—	Reference	—	Reference	—
Positive	+2 (0.3-4)	.02	+2 (0.2-4)	.03	+6 (2-10)	.003	+5 (2-9)	.006
Frequency of low-level viremia in year before immunophenotyping ^d								
None	Reference	—	Reference	—	Reference	—	Reference	—
1%-50%	+0.1 (-2 to 2)	.96	-0.5 (-3 to 2)	.69	-1 (-6 to 4)	.74	-4 (-10 to 2)	.18
>50%	+3 (1-4)	.005	+2 (-0.2 to 4)	.07	+7 (3-11)	.001	+5 (0.5-10)	.03
Each increase of 100 cells/mm ³ in nadir CD4 ⁺ T cell counts	-0.5 (-1.0 to 0.1)	.11	-1 (-2 to -0.3)	.003	-0.3 (-2 to 1)	.65	-1.5 (-3.0 to -0.03)	.05

**HCV might contribute to the
excess of immune
activation/inflammation in
treated HIV via
enhanced **microbial translocation****

Microbial translocation is a driver of immune activation/inflammation and is increased in liver diseases

- La traslocazione microbica inizia rapidamente dopo l'infezione
 - Il fegato è il primo organo che "vede" questo fenomeno
- Alcohol-induced liver disease
 - Graft versus host disease
 - Primary biliary cirrhosis
 - HIV disease



Caso clinico:

A.S., maschio, 55 anni (all'epoca della prima osservazione), Omosessuale

- ✓ Fumatore; altezza 170 cm; peso 78 kg; BMD 26.99
- ✓ **Epatite cronica HCV correlata, gen. 2a/2c** (diagnosticata circa 8 anni prima della nostra osservazione)
- ✓ Cardiopatia ipertensiva in trattamento farmacologico
- ✓ Gonartrosi grave a destra quale esito di poliomielite

Il pz. era in terapia con *IFN non-pegylato* (1.5 MU tre volte la settimana) prescritta un anno addietro, senza risposta virologica ma con normalizzazione dei livelli delle transaminasi

Si consiglia test per anti-HIV e sospensione terapia con Peg-IFN e RBV

A.S.

➤ Gennaio 2006:

- ✓ CD4: **231**/mcl (14.9%)
- ✓ HIV-RNA: **6.1** log₁₀ (**1126000** cp/ml)
- ✓ HCV-RNA: **38700** UI/ml, gen. **2a/2c**
- ✓ AST: **37** U/I (v.n. 10-40); ALT: **37** U/I (v.n. 10-60)
- ✓ No terapia HAART

Infezione da HIV-1 cat. A2-CDC 1993

Epatite cronica HCV-RNA positiva (gen.2a/2c). Cardiopatia ipertensiva. Insufficienza venosa arti inferiori con ateromasia parietale del distretto arterioso. Gonartrosi grave a destra quale esito di poliomielite. Lieve stato depressivo

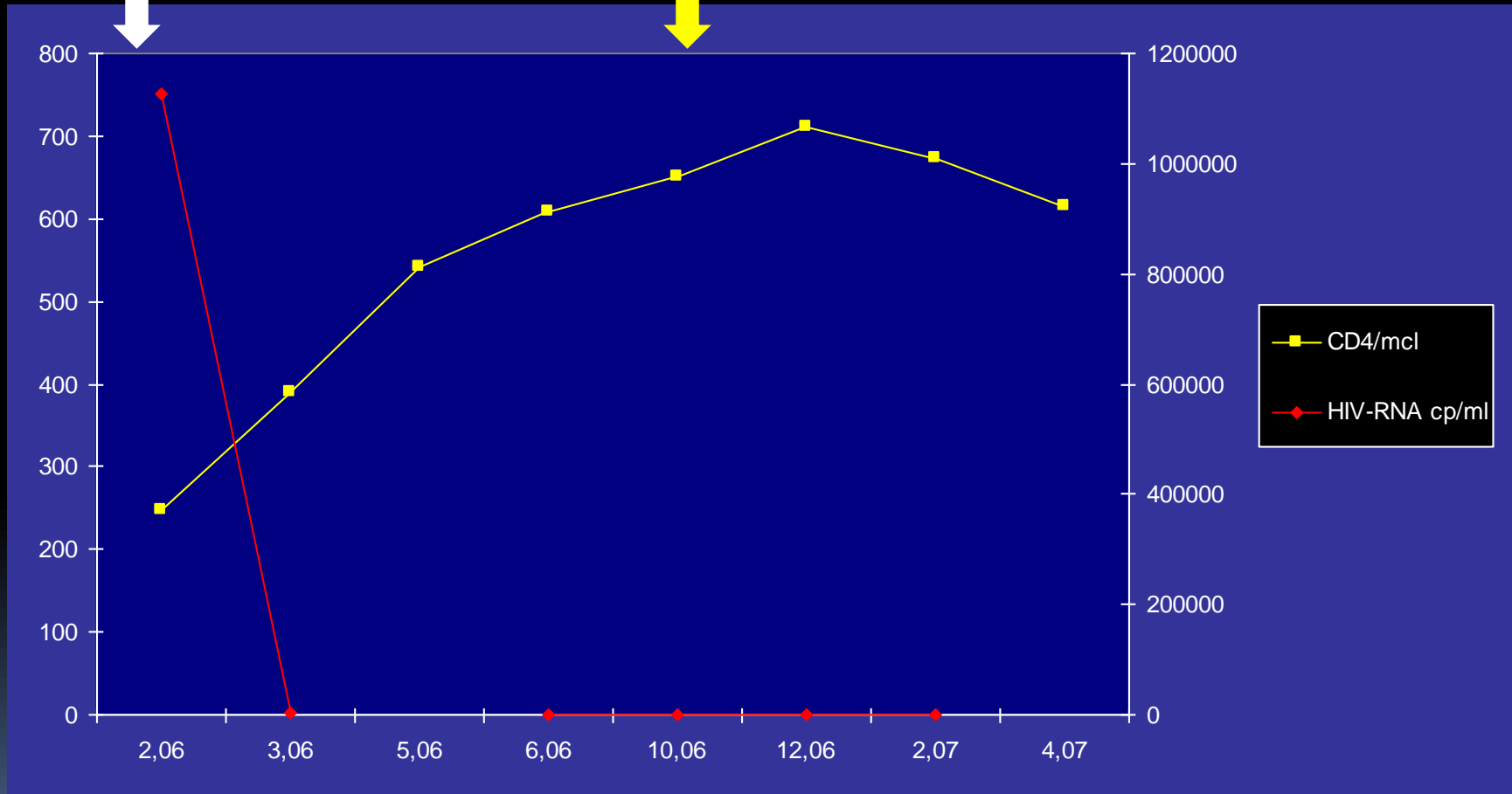
- ✓ **Febbraio 2006:** inizia HAART: **ABC+LMV + f-Amprenavir/ rtv** (primo regime HAART!)

A.S.

- ✓ Dopo sospensione della terapia anti-HCV, i valori di HCV-RNA aumentano fino a **1.820.000** UI/ml e i livelli sierici delle ALT fino a **3** volte il v.m.n. (**marzo 2006**)
- ✓ **Ottobre 2006**: risposta dissociata alla HAART con recupero immunologico ottimale (CD4: **651/mcl**) e controllo non ottimale della replicazione virale (HIV-RNA: **205 cp/ml**).
- Viene *potenziato* il regime HAART con aggiunta di ***Enfuvirtide***
- ✓ **Dicembre 2006**: la Viremia HIV finalmente raggiunge l'***undetectable*** e la conta dei CD4 si stabilizza costantemente oltre le **600** cell/mcl

P. A.S. : andamento dei CD4 e dell'HIV-RNA dopo inizio della HAART

ABC/LAM, f APV-rtv
ABC/LAM, f APV-rtv + ENF



A.S.

✓ Maggio 2007:

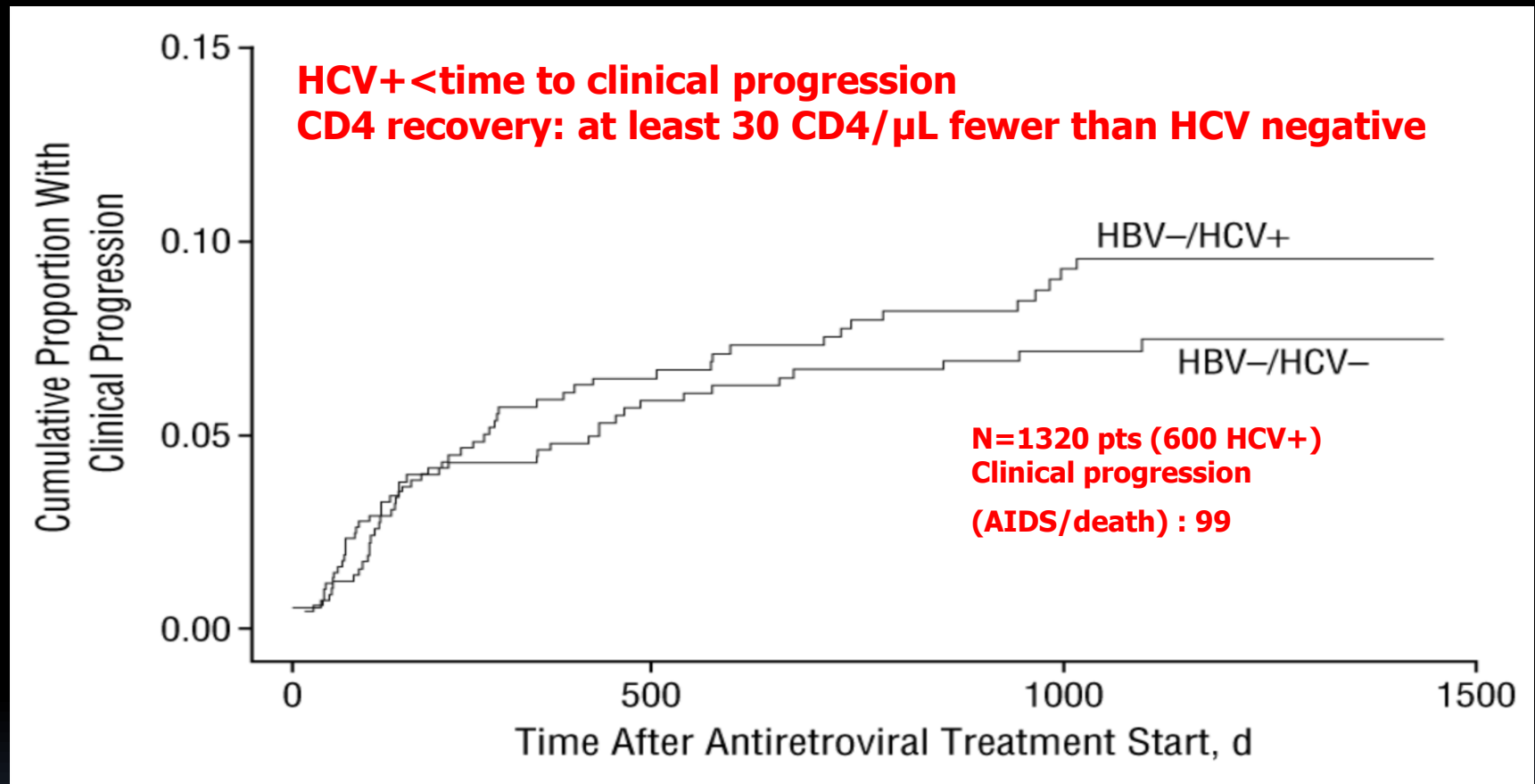
- CD4: **614**/mcl (23.3%)
- HIV-RNA: **<40** cp/ml (*PCR real time*)
- HCV-RNA: **139.000** UI/ml ($>15- <6.9 E7$)
- AST: **65** U/I (v.n. 10-40); ALT: **100** U/I (v.n. 10-60)
- Peso **75** kg; buon controllo dei valori pressori
- Autoimmunità **assente**
- Funzionalità tiroidea **nella norma**
- Ferritina nel *range* di **normalità**
- Ecotomografia: **non segni di cirrosi né segni di ipertensione portale**

✓ Forte motivazione al ritrattamento anti-HCV

Potenziali benefici della terapia anti-HCV nei pazienti HIV-sieropositivi

- **Eradicazione dell'infezione virale**
- **Ritardo nella progressione della fibrosi verso la cirrosi, miglioramento della tollerabilità e, dunque, dell'efficacia della HAART**
 - La fibrosi, specie F3-F4, è il fattore di rischio più importante per la comparsa di tossicità epatica HAART-correlata nel paziente coinfecto**
- **Prevenzione della evoluzione clinica:**
 - ✓ **scompenso**
 - ✓ **HCC**
 - ✓ **morte**

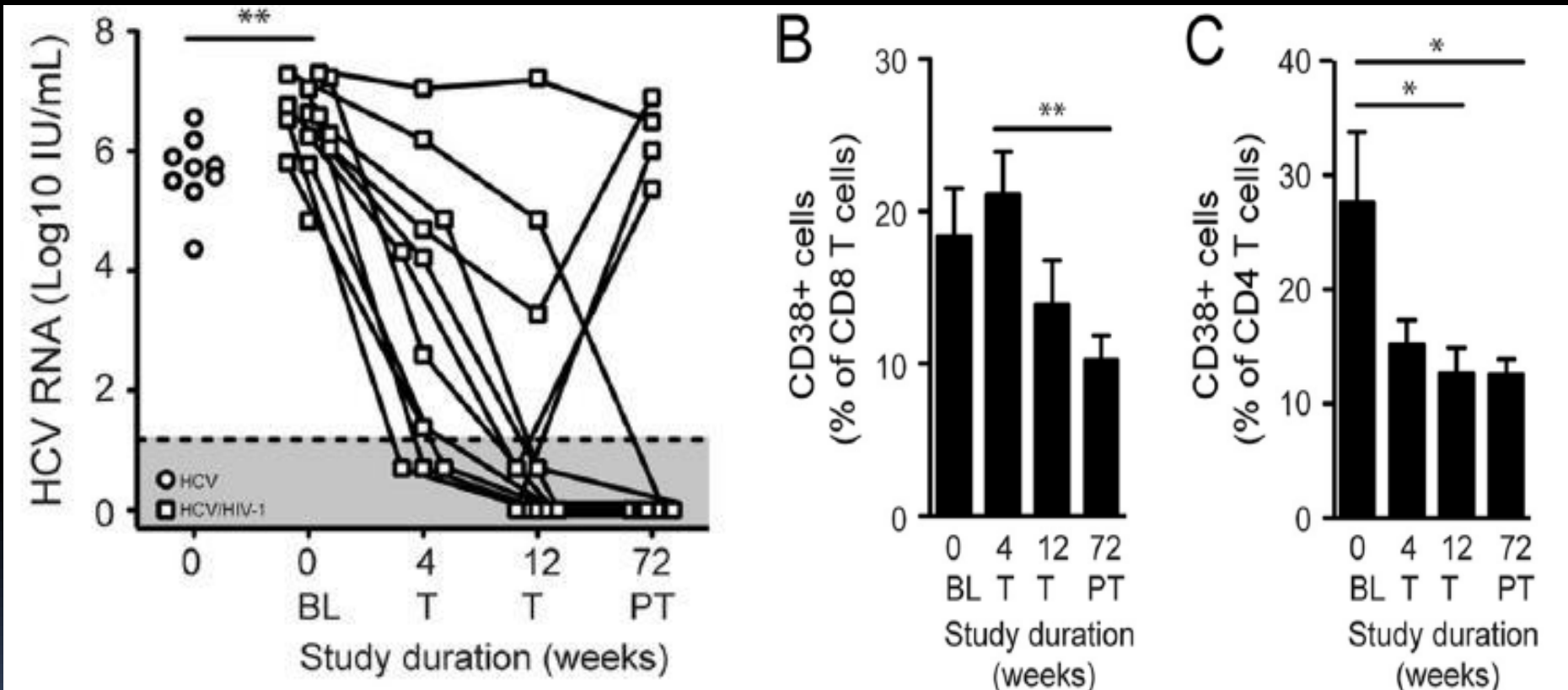
Coinfection with hepatitis viruses and outcome of the initial ARV regimens in previously naive HIV infected subjects



Cumulative proportion of human immunodeficiency virus-1–infected patients showing **clinical progression after beginning potent antiretroviral therapy**, by hepatitis virus serostatus. HBV-/HCV+ indicates hepatitis B virus–negative hepatitis C virus–positive; HBV-/HCV–, HBV–negative HCV–negative. The HBV–positive HCV–negative group and the HBV–positive HCV–positive group are not illustrated because of the limited number of clinical events (6 in each group).

Reduction of T-cell activation by anti-HCV treatment

356 HIV+ cART-treated : 130 HCV co-infected



A.S.

Maggio 2007:

- Inizia terapia con **Peg-IFN α -2a (180 μ g/settimana) plus RBV (800 mg/die)**
- **Modifica regime HAART:**
 - Sospende ABC/LAM ed Enfuvirtide
 - aggiunge **TDF+FTC (co-formulati)**

Interazione ABC-RBV

- Riduzione dei livelli plasmatici ed intracellulari di RBV è stata segnalata in soggetti in terapia con ABC
- L'interazione correla con una ridotta **chance** di **SVR**, specie in soggetti esposti a più bassi livelli di RBV

Barreiro P., Vispo E., Maida I., et al. Negative impact of abacavir on response to pegIFN plus RBV in HIV/HCV coinfecting patients. 58th Annual meeting of the American Association for the study of Liver Diseases (AASLD) 2007, Abstr. 342.

A.S. : risposta al trattamento

Dopo **un mese** di trattamento:

- HCV-RNA quantitativo ridotto a **265 UI/ml**
- Valori di transaminasi nei limiti della norma

Al **2° mese**:

- Viremia HCV non dosabile;
- Transaminasi sieriche nei limiti della norma

Successivamente:

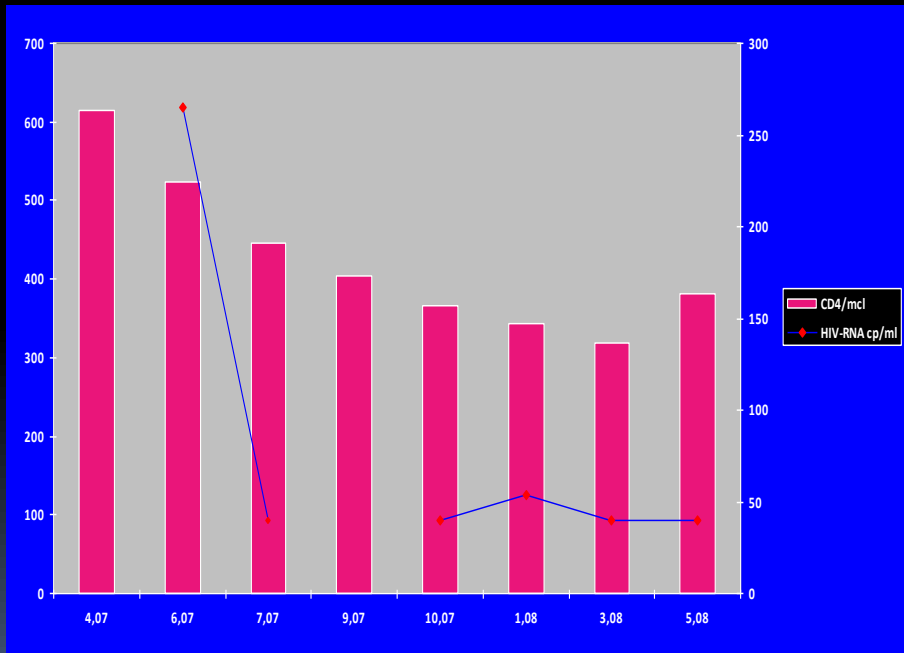
- Persistenza di viremia HCV non dosabile e transaminasi nei limiti della norma ai controlli eseguiti al 3°, 6°, 9° e 12° mese di terapia

P. A.S. Tollerabilità del trattamento

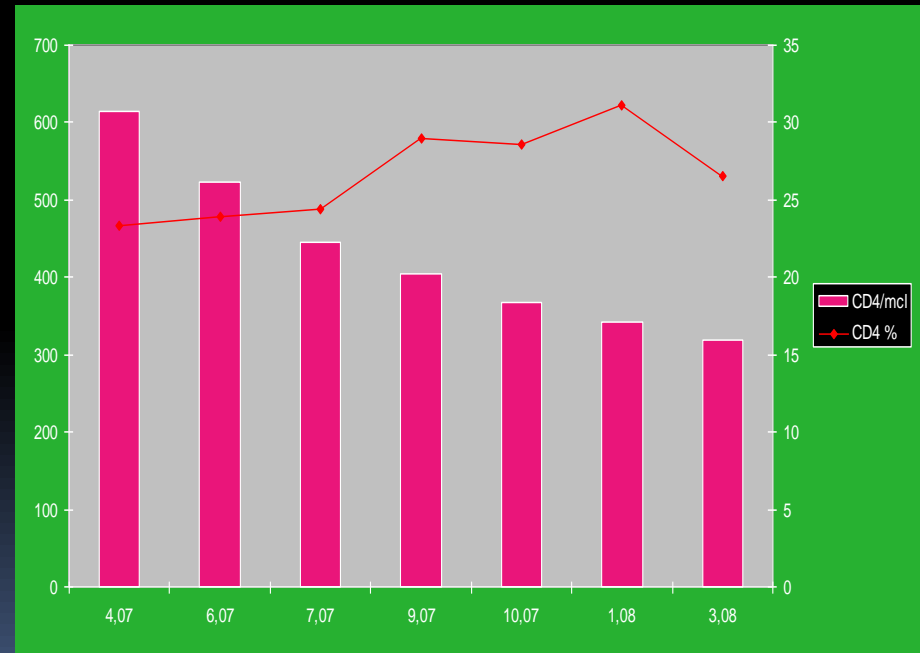
- **Più che discreta la tollerabilità alla terapia;**
- **Non particolarmente preoccupante la tossicità ematologica ed il calo dei CD4 in valore assoluto osservati in corso di trattamento**
- **Non evidenti segni di peggioramento della stato depressivo**
- **Motivazione alla terapia ed aderenza alla stessa *ottimali* (migliorati dalla risposta virologica ottenuta!)**



A.S. : Andamento dei CD4 e della viremia HIV dopo inizio della terapia anti-epatite C



A.S.: Andamento dei CD4 in valore assoluto ed in percentuale dopo inizio della terapia anti-epatite C



A.S.

Aprile 2008:

RM rachide in toto: ***Spondilodiscatrosi con segni di sofferenza discale C5-C6 e C6-C7. Ateromasia dell'aorta addominale***

RM encefalo: ***segni di sofferenza cerebrale su base vasculopatica***

- ✓ Aggiunge alla terapia già praticata Ticlopidina

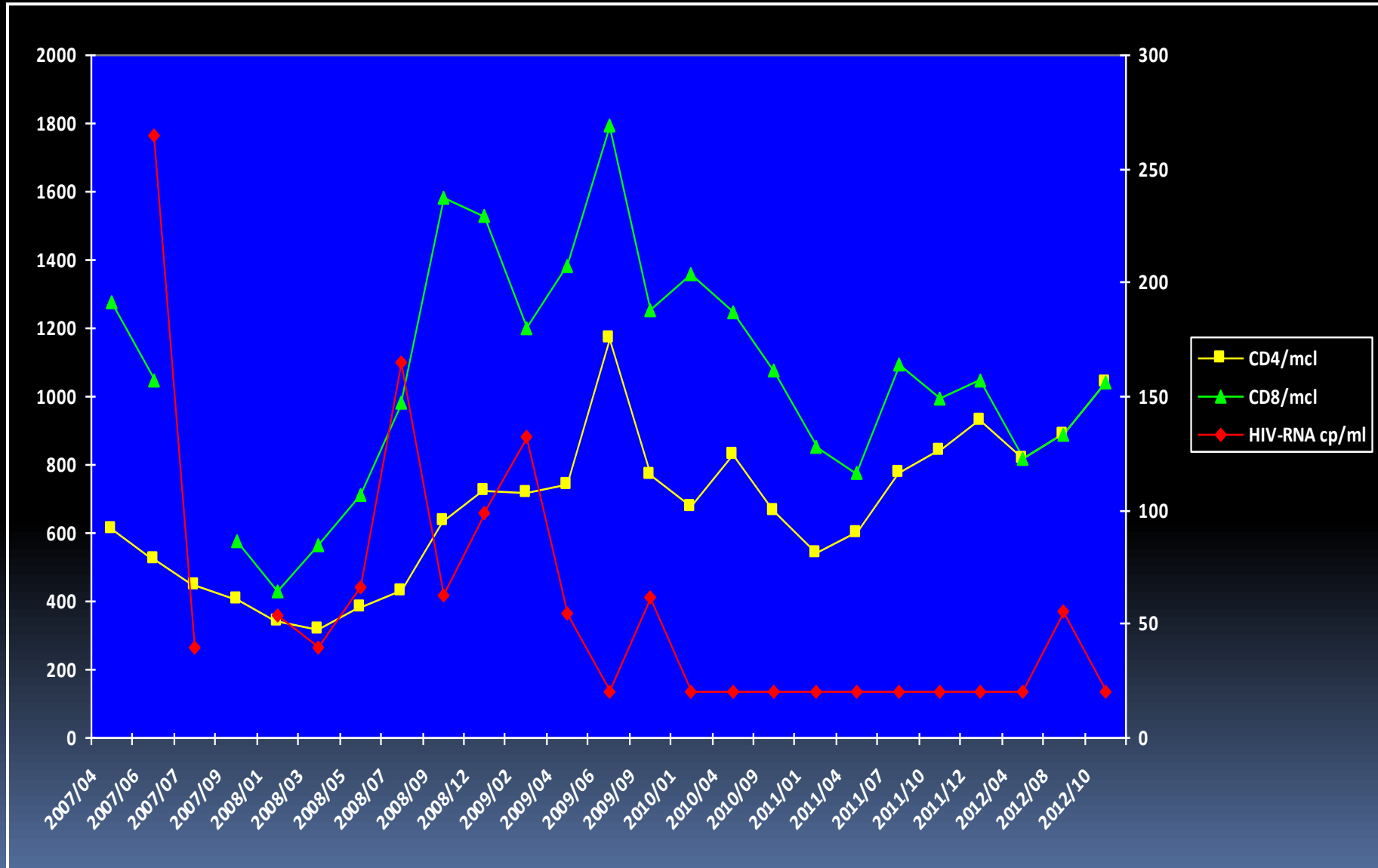
Maggio 2008: Completato ciclo di terapia anti-Epatite C

Dopo la sospensione della terapia anti-HCV il paziente mantiene più che discrete condizioni generali

- ✓ **Le transaminasi sieriche si mantengono costantemente nella norma**
- ✓ **L'HCV-RNA permane non dosabile**
- ✓ **L'ecotomografia addome rivela solo una lieve epatomegalia con segni di steatosi**

AS.: Andamento dei CD4 e della viremia

HIV durante e dopo sospensione della terapia anti-epatite C (da aprile 2007 a ottobre 2012)



A.S.: Qualche considerazione

- Certamente la HAART è efficace (ci sono però frequenti blip certamente espressione di viremia residua)
- C'è un buon recupero di CD4
- Ma il rapporto CD4/CD8 è costantemente <1 e solo verso la fine del periodo considerato si avvicina all'unità (dunque persiste lo stato di immunoattivazione sebbene sia stato eradicato uno dei trigger principali: l'HCV)

A.S.: Ottobre 2012

- Il paziente si presenta alla nostra osservazione riferendo un episodio parestetico all'emilato sx della durata di qualche ora
- Viene consigliato ricovero nel corso del quale si eseguono tra l'altro:
 - ✓ Holter pressorio: ***“non ottimale controllo dei valori pressori sistolici”***
 - ✓ Angio TC del sistema vascolare cerebrale: ***“segni di atrofia cortico-sotto-corticale e diffusa ipodensità della sostanza bianca periventricolare nel cui contesto si apprezzano alcune areole di più netta ipodensità di significato malacico in sede frontale e parietale destra. Altresì evidente in sede occipitale dx, adesa alla falce, piccola immagine spontaneamente iperdensa con marcato enhancement dopo mdc compatibile con piccolo meningioma”***

- ✓ **Ecocardiogramma:** *“ipertrofia lieve del V.S., dilatazione dell’A.S. e lieve insufficienza mitro-tricuspidalica”*
- ✓ **Ecocolordoppler dei TSA:** *“presenza di placche miste dei TSA bilateralmente interessanti l’origine della Carotide interna ed esterna (stenosanti per il 50- 70% a destra e per il 50% a sinistra)*

A.S. Rivalutazione del paziente

Fattori di rischio CV?

Certamente Sì: Fumo, sesso, età, cardiopatia ipertensiva

Rischio di mal. cardiaca coronarica: 42.5%; rischio IM: 22.9%; rischio di stroke: 10.2%: rischio per MCV: 49.8%.

Rischio morte per malattia coronarica: 12.2%; rischio morte per malattia CV: 20%) – Risk Assessment Tool for Estimating the 10-year Risk of Having a Heart Attack: **21%** (*National cholesterol education program*)

Immunoattivazione?

Certamente Sì: CD4/CD9 ratio **<1**; pregressa coinfezione con HCV

Altri fattori di rischio?

Certamente Sì: Lunga storia di Infezione da HIV. Polifarmacoterapia per comorbidità. Terapia con Antiretrovirali di prima generazione

CVD and specific antiretrovirals

- Specific antiretroviral drugs associated with increased risk for MI include
 - didanosine
 - abacavir
 - indinavir
 - lopinavir/rtv
 - ***fosamprenavir/rtv***
- Not supported by randomised controlled trials

A.S. Possibilità di intervento

- **Cambiamento degli stili di vita (?)**
- **Modifica del regime ARV e di quello polifarmacologico**
 - ✓ **Basso impatto lipidico**
 - ✓ **Minime interazioni con farmaci non ARV**
- **Valutazione cardiocirurgica specialistica**

A.S.

Terapia prescritta

- **acidi grassi polinsaturi (1000mg tid);
Cardioaspirina (300mg/dì);
Olmesartan/idroclorotiazide (20/25mg/dì),
Amlodipina (10mg/dì);
Bisoprololo emifumarato (1.25mg/dì);
Ticlopidina (1cp bid),
Colecalciferolo (100.000 UI/mese) e
Rosuvastatina (10 mg/dì).**
- **Modifica del regime HAART:**
 - **sospensione del *TDF* e del *f-APV***
 - **Inizio regime con *Raltegravir, FTC, DRV/rtv*
(600/100 bid) (CPE score: 9)**



Effects of Switching from Efavirenz to Raltegravir on Endothelial Function, Bone Mineral Metabolism, Inflammation, and Renal Function: A Randomized, Controlled Trial

Samir K. Gupta, MD, MS,
Indiana University School of Medicine

Abstract

We performed a randomized, controlled trial in 30 HIV-infected participants to either continue tenofovir/emtricitabine/efavirenz (Continuation Group) or switch to tenofovir/emtricitabine/raltegravir (Switch Group) for 24 weeks. There were no significant differences in the changes in flow-mediated dilation, 25(OH)vitamin D, or parathyroid hormone levels. Total cholesterol, high sensitivity C-reactive protein, serum alkaline phosphatase, sCD14 levels, and renal function significantly declined in the Switch Group compared to the Continuation Group; however, sCD163 levels significantly increased in the Switch Group. **These findings suggest that raltegravir is not inherently more beneficial to endothelial function compared to efavirenz but may impact renal function and monocyte activation.**

In HIV-infected study participants receiving TDF/FTC/EFV as their first regimen and with suppressed viremia, we did not find that switching the EFV component of this regimen to RAL resulted in changes in endothelial function over 24 weeks. **These data do not support the hypothesis that RAL is intrinsically more beneficial to the endothelium compared to EFV.** Our results are similar to those found by Masia et al¹⁵ who also found no change in FMD by switching from a protease inhibitor to RAL or by Hatano et al¹⁶ who found no improvement in FMD after RAL intensification.

We surprisingly found declines in renal function, both in estimated creatinine clearance and in eGFR, in the Switch Group compared to the Continuation Group. The differences between groups in eGFR we observed were approximately 10 mL/min/1.73², which are similar to the declines found in those initiating TDF.^{5, 22, 23} The integrase inhibitor dolutegravir has been reported to increase serum creatinine through inhibition of creatinine secretion via the human organic cation transporter 2 (hOCT2) in the renal proximal tubule but does not lead to actual declines in directly measured GFR.²⁴ This inhibition of hOCT2 should not lead to changes in serum cystatin C. **As such, the increases in both cystatin C and creatinine with RAL in this study may suggest a true negative effect on glomerular function.**

The mechanism by which RAL may worsen renal function in those who are virologically suppressed is not clear. **RAL decreases circulating tenofovir concentrations, so a drug interaction leading to tenofovir nephrotoxicity is unlikely.** In addition, blood pressures did

RAL in confronto con EFV/TDF/FTC nello specifico, non mostra un effetto significativamente migliore sull'endotelio né miglioramento della funzionalità renale e dei livelli divitamina D

switch to RAL among women with central obesity.²⁰ We also explored potential changes in sCD14 and sCD163 as markers of monocyte activation with switch to RAL. Greater sCD14 levels have been linked to an increased risk of death²⁵ while higher sCD163 levels have been associated with worsening inflammatory atherosclerotic disease in those with HIV infection.^{26, 27} Similar to our results, a greater reduction in sCD14 with TDF/FTC/RAL compared to non-RAL-based regimens has been previously reported in ART-naïve patients.²⁸ It is possible that the increased penetration of RAL into gut tissue²⁹ may lead to decreased viral replication in this reservoir with consequent reductions in bacterial translocation and the monocyte-secreted lipopolysaccharide receptor sCD14. Similar to sCD14, circulating sCD163 levels are increased by lipopolysaccharide and other inflammatory triggers,³⁰ so it is not clear why switching from EFV to RAL would lead to an apparently paradoxical increase in sCD163.

30 pts in switch a TVD+RAL da ATRIPLA non mostrano benefici né sulla funzione endoteliale (misurata con FM), né sulla funzione renale (misurata sia con la cistatina C che con la creatinina) né sui livelli di vitamina D e paratormone. Vi è sì un'azione sul sCD14, correlato all'azione a livello gastroenterico, ma vi è un aumento dell'sCD163, marker di attivazione dei monociti/macrofagi, associato alla placca non calcifica nei pazienti HIV+

CROI 2015

Rosuvastatin Reduces Immune Activation and Inflammation in Treated HIV Infection



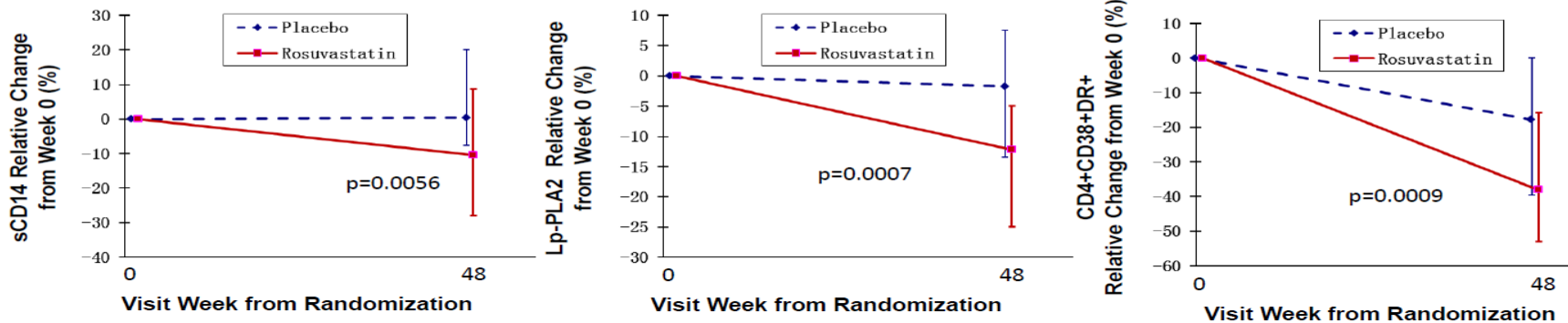
Nicholas T. Funderburg¹, Brian Claggett², Ying Jiang², Sara M. Debanne², Norma Storer², Danielle Labbato², Steven Juchnowski², Brian Ferrari,²
Michael Lederman², Grace A. McComsey²

¹The Ohio State University School of Health and Rehabilitation Sciences
²Case Western Reserve University,
University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, OH, USA

Grace McComsey, MD, FIDSA
Professor of Medicine and Pediatrics
11100 Euclid Ave., Cleveland, OH 44106
Phone: (216)844-3607
gcm9@case.edu

Rosuvastatin treatment lowers several markers of immune activation including levels of sCD14 and lipoprotein-associated phospholipase A2 and proportions of activated monocytes and T cells

La fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine è un marcatore di rischio coronarico e di ictus indipendente



CONCLUSIONS

• In HIV-infected men and women with normal LDL-C and controlled plasma HIV-1 RNA levels, 48 weeks of rosuvastatin therapy resulted in:

- A significant decline in the monocyte activation marker sCD14 and in the proportion of CD14dimCD16+TF+ monocytes
- A significant decline in the vascular inflammation marker Lp-PLA2
- A significant decline in levels of interferon gamma-induced protein 10 (IP-10)
- A significant reduction in the proportions of activated CD4+ and CD8+ T cells

• We also report reductions in several markers of inflammation and immune activation within the statin arm between baseline and week 48.

• This is a 96 week study and we will continue to measure potential changes in inflammation, immune activation, and coagulation. We will also assess the relationships between the changes in inflammation and immune activation to those of cardiovascular markers and bone metabolism.

This study was funded by a grants from the National Institutes of Health (NR012642 to GM, 1K99HL108743 to NF) and by the CWRU Center for AIDS Research (P30 AI36219).

A.S.: Gennaio-Marzo 2013

Miocardioscintigrafia S.P.E.T.dopo sforzo e a riposo

- ✓ Le immagini acquisite dopo somministrazione del tracciante all'acme dello sforzo mostrano **deficit perfusivo** in sede **infero-laterale** senza sostanziale incremento perfusivo in omosedede nelle acquisizioni dopo somministrazione del tracciante a riposo. Frazione d'eiezione ventricolare sinistra volumetricamente nei limiti della norma

Ecocolordoppler aorta addominale

- ✓ Aorta addominale soprarenale regolare per calibro e decorso del diametro di circa 2.2 cm; **lieve ectasia del segmento sottorenale distale** del diametro massimo di circa 2.6 cm con deposito parietale fibrocalcifico eccentrico, scarsamente stenosante e non emodinamicamente significativo. Pareti ispessite e calcifiche. Assenza di stenosi di rilievo emodinamico su tutto l'asse. Flussi regolari

Ecocolordoppler TSA

Vasi carotidei di regolare calibro e decorso. **Ispessimento medio-intimale. All'origine della carotide interna destra placca ipoecogena (soft) asimmetrica di circa 2.2 cm di lunghezza che determina una stenosi di circa il 65-70%, con iniziale accelerazione dei flussi.**

All'origine della carotide interna sinistra placca fibrocalcifica concentrica che determina una stenosi di circa il 40%, non emodinamicamente significativa; profili di flusso regolari.

Arterie vertebrali pervie; sensibilmente sclerotica la vertebrale destra. Arterie succlavie pervie con flussi regolari

Visita cardiologica:

- ✓ Valori pressori non adeguatamente controllati; aggiunge in terapia Cardicor 1.25 (1 cp/mattino)

Cognome e Nome : [REDACTED] Accettazione: COT201300083
 Data di Nascita : [REDACTED] Accettazione: 11/02/2013
 Codice Fiscale : [REDACTED] Specialità: IV U.O.C.
 Op. Accettazione: FATTORUSO MARIA Medico Richiedente:
 Tecnico Esecutore: BIGNARDI ELIO

DENSITOMETRIA FEMORALE CON DEXA - DENSITOMETRIA LOMBARE CON DEXA

L'analisi densitometrica eseguita con metodica DEXA a livello del collo femorale di sinistra e del rachide lombare (L1-L4) ha evidenziato i seguenti valori di densità ossea:

Femore

- T-score: -0,3 sd rispetto al picco di massa ossea
- Z-score: 0,3 sd rispetto ai valori teorici previsti per sesso ed età

Colonna

- T-score: -0,8 sd rispetto al picco di massa ossea
- Z-score: 0,1 sd rispetto ai valori teorici previsti per sesso ed età

Conclusioni

Dall'esame densitometrico sono emersi valori di densità ossea (gr/cm²), riferito al T-score, compatibili con un quadro di **normalità**, secondo la classificazione clinica dell'OMS, sia a livello femorale che lombare.

Napoli, 11/02/2013

Il Medico Radiologo
ELIO BIGNARDI

✓ **DEXA: Conclusioni**

Valori di densità ossea, riferito al **T-score**, compatibili con quadro di **normalità** secondo classificazione clinica dell'OMS sia a livello femorale che lombare.

Rischio di fratture a 10 anni: **not reported because all-scores at or above -1.0**

Ecografia prostatica e renale:

- ✓ Reni in sede, normoconformati, ad ecostruttura corticale, senza apprezzabili lesioni espansive. Non evidenza di idronefrosi, né presenza di calcoli ostruenti bilateralmente. Regolare l'indice nefrometrico e il rapporto cortico-pielico. Vescica distesa, a contenuto anecogeno, a pareti regolari senza apprezzabili alterazioni parietali vegetanti.
- ✓ Prostata di dimensioni aumentate (35x37x47 mm), ad ecostruttura finemente disomogena di tipo adenomatoso. Durante Valsalva si apprezza la presenza di ernia inguinale a destra a prevalente contenuto adiposo.

A.S.: Maggio 2013:

Angiografia carotidea, coronarografia

- ✓ Carotide destra: **carotide comune infiltrata, carotide interna severamente infiltrata e calcifica con stenosi critica ed ulcerata al tratto prossimale.**

Carotide esterna esente da stenosi

- ✓ **Carotide sinistra:** asse carotideo infiltrato e calcifico ma esente da stenosi significative.

Pressione aorta 120/70

- ✓ **Coronaria sinistra:** tronco comune esente da stenosi.

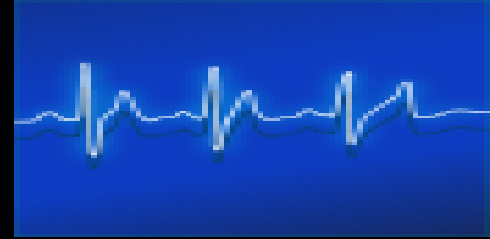
IVA. Di buon calibro ed estensione, diffusamente infiltrato ma esente da stenosi significative. Il I ramo diagonale di piccolo calibro ed estensione è diffusamente e severamente infiltrato.

Circonflessa: di buon calibro ed estensione, infiltrato, presenta stenosi del 40% al tratto prossimale con letto a valle infiltrato. Il I MO è infiltrato ma esente da stenosi. Il II MO presenta stenosi critica al tratto medio con letto a valle di modesta entità

- ✓ **Coronaria destra:** *dominante, di grosso calibro, occluso al primo centimetro e rivista per circolo collaterale omo ed eterocoronarico.*

CONCLUSIONI: Aterosclerosi coronarica monovasale. Indicazioni a tentativo di ricanalizzazione della coronaria destra e successiva PTA dell'arteria carotide interna di destra.

A.S.



- ✓ L'indicazione era per intervento di *ricanalizzazione del ramo circonflesso ed endoarteriectomia della carotide interna destra*, cui il paziente viene sottoposto nell'**ottobre 2013**
- ✓ Dopo l'intervento le condizioni generali miglioravano e i successivi controlli escludevano recidive stenosanti emodinamicamente significative a carico della carotide comune destra;
ancora evidenti tuttavia placche stenosanti per il 50% all'origine della *carotide interna* e per il 30% all'origine di quella *esterna* a destra e placche iso-iperecogene coinvolgenti l'origine della *carotide interna* ed *esterna* di sinistra, stenosanti per il 40% e 50%, rispettivamente

A.S.

- Ecodoppler arti inferiori (18.09.15)

Multiple placche calcifiche estese fino all'ATP in tutti i distretti esplorati (assi iliaci, femorali, poplitei e tibiali). A dx le placche determinano già a livello dell'AFS caduta di flusso severa e si repertano dalla AFS fino all'ATP profili veloci metrici di tipo post-stenotico, sulla ATO il profilo da rivascolarizzazione è di velocità insufficiente (38 cm/sec). A sx le placche non hanno effetto emodinamico e i profili veloci metrici sono demodulati ma restano trifasici e di regolare VPS fino all'ATP.

- Ecodoppler venoso arti inferiori

circolo venoso profondo pervio e continente bilateralmente sia sul territorio femorale che popliteo. Crosses safeno-femorali e safeno-politee continenti. Continenti gli assi safenici sia interni che esterni.

▪ Ecocolordoppler cardiaco

Ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro con buona contrattilità globale. Ocinesia. Ipocinesia medio-basale della parete inferiore e posteriore. Disfunzione diastolica di I grado. Anulus posteriore mitralico calcifico. Sclerosi dei lembi mitralici. Insufficienza mitralica lieve. Insufficienza tricuspidalica non significativa con stima di PAPs di 30 mmHg. Atrii destro e sinistro nei limiti. Radice aortica regolare per calibro. Ventricolo destro di normali dimensioni e funzione sistolica.

▪ Ecocolordoppler dei TSA

IMT dx 0.8 mm; IMT sx 0.8 mm

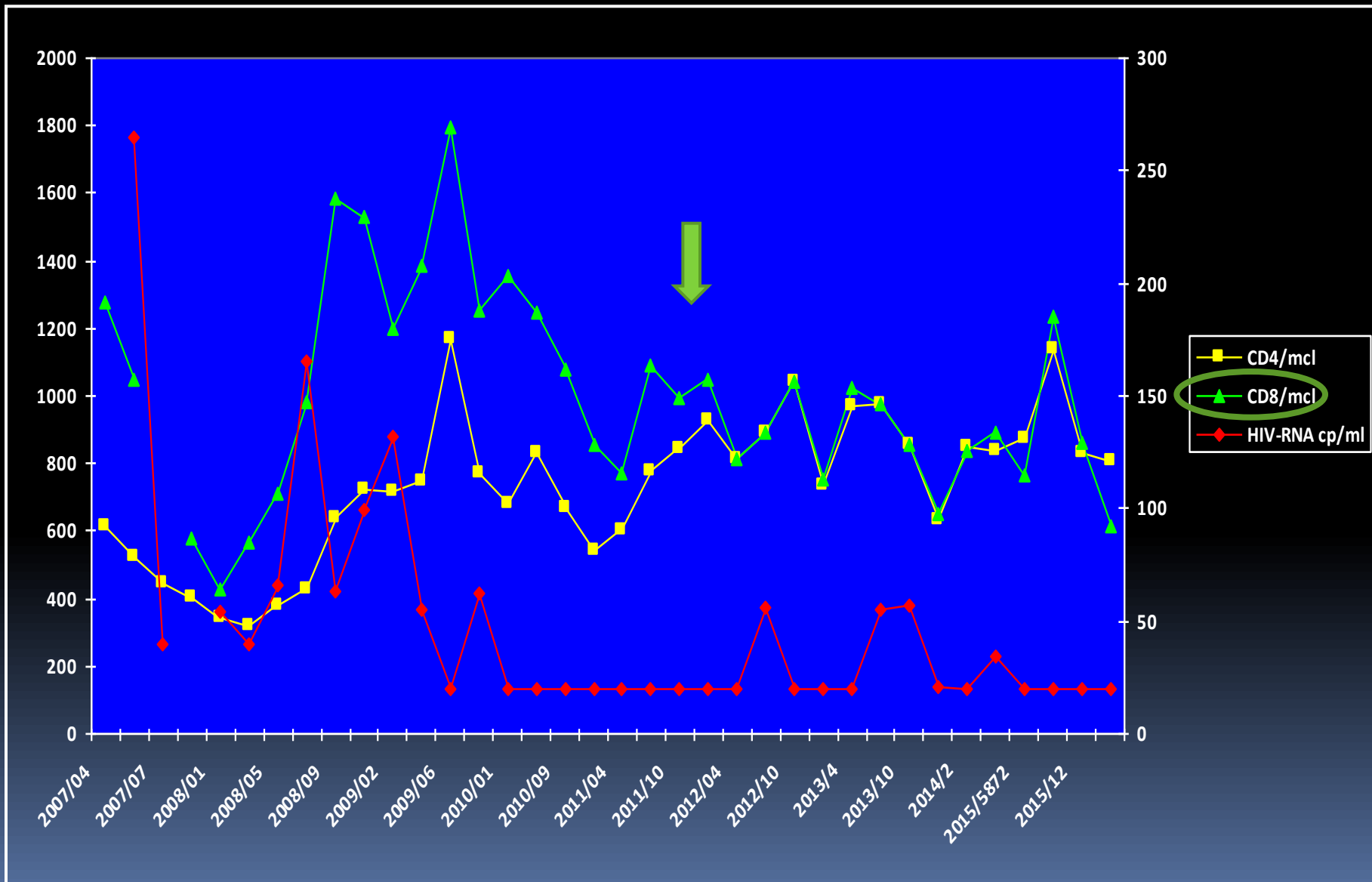
A dx: sclerosi parietale diffusa. Esiti di tromboendarteriectomia sulla carotide comune senza segni di restenosi. All'origine della carotide interna placca anecogena stenosante per il 50% circa. All'origine della carotide esterna placca isoecogena stenosante per il 30% circa.

A sx: Carotide comune normale per calibro con sclerosi parietale.

Al sifone placca circolare, iso-iperecogena, coinvolgente l'origine della carotide interna e stenosante per circa il 40%, e della carotide esterna stenosante per circa il 50%. Arterie vertebrali pervie con flussi ortodromici.

AS.: Andamento dei CD4 e della viremia HIV

(da aprile 2007 a febbraio 2016; ↓ = cambio HAART: *RAL, FTC, DRV-rtv*)



A.S. marzo 2016

- L'HCV-RNA qualitativo (metodica PCR: $>15- <6.9 E7$) è a tutt'oggi non rilevabile
- Le transaminasi risultano costantemente nei limiti della norma (AST: 18 UI/l; ALT: 30 UI/l)
- Funzionalità renale mantenuta: Azotemia: 23 mg/dl; Creatinina: 0.6 mg/dl.
- Profilo glico-lipidico: Glicemia 106 mg/dl; Col. tot.: 145 mg/dl; Col. HDL: 36 mg/dl; Col. LDL: 103 mg/dl; Tg: 133 mg/dl
- Omocisteina: 16 $\mu\text{mol/L}$
- D-Dimero: 227 ng/ml (<250)
- PCR: **0.8** mg/dl (up to 0.3)
- Insulinemia **22.4** $\mu\text{UI/ml}$ (v. n. up to 17)

- Buon controllo immunovirologico dell'infezione da HIV:
 - ✓ HIV-RNA = **<20** (PCR real time)
 - ✓ CD4= **806** cell/mcl (32.51%); CD8= **617** (24.89%) CD4/CD8: 1.31

A.S. E' cambiato qualcosa e se sì, cosa?

Fattori di rischio CV?

Certamente Sì: Fumo, sesso, età, cardiopatia ipertensiva

Immunoattivazione?

Presente ma forse ridotta:

PCR positiva (D-Dimero nei limiti) CD4/CD9 ratio >1 ; non più coinfezione con HCV, uso di farmaci antiretrovirali più nuovi, terapia con statine

Altri fattori di rischio?

Certamente Sì:

Lunga storia di Infezione da HIV. Polifarmacoterapia per comorbidità

Considerazioni finali

- Spesso dietro una mancata risposta alla terapia anti-HCV si nasconde un'infezione da HIV non nota, che andrebbe sempre comunque esclusa
- La coinfezione HIV/HCV è un doppio driver di immunoattivazione e di traslocazione
- L'eradicazione dell'infezione da HCV ha sicuramente effetti positivi anche sulla immunoattivazione
- Non in tutti i pazienti vengono sistematicamente valutati markers di immunoattivazione. L'uso del rapporto CD4/CD8 potrebbe però fornirci indicazioni sull'outcome clinico immunologico del paziente, sullo stato di immunoattivazione dello stesso e individuare quei pazienti che necessitano di una più stretta valutazione e di interventi terapeutici
- La HAART anche la più efficace, non annulla lo stato di immunoattivazione e non ripristina spesso un normale valore della CD4/CD8 ratio
- Mancano ancora evidenze sul fatto che i nuovi farmaci (INI) siano migliori in tal senso (EVG?)
- L'uso di statine e aspirina potrebbe ridurre il rischio CV almeno nei pazienti a più alto rischio