

Il fenotipo fragile nella caratterizzazione clinica del paziente con infezione da HIV

Definizione e diagnosi di fragilità

La fragilità è una sindrome biologica caratterizzata da una diminuita riserva e resistenza agli stress fisici e psicologici che deriva dal progressivo declino di molteplici sistemi fisiologici di omeostasi.¹ Tale condizione pur essendo potenzialmente reversibile nelle fasi precoci, si associa ad un aumentato rischio di salute del paziente correlandosi al rischio di istituzionalizzazione, ospedalizzazione e morte.

Diversi gruppi di lavoro hanno sviluppato e descritto diversi approcci concettuali e metodologici per descrivere questa condizione morbosa:

1. Il “modello fenotipico”, descritto da Fried, si limita a descrivere alcune caratteristiche biologico-funzionali della sindrome.² Il fenotipo fragile è definito da almeno tre delle seguenti cinque caratteristiche: perdita di peso non intenzionale; astenia e facile affaticabilità; basso livello di attività fisica; lenta velocità del cammino in un percorso di 4,5 metri; ridotta forza muscolare, misurata con hand grip test.²

2. Il modello “dell’accumulo dei deficit”, descrive la natura funzionale e clinica del paziente. La fragilità viene misurata mediante un indice calcolato dalla somma di deficit d’organo rapportati in scale comparative.^{3,4}

3. Il modello “multidimensionale” interpreta la condizione integrata⁵ e multidimensionale⁶ di invecchiamento esplorando l’interazione di diversi domini⁷ quali: disabilità funzionale, cognitiva, tono dell’umore, stato nutrizionale, presenza di polipatologie, contesto sociale e assistenziale del soggetto. In questo modello la persona anziana è considerata nel contempo fragile, per la propria condizione di vulnerabilità, ma anche “robusta” per avere superato le innumerevoli necessità di ambientamento che la vita impone.

La letteratura corrente suggerisce che l’infezione da HIV, al pari di altre malattie croniche, si associ a un fenomeno di “invecchiamento accelerato” e pertanto rappresenti un fattore di rischio per la fragilità.^{8,9}

La fragilità nei pazienti con HIV è stata descritta solo negli ultimi anni utilizzando esclusivamente il modello fenotipico di Fried. Tale modello tuttavia non è mai

stato validato nei pazienti con infezione da HIV. Alcuni Autori ritengono che la fragilità, essendo una condizione non patologia specifica, deve descrivere un fenotipo comune alle varie condizioni morbose. Al contrario altri Autori ritengono che, esistendo fattori HIV specifici nel fenotipo di invecchiamento del paziente con infezione da HIV, sia necessario identificare un fenotipo fragile HIV specifico.

Riportiamo di seguito 3 studi recenti che hanno contribuito a descrivere il fenotipo fragile nella caratterizzazione clinica del paziente con infezione da HIV.

■ *Frailty and Pre-frailty in a Contemporary Cohort of HIV+ Adults SUN STUDY (Onen N et al.)¹⁰*

Questo studio, prospettico osservazionale, ha fornito la prevalenza di fragilità in una popolazione (308 pz) con infezione da HIV (età mediana 47 anni). Il 40% dei soggetti di età <50 anni con infezione da HIV e viremia controllata risultava essere pre-fragile (117 pz) o fragile (15 pz).

La fragilità si associava a depressione, età aumentata, pregresso evento AIDS e basso indice di percezione della salute. I limiti di questo studio erano la limitata numerosità campionaria, la descrizione di fragilità con il solo approccio fenotipico e soprattutto la mancanza di un gruppo di controllo.

■ *Frailty Predicts Mortality in a Cohort of HIV-Infected and At-Risk Injection Drug Users: ALIVE cohorts (Piggott D et al.)¹¹*

Questo studio caso-controllo, condotto nel periodo tra il 2005 e il 2008, ha valutato l’impatto della fragilità sulla mortalità in una coorte di tossicodipendenti per via endovenosa costituita da 351 pazienti con infezione da HIV e 879 controlli HIV negativi. L’età media dei partecipanti alla coorte era di 48 anni. La prevalenza di fragilità era del 12% nei casi e del 7,6% nei controlli. La fragilità e la pre-fragilità sono risultati entrambi significativamente associati all’infezione da HIV.

L’avanzare dell’età e l’infezione da HIV erano associati ad un aumentato rischio di mortalità: il rischio di morte nei pazienti HIV fragili era 3,4 volte maggiore rispetto ai controlli HIV negativi. Tale rischio incrementava ad oltre 8 volte confrontando i pazienti HIV infetti fragili rispetto ai controlli negativi non fragili.

Il pregio di questo studio era quello di confrontare pazienti HIV infetti e non infetti paragonabili per età e che condividono le medesime condizioni di rischio della salute, identificando in maniera chiara l'infezione da HIV come perduttore indipendente di fragilità.

■ **Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population (Guaraldi G et al.)¹²**

Questo studio caso-controllo ha valutato la prevalenza e i fattori di rischio per comorbidità non infettive (patologia cardiovascolare, ipertensione, diabete, insufficienza renale e fratture) in un'ampia coorte di pazienti con infezione da HIV (2.854 pz) afferenti alla Clinica Metabolica dell'Università di Modena, confrontandola con la popolazione generale (8.562 pz) appaiata per età, sesso e razza della corte CINECA ARNO nel periodo compreso tra il 2002 e il 2009. Le singole patologie analizzate, ma anche l'associazione delle stesse in quadri polipatologici definiti come la presenza di due o più comorbidità, risultavano maggiori tra i pazienti con infezione da HIV rispetto ai controlli, in ogni fascia di età considerata. La prevalenza di polipatologia tra i pazienti di età tra i 41 e i

50 anni era simile a quella tra i controlli di età compresa tra i 51 e i 60 anni dimostrando un'anticipazione di circa 10 anni della condizione polipatologica.

Predittori indipendenti di polipatologia nell'intera coorte erano l'età (OR=1,11), il sesso maschile (OR=1,77), un nadir dei CD4 <200 cellule (OR=4,46) e l'esposizione cumulativa alla terapia antiretrovirale (OR=1,01).

Per una migliore comprensione della complessa relazione tra HIV, HAART, invecchiamento, comorbidità e fragilità sono necessari studi futuri prospettici che esplorino in maniera multidimensionale la fragilità. Tale sindrome clinica, se correlata a eventi clinici e alla mortalità, ha la potenzialità di diventare un nuovo marcatore surrogato della malattia da HIV nell'era della HAART. A tale fine però è necessario costruire delle scale di fragilità che generino punteggi specifici di valutazione, tali da poter valutare gli eventuali cambiamenti di questa sindrome nel tempo. Con questi strumenti si potranno così costruire studi clinici per valutare strategie di terapia antiretrovirale specifiche per il paziente fragile con infezione da HIV.

Realizzato in collaborazione con Elisa Garlassi e Antonella Santoro

Bibliografia

1. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006 Jun; 54 (6): 991-1001.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56A: M146-56.
3. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 722-7.
4. Kulminski AM, Yashin AI, Arbeev KG, et al. Cumulative index of health disorders as an indicator of aging-associated processes in the elderly: results from analyses of the National Long Term Care Survey. *Mech Ageing Dev* 2007; 128: 250-8.
5. Gobbens RJJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee M, et al. In search of an integral conceptual definition of frailty: opinions of experts. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11: 338-43.
6. Sourial N, Wolfson C, Bergman H, Zhu B, et al. A correspondence analysis revealed frailty deficits aggregate and are multidimensional. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: 647-54.
7. Gobbens RJJ, van Assen MAL, Luijckx KG, et al. Determinants of frailty. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11: 356-64.

8. Guaraldi G, Zona S, Alexopoulos N, Orlando G, Carli F, Ligabue G, et al. Coronary aging in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2009; 49 (11): 1756-62.
9. Mandalia S, Mandalia R, Lo G, Chadborn T, Sharott P, Youle M, et al. Rising population cost for treating people living with HIV in the UK, 1997-2013. *PLoS One*. 2010; 5 (12): e15677.
10. Nur Onen, P Patel, J Baker, L Conley, J Brooks, T Bush, M Kojic, J Hammer, E Overton, and SUN Study Investigators. Frailty and Pre-frailty in a Contemporary Cohort of HIV+ Adults SUN STUDY. *Poster #858 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) March 5-8, 2012 Seattle*
11. Damani Piggott, A Muzaale, S Mehta, T Brown, S Leng, and G Kirk. Frailty Predicts Mortality in a Cohort of HIV-Infected and At-Risk Injection Drug Users: ALIVE cohorts. *Poster #857 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) March 5-8, 2012 Seattle*
12. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, Berti A, Rossi E, Roverato A, Palella F. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011 Dec; 53 (11): 1120-6. *Epub* 2011 Oct 13.