

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA

ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ

DOMENIUL DE DOCTORAT MEDICINĂ

**PATOLOGIA DERMATOLOGICĂ ÎN INFECȚIA HIV DIN
PERSPECTIVA PREVALENȚEI, A ASOCIERII CU DEPRESIA
ȘI A INFLUENȚEI HIV ASUPRA CALITĂȚII PIELII
LA PACIENȚII SEROPOZITIVI**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

Prof. Dr. SORIN RUGINĂ

Student - doctorand:

Dr. ANCA RĂDUCAN

CONSTANȚA, 2015

CUPRINS

LISTĂ DE PRESCURTĂRI	pg 6
INTRODUCERE	pg 9
PARTEA GENERALĂ	pg 11
1. Virusul HIV	pg 12
2. Stadiile infecției HIV	pg 13
3. Actualități și aspecte particulare ale afecțiunilor cutaneomucoase în infecția HIV	pg 15
3.1. Epidemiologia bolilor dermatologice asociate HIV	pg 15
3.2. Infecții	pg 17
3.2.1. Infecții fungice	pg 17
3.2.1.1. Candidoza orală	pg 17
3.2.1.2. Candidoza vulvovaginală	pg 18
3.2.1.3. Dermatofitii	pg 19
3.2.2. Infecții virale	pg 20
3.2.2.1. Virusul varicelo-zosterian	pg 20
3.2.2.2. Herpes simplex	pg 22
3.2.2.3. Molluscum contagiosum	pg 23
3.2.2.4. Human papiloma virus	pg 24
3.2.2.4.1. Condyloma acuminata	pg 24
3.2.2.4.2. Veruci vulgare	pg 25
3.2.2.4.3. Epidermodisplazie veruciformă	pg 25
3.2.3. Infecții bacteriene	pg 27
3.2.4. Infecții parazitare	pg 28
3.2.4.1. Scabia norvegiană	pg 28
3.3. Boli inflamatorii non-infecțioase	pg 29
3.3.1. Dermatita seboreică	pg 29
3.3.2. Erupția papulară pruriginoasă	pg 31
3.3.3. Psoriazis vulgar	pg 32
3.4. Boli cu transmitere sexuală	pg 33
3.4.1. Sifilis	pg 33

3.5. Neoplazii asociate HIV	pg 36
3.5.1. Sarcom Kaposi	pg 36
3.6. Afecțiuni dermatologice asociate sindromului inflamator de reconstrucție imună	pg 39
3.7. Alte afecțiuni dermatologice asociate infecției HIV	pg 40
3.7.1. Pruritul	pg 40
3.7.2. Carcinoamele cutanate non-melanom	pg 42
3.7.3. Dermatomiozita	pg 42
3.7.4. Vitiligo	pg 43
3.7.5. Lupus eritematos sistemic	pg 43
3.7.6. Lipodistrofia	pg 43
3.7.7. Xeroza cutanată	pg 47
3.7.8. Reacțiile adverse postmedicamentoase	pg 48
4. Tratamentul antiretroviral	pg 49
PARTEA SPECIALĂ	pg 52
Studiul 1 – Prevalența manifestărilor cutaneomucoase la pacienții cu infecție HIV	pg 53
Introducere	pg 54
Obiective	pg 54
Material și metode	pg 55
Rezultate	pg 57
Discuții	pg 68
Concluzii de etapă	pg 72
Studiul 2 – Studiu comparativ al depresiei la pacienții HIV+ cu patologie dermatologică asociată față de pacienții HIV+ fără manifestări cutaneomucoase	pg 73
Introducere	pg 74
Obiective	pg 74
Material și metode	pg 75
Rezultate	pg 77
Discuții	pg 86
Concluzii de etapă	pg 90

Studiul 3 –Evaluarea calității pielii la pacienții HIV+, comparativ cu un lot martor HIV-, din punct de vedere al nivelului de hidratare a pielii, al pierderii transepidermice de apă și al cantității de sebum.	pg 91
Introducere	pg 92
Obiective	pg 92
Material și metode	pg 93
Rezultate	pg 99
Discuții	pg 109
Concluzii de etapă	pg 114
CONCLUZII GENERALE ȘI PERSPECTIVE	pg 115
Anexa 1 – Scor Beck	pg 118
Anexa 2 - Bibliografia	pg 123
Anexa 3 – Articole publicate <i>in extenso</i> și lucrări științifice publicate în abstract	pg 144
Anexa 4 – Rezumat	pg 172

Cuvinte cheie: *HIV, patologie dermatologică, depresie, calitatea pielii*

Actualități și aspecte particulare ale afecțiunilor cutaneomucoase în infecția HIV

Pielea este unul dintre organele țintă ale infecției HIV în toate stadiile de boală. Afecțiunile cutaneomucoase se numără printre primele aspecte clinice manifeste ale SIDA, iar la unii pacienți pot fi primul și unicul semn al infecției HIV, fiind considerate markeri ai imunosupresiei, ce conduc la diagnosticarea precoce a infecției HIV și la instituirea unui bun management al pacienților cu HIV/SIDA.

Manifestările cutaneomucoase asociate HIV sunt frecvente de-a lungul evoluției infecției HIV și cuprind afecțiuni asociate infecției HIV precoce, boli infecțioase (bacteriene, virale, fungice, parazitare), și boli cu etiologie non-infecțioasă. Cea mai mare frecvență a bolilor dermatologice în HIV a fost semnalată la un nivel $CD4^+ < 200 \text{ cel/mm}^3$ (1,2).

O dată cu introducerea terapiei ART s-a înregistrat un declin al bolilor dermatologice oportuniste asociate HIV, dar și o creștere a frecvenței reacțiilor postmedicamentoase și a bolilor non-infecțioase (3,4).

Pentru medicul dermatolog sau infecționist, aceste manifestări clinice reprezintă o provocare diagnostică și terapeutică datorită aspectelor particulare ale dermatozelor la pacienții HIV seropozitivi, fiind astfel necesară investigarea continuă a aspectelor clinice în bolile dermatologice asociate HIV și realizarea de corelații clinico-terapeutice.

STUDIUL I: Prevalența manifestărilor cutaneomucoase la pacienții cu infecție HIV

Obiectivul principal

Studiul de față a avut ca obiectiv descrierea prevalenței manifestărilor dermatologice la pacienții HIV pozitiv.

Obiectivele secundare

1. Estimarea statusului afecțiunilor cutanate la pacienții HIV pozitiv și corelarea datelor cu nivelul de celule $CD4^+$, încărcătura virală și stadiul clinic OMS al infecției HIV;
2. Evaluarea frecvenței manifestărilor cutanate în funcție de datele demografice;

3. Determinarea numărului de manifestări dermatologice per pacient HIV pozitiv;
4. Investigarea frecvenței bolilor dermatologice în funcție de tratamentul ART;

Material și metode

În perioada 01.11.2011 – 31.12.2014 am realizat un studiu observațional, prospectiv pe un lot de 145 pacienți HIV+ cu manifestări cutaneomucoase, internați în Departamentul HIV Adulți, din cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase din Constanța, sau consultați în regim ambulator în perioada menționată.

Criterii de includere

1. Infecție HIV confirmată prin testul Western-Blot pozitiv.
2. Prezența afecțiunilor dermatologice, diagnosticate de medicul dermatolog.
3. Vârsta ≥ 18 ani.

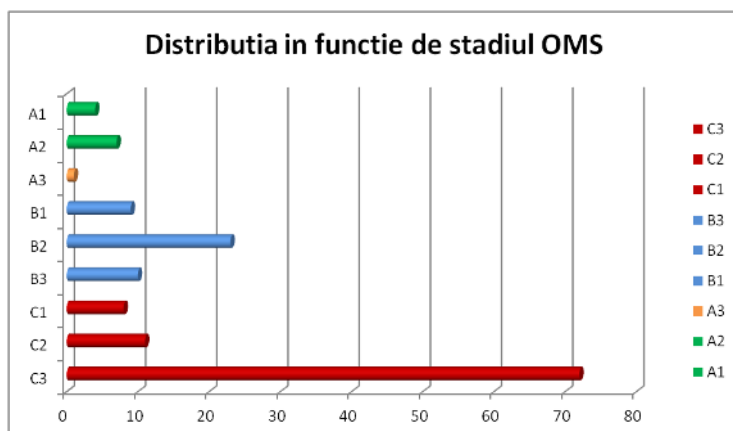
Rezultate

Caracteristicile generale ale lotului

Din totalul de 145 de pacienți cu infecție HIV și afecțiuni dermatologice, înrolați în studiu în perioada considerată, 66 pacienți (45,51%) au fost femei și 79 (54,48%) bărbați. Dintre aceștia, majoritatea pacienților, 74 (51,03%), a fost în categoria de vârstă 20 – 30 ani (40 femei și 34 bărbați), categoria cu cea mai înaltă prevalență feminină. Majoritatea pacienților provin din mediul urban (96 pacienți, 66,20%).

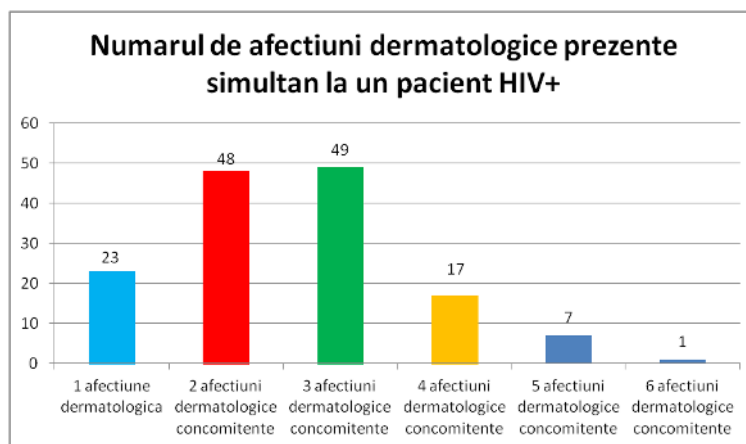
Majoritatea pacienților sunt încadrați în stadiul clinic C (91 pacienți, 85,10%), în special C3 (49,65%) (Grafic 1), și urmează tratament ARV (81,37%). Se remarcă o predominanță masculină în lotul studiat (54,48%). Principala cale de transmitere HIV a fost cea parenterală (46,20%). În plus, majoritatea pacienților provin din mediul urban (66,20%), fără un loc de muncă stabil (68,96%), sunt necăsătoriți (63,44%) și cu un nivel educațional scăzut (44,13% au terminat școala gimnazială).

Grafic 1. Distribuția pacienților în funcție de stadiul clinic OMS de infecție HIV



Per ansamblu, în acest studiu au fost stabilite 375 diagnostice dermatologice. Numărul de manifestări cutanate prezente la un singur pacient variază de la 1 – 6 boli dermatologice, cu o medie de 2 afecțiuni/pacient (Grafic 2).

Grafic 2. Numărul de afecțiuni dermatologice prezente simultan la un pacient HIV+



Prevalența manifestărilor cutaneo-mucoase din studiul de față este similară cu date raportate în literatura medicală. Spectrul de manifestări cutaneo-mucoase diagnosticate în acest studiu este redat în tabel, în funcție de categoria de boală și de nivelul CD4+ (Tabel 1).

Tabel 1. Manifestări cutaneo-mucoase diagnosticate la pacienții HIV+

Categorie de boală	Afecțiuni dermatologice	Nr. total de pacienți	Prevalența (%)	CD4<200	CD4 200 - 499	CD4 ≥500
Infecții	• Fungice					
	Candidoză orală	98	67,58	34	28	36
	Candidoză genitală	9	6,20	3	2	4
	Tinea corporis	7	4,82	3	1	3
	Onicomicoză	6	4,13	2	3	1
• Virale	Herpes Zoster	23	15,86	11	3	9

	Varicelă	1	0,68	0	1	0
	Herpes simplex	2	1,37	2	0	0
	Molluscum contagiosum	4	2,75	1	1	2
	Veruci vulgare	7	4,82	2	4	1
	Veruci plane	1	0,68	0	1	0
	Epidermodisplazie veruciformă	4	2,75	1	2	1
• Bacteriene	Ectima	1	0,68	1	0	0
	Impetigo	2	1,37	1	0	1
	Celulită	7	4,82	2	2	3
• Parazitare	Scabie	2	1,37	2	0	0
Boli inflamatorii noninfecțioase	Dermatită seboreică	46	31,72	14	13	19
	Dermatită de contact	3	2,06	0	0	2
	Erupție papulo-pruritică	1	0,68	0	0	1
	Psoriazis vulgar	2	1,37	1	0	1
Boli cu transmitere sexuală	Sifilis	9	6,20	2	4	3
	Condilomatoză	8	5,51	4	3	1
Neoplazii	Sarcom Kaposi	3	2,06	1	1	1
Alte afecțiuni	Xeroză cutanată	44	30,34	10	16	18
	Acnee vulgară	8	5,51	1	3	4
	Prurit	14	9,65	3	6	5
	Melasmă	5	3,44	1	1	3
	Hiperpigmentări postinflamatorii	4	2,75	2	2	0
	Insect bite	2	1,37	0	1	1
	Chist sebaceu	1	0,68	0	0	1
	Lipodistrofie	38	26,20	12	11	16
	Lipoatrofie	27	18,62	12	6	9
	Lipohipertrofie	11	7,58	0	5	6
	Urticarie	10	6,89	3	4	3
	Fotodermatoze	2	1,37	1	1	0
	Afte bucale recidivante	1	0,68	0	1	0

Cele mai frecvente manifestări dermatologice asociate infecției HIV, înregistrate la pacienții înrolați în studiu au fost candidoza orală (98 pacienți, 67,58%), dermatita seboreică (46 pacienți, 31,72%), xeroza cutanată (44 pacienți, 30,34%), lipodistrofia (38 pacienți, 26,20%) și herpesul zoster (23 pacienți, 15,86%).

Prezența candidozei orale se asociază statistic cu valoarea limfocitelor T CD4 <200 celule/mm³ (p=0,028) și un nivel al limfocitelor T CD4 sub 200 celule/mm³ crește riscul de a dezvolta candidoză orală de 1,3 ori (95%CI: 1,1 - 1,6).

Pentru pacienții cu viremii detectabile s-au remarcat diferențe statistic semnificative în funcție de prezența candidozei orale (Mediana 25600 copii/ml, P25%-P75% 3313-291237 la pacienții cu candidoză orofaringiană, față de cei fără candidoză orală; p=0.042, test non-parametric Mann Whitney U).

Dermatita seboreică înregistrează o predominanță masculină la pacienții HIV+, înalt semnificativă statistic ($p < 0,00001$), iar riscul relativ de a avea dermatită seboreică este de 2,3 ori (95%CI: 1,7-3,0) mai mare la bărbații HIV+ față de femei.

Vârsta medie diferă semnificativ statistic la pacienții HIV+ cu dermatită seboreică ($40,21 \pm 13,69$ ani) și la cei fără dermatită seboreică ($33,62 \pm 10,61$ ani). La pacienții seropozitivi cu dermatită seboreică s-a observat o diferență semnificativă statistic în funcție de inițierea terapiei antiretrovirale, respectiv între pacienții naivi și cei care au urmat cel puțin o schemă de tratament ARV ($p=0,002$). Astfel, riscul relativ de apariție a dermatitei seboreice este de 2,4 ori (95%CI 1,5-3,7) mai crescut la pacienții care nu urmează terapie ARV.

În urma aplicării testului t pentru egalitatea mediilor s-a evidențiat o diferență înalt semnificativă statistic în ceea ce privește vechimea infecției HIV ($p=0,001$) între pacienții cu lipodistrofie ($14,06 \pm 7,10$ ani) și cei care nu prezintă sindrom de lipodistrofie ($9,92 \pm 7,52$ ani). În plus, procentul celor cu lipodistrofie care au inițiat tratamentul antiretroviral (29,7%) este semnificativ mai mare decât procentul pacienților naivi (0%), $p=0,006$ (test Fisher exact). Riscul relativ de apariție a lipodistrofiei crește de 1,189 ori după inițierea terapiei ARV (95%CI: 1,095-1,291).

Există o diferență semnificativă statistic în funcție de stadiul HIV între pacienții cu xeroză cutanată și cei fără xeroză ($p=0,005$ likelihood ratio), procentul pacienților cu xeroză cutanată aflați în stadiile A sau B fiind semnificativ mai mare decât al celor în stadiu clinic C (40,7% față de 24,2%, $p=0,036$, test hi pătrat).

Referitor la tratamentul antiretroviral, procentul pacienților cu xeroză cutanată care urmează tratament antiretroviral este semnificativ mai mic comparativ cu cel al pacienților care nu au inițiat sau au oprit tratamentul antiretroviral (24,6% vs. 55,6%; $p=0,002$, test hi-pătrat), iar administrarea ARV este factor de protecție pentru apariția xerozei (RR: 0,442, 95%CI: 0,279-0,702).

În ceea ce privește herpesul zoster, a fost evidențiată o diferență semnificativă ($p < 0,0001$) între pacienții HIV+ cu herpes zoster în funcție de prezența coinfecției VHB (53,8% față de 12,1% în absența coinfecției VHB).

Discuții

Datele din literatură (5,6) indică faptul că dermatita seboreică și candidoza orală sunt cele mai frecvente manifestări cutaneomucoase la pacienții HIV+. În studiul nostru, prevalența acestor afecțiuni a fost similară cu cea raportată la nivel mondial, cea mai frecventă patologie dermatologică înregistrată fiind candidoza orală (67,58%), urmată de dermatita seboreică (31,72%). Interesant de remarcat este cea de a 3-a manifestare cutanată în ordinea frecvenței, xeroza cutanată, cu un procent de 30,34%, aproape dublu față de cel raportat în alte studii (4). În plus, rezultatele au evidențiat ca 26,20% dintre pacienți au prezentat lipodistrofie și 15,87% herpes zoster.

Prevalența candidozei orale la pacienții HIV+ în studiul de față (67,58%) a fost mai mare comparativ cu alte studii (44,2% (7), 32,22% (8), 53,1% (9), 32,25% (10), 37,8% (11), 11,11% (12)). Apariția candidozei orale a fost statistic asociată în studiul de față nivelului de celule CD4+ sub 200 cel/mm³, fapt raportat și în alte studii de actualitate (7,9,10,13,14,15) în care nivelul CD4+ înregistrat a fost invers proporțional cu frecvența candidozei orale, majoritatea pacienților HIV+ cu candidoză orală având valori ale CD4+ < 200 cel/mm³. În plus, rezultatele studiului actual evidențiază faptul că valorile limfocitelor T CD4+ < 200 cel/mm³ reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea candidozei, crescând riscul de 1,3 ori.

Studiul de față indică o prevalență crescută a dermatitei seboreice la pacienții HIV+, 31,72%, față de populația generală (16,17), însă se menține predominanța masculină (n= 46, M:F= 41:5). Sexul masculin constituie un factor de risc în dezvoltarea dermatitei seboreice, riscul relativ fiind de 2,3 ori mai mare la bărbații HIV+ decât la femei.

În acord cu datele din literatură, vârsta medie a pacienților HIV+ cu dermatită seboreică (40,21 ±13,69 ani) este semnificativ mai mare decât la pacienții HIV+ fără leziuni seboreice (33,62 ±10,61 ani), dermatita seboreică la adulți având un vârf de incidență între 40-70 ani (16,17).

În ceea ce privește terapia ARV, lipsa administrării tratamentului ARV reprezintă un factor de risc pentru apariția dermatitei seboreice, crescând riscul de 2,4 ori (p=0,002).

Referitor la xeroza cutanată, prevalența acesteia în studiul actual este de 30,34%, fiind mai frecvent întâlnită în stadiile clinice A și B (OMS). În plus, este interesant de remarcat că

prezența coinfecției VHB se asociază cu dezvoltarea xerozei cutanate, un procent de 53,8% pacienți cu coinfecție HIV-VHB având xeroză cutanată, față de 28% doar cu infecție HIV.

Totodată, dacă ne referim la relația dintre tratamentul ARV și prezența xerozei cutanate, administrarea HAART este factor de protecție pentru apariția xerozei, scăzând riscul de xeroză de 0,44 ori. Valoarea medie a CD4+ la pacienții cu xeroză cutanată din acest studiu a fost mai mare față de cea raportată în alte studii (497 cel/mm^3 vs. 376 cel/mm^3) (4).

Conform datelor publicate până în prezent aproximativ 40% din pacienții HIV+ dezvoltă lipodistrofie la 1-2 ani de la inițierea HAART (17), iar prevalența sindromului de lipodistrofie variază între 10 – 80% (18,19). Similar, în studiul de față s-a înregistrat o prevalență a sindromului de lipodistrofie de 26,20%. În plus, vechimea infecției HIV a fost semnificativ mai mare la pacienții cu lipodistrofie ($14,06 \pm 7,1$ ani) față de cei fără acest sindrom ($9,92 \pm 7,52$ ani), ceea ce susține datele raportate anterior, conform cărora durata lungă de terapie ARV cu IP și/sau INRT determină apariția lipodistrofiei. În studiul de față, majoritatea schemelor ARV (4 din 6) cuprind cel puțin un IP și un INRT. Mai mult decât atât, inițierea terapiei ARV este factor de risc pentru dezvoltarea lipodistrofiei, crescând riscul de 1,2 ori.

Conform datelor din literatură, aproximativ 25% din pacienții HIV+ prezintă cel puțin un episod de herpes zoster, descris drept un indicator precoce de infecție HIV (20). În studiul nostru, prevalența a fost mai mică (15,87%). Statistic, a fost subliniată o asocieră între prezența herpesului zoster și coinfecția VHB, ce ar putea fi explorată mai mult în studii ulterioare care să urmărească exact valoarea viremiei și impactul tratamentului concomitent cu antivirale pentru VHB.

Dintre markerii specifici SIDA au fost raportate 3 cazuri de sarcom Kaposi și un caz de erupție papulară pruriginoasă, care în literatură au o prevalență mult mai mare (16,21,22). Deși incidența bolilor cu transmitere sexuală este în creștere la pacienții HIV+, aproximativ 70% dintre aceștia având la un moment dat serologie pozitivă pentru sifilis (4), în studiul nostru prevalența sifilisului a fost de doar 6,20%. Totodată, au fost înregistrate 8 cazuri de condilomatoză (5,51%). Important de menționat este prezența epidermodisplaziei veruciforme dobândite la 4 pacienți (2,75%), această genodermatoză fiind rară (23).

STUDIUL II: Studiul comparativ al depresiei la pacienții HIV+ cu patologie dermatologică asociată, față de pacienții HIV+ fără manifestări cutaneomucoase

Obiectiv principal

Scopul acestui studiu este de a determina prevalența depresiei la pacienții HIV+ cu patologie dermatologică asociată, comparativ cu pacienții HIV+ fără manifestări cutaneomucoase, și de a identifica factorii de risc care se asociază cu risc de depresie.

Obiective secundare

1. Determinarea corelațiilor dintre cele mai frecvente afecțiuni dermatologice la pacienții HIV+ și valoarea scorului Beck aplicat (valoare medie, principalii itemi).
2. Stabilirea diferențelor între gradul de depresie la pacienții HIV+ cu afecțiuni dermatologice asociate și la pacienții HIV+ fără manifestări cutaneomucoase.

Material și metode

În perioada 01.01.2014 – 31.12.2014 am realizat un studiu cross-sectional prospectiv, controlat (lot control), pe un grup de 29 pacienți HIV+ cu patologie dermatologică asociată (Grup A) și pe un grup martor de 37 pacienți HIV+ fără manifestări cutaneomucoase (Grup B).

Criterii de includere grup A:

- vârstă ≥ 18 ani;
- serologie HIV pozitivă;
- semnarea consimțământului informat;
- calea de transmitere a infecției HIV – parenterală;
- sub tratament ARV;
- prezența afecțiunilor dermatologice, diagnosticate de medicul dermatolog;

Criterii de includere grup B:

- vârstă ≥ 18 ani;
- semnarea consimțământului informat;

- calea de transmitere a infecției HIV – parenterală;
- sub tratament ARV;

Pentru screeningul depresiei și evaluarea gradului de depresie, participanții la studiu au completat chestionarul de depresie Beck , cu 21 de întrebări. Fiecare răspuns corespunde unui scor ce variază între 0-3, iar suma totală se încadrează în intervalul 0 – 63. Un scor final între 14 - 19 indică depresie ușoară, între 20 - 28 depresie moderată, iar peste 28 depresie severă. Pentru valori mai mici de 14 se consideră că pacientul nu prezintă semne de depresie.

Rezultate

Caracteristici generale

Grupul A a fost alcătuit din 29 pacienți cu infecție HIV și afecțiuni dermatologice, cu predominanță feminină (58,62%) (F:M = 17:12), grupa de vârstă 20-30 ani fiind cel mai bine reprezentată (25 pacienți, 86,20%). În ceea ce privește stadiul HIV, toți subiecții sunt diagnosticați cu stadiul C OMS, majoritatea fiind clasificați la stadiul C3 (72,41%). Din punct de vedere al încărcăturii virale, 51,72% pacienți au valori nedetectabile, iar 48,27% din pacienți prezintă valori ale încărcăturii virale detectabile, cuprinse între 134-1657723 copii/ml. Nivelul CD4+ la momentul examinării a fost <200 cel/mm³ pentru 10 pacienți (34,48%), între 200-499 cel/mm³ pentru 6 pacienți (20,68%), și >500 cel/mm³ pentru 13 pacienți (44,82%). Cinci pacienți prezintă coinfecție HVB. Din punct de vedere socio-economic, majoritatea pacienților sunt necăsătoriți (89,65%) și nu au un loc de muncă stabil (79,31%), iar în ceea ce privește nivelul educațional, ultima școală absolvită a fost gimnaziul (44,82%) sau liceul (51,72%). Toți pacienții au fost infectați HIV pe cale parenterală și în prezent urmează tratament ARV.

Grupul B a fost alcătuit din 37 pacienți HIV+ fără manifestări dermatologice, cu o ușoară predominanță masculină (56,75%) (F:M = 16:21), grupa de vârstă 20-30 ani fiind cel mai bine reprezentată (35 pacienți, 94,59%). Pacienții se încadrează în stadiile de boală B și C, iar la majoritatea predomină stadiul C3 (70,27%). Încărcătura virală este nedetectabilă la 27 pacienți (72,97%), iar la 10 pacienți au fost raportate valori cuprinse între 50-171376 copii/ml. Valori ale CD4+ <200 cel/mm³ au fost înregistrate la 5 pacienți (13,51%), între 200-499 cel/mm³ la 15 pacienți (40,54%), iar 17 pacienți (45,94%) au prezentat un nivel CD4+ peste 500 cel/mm³. Zece pacienți prezintă coinfecție HVB, iar un pacient este coinfectat HVC. Majoritatea

pacienților nu lucrează (54,05%), sunt necăsătoriți (97,29%) și au absolvit 12 clase (48,64%). Călea de transmitere a infecției HIV a fost parenterală pentru toți subiecții. Toți pacienții sunt sub tratament ARV.

Principalele manifestări cutaneomucoase diagnosticate la pacienții din grupul A au fost, în ordinea frecvenței: candidoza orală, lipoatrofia, lipohipertrofia, dermatita seboreică, xeroza cutanată și pruritul. În total au fost stabilite 79 diagnostice dermatologice.

Procentul pacienților HIV+ cu candidoză orală care prezentau depresie a fost semnificativ mai mare decât acela al pacienților fără depresie (68,4%, față de 19,1%, $p < 0,0001$), iar riscul de apariție a depresiei la acești pacienți a fost de 4,3 ori mai mare (95%CI: 1,9-9,8). Totodată, s-a identificat o corelație statistică între prezența dermatitei seboreice și depresia la pacienții seropozitivi.

Sindromul de lipodistrofie crește riscul de depresie de 2,3 ori (RR=2,308; 95%CI: 1,125-4,735; $p=0,039$). Rezultatele evidențiază existența unui risc relativ de depresie de 3,9 ori mai mare în rândul pacienților care prezintă herpes zoster, față de cei fără herpes zoster (95%CI: 2,579-6,012; $p=0,021$).

Per ansamblu, procentul pacienților cu patologie dermatologică și depresie a fost semnificativ mai mare ($p < 0,0001$) decât acela al pacienților fără patologie dermatologică și cu depresie (94,7% vs. 23,4%).

În ceea ce privește candidoza orală, există o diferență semnificativă statistic ($p=0,002$) între procentul pacienților cu candidoză orală și rezultatele scorului Beck, mai exact între cei fără semne de depresie (19,1%) și cei cu depresie severă (75%).

A fost înregistrată o diferență statistică înalt semnificativă ($p < 0,0001$) între valoarea medie a scorului Beck la pacienții cu patologie dermatologică asociată HIV ($16,07 \pm 10,74$) și cei fără afecțiuni dermatologice ($5,08 \pm 5,08$).

Valoarea medie a scorului Beck a fost semnificativ mai mare la pacienții cu candidoză orală ($15,5 \pm 10,76$), față de cei fără candidoză ($7,11 \pm 7,86$) ($p=0,003$). Pacienții cu dermatită seboreică au prezentat o valoare medie mai mare a scorului Beck ($20,83 \pm 10,94$) față de cei fără leziuni seboreice ($8,82 \pm 8,96$) ($p=0,003$). O diferență semnificativă statistic ($p=0,044$) a fost identificată și în cazul sindromului de lipodistrofie, între valoarea medie a scorului Beck la pacienții cu lipodistrofie ($15,27 \pm 12,28$) și la cei fără lipodistrofie ($8,84 \pm 8,85$).

Din punct de vedere sexual, există diferență semnificativă statistic ($p<0,0001$) la pacienții HIV+ care asociază patologie dermatologică, în funcție de răspunsul la itemul “sex”, între cei fără afectarea activității sexuale (23,3%) și cei la care activitatea sexuală a fost sever afectată (100%). Similar, prezența candidozei orale a fost asociată semnificativ statistic ($p=0,005$) răspunsului la itemul “sex”, fiind raportate diferențe între cei fără afectarea activității sexuale (18,6%) și cei la care activitatea sexuală a fost ușor (66,7%) sau moderat afectată (62,5%).

Totodată, la pacienții HIV+ cu boli dermatologice asociate s-a evidențiat o asociere semnificativă statistic ($p<0,0001$) cu răspunsurile la itemul “somn”, între pacienții care nu prezintă tulburări de somn (23,7%) și cei cu perturbări moderate (100%) sau severe (100%) ale somnului.

La pacienții HIV+ cu afecțiuni dermatologice există o diferență semnificativă statistic între valoarea medie a CD4+ la pacienții cu depresie ($356 \pm 346 \text{ cel/mm}^3$) față de valoarea medie la cei fără depresie ($661 \pm 422 \text{ cel/mm}^3$) ($p=0,043$). Totodată, la pacienții din lotul HIV+ cu patologie dermatologică există o diferență semnificativă între nivelul CD4+ și valoarea medie a scorului Beck ($p=0,05$), un nivel CD4+ sub 200 cel/mm^3 fiind asociat cu o valoare medie Beck de $21,4 \pm 10$, față de $13,26 \pm 10,2$, înregistrată la nivel CD4+ peste 200 cel/mm^3 .

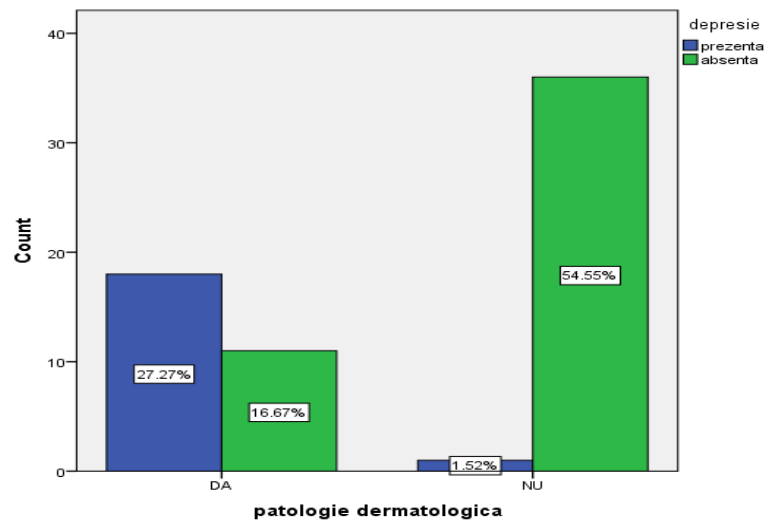
Pentru grupul de pacienți HIV+ cu afecțiuni dermatologice există o diferență semnificativă între valoarea medie a scorului Beck la pacienții cu viremie detectabilă (20 ± 12) și la pacienții cu viremie nedetectabilă ($12,4 \pm 8,1$) ($p=0,05$).

Discuții

Conform datelor din literatură, depresia reprezintă cea mai frecventă comorbiditate neuropsihiatrică la pacienții HIV+ și poate debuta în toate stadiile infecției HIV, fiind un factor de prognostic negativ în ceea ce privește calitatea vieții, aderența și răspunsul la tratament, progresia bolii și mortalitatea (24).

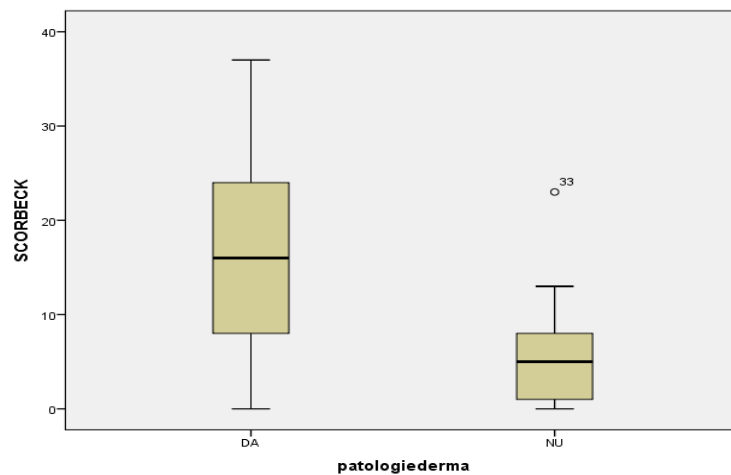
Prevalența simptomelor depresive se menține crescută (14,2%-47%), atât pentru pacienții care urmează terapie ARV, cât și pentru cei naivi (25, 26, 27, 28). Conform unei meta-analize, frecvența episoadelor depresive majore este de 2 ori mai mare la pacienții HIV+ vs. persoane HIV- (29). În acord cu aceste observații, prevalența depresiei la pacienții HIV+ cu patologie dermatologică din acest studiu a fost de 27,27%, semnificativ mai mare față de cea înregistrată la pacienții HIV+ fără afecțiuni cutanemucoase (Grafic 3).

Grafic 3. Prevalența depresiei la pacienții HIV+ și asocierea cu patologia dermatologică



Valoarea medie a scorului Beck diferă semnificativ între pacienții cu patologie dermatologică ($16,07 \pm 10,74$) și cei fără afectare dermatologică ($5,08 \pm 5,08$) ($p < 0,0001$, test t pentru egalitatea mediilor), ceea ce indică faptul că bolile dermatologice asociate infecției HIV au un puternic impact asupra psihicului, fiind implicate în apariția depresiei (Grafic 4).

Grafic 4. Valorile medii ale scorului Beck în funcție de prezența patologiei dermatologice



În plus, studiul de față subliniază asocierea importantă dintre depresia moderată și prezența patologiei dermatologice asociată infecției HIV. Totodată, au fost determinați o serie de factori de risc pentru apariția depresiei. Astfel, riscul de a dezvolta depresie este de 4,3 ori mai mare la pacienții cu candidoză orală, iar prezența herpesului zoster comportă un risc relativ de depresie de 3,9 ori mai mare pentru acești pacienți.

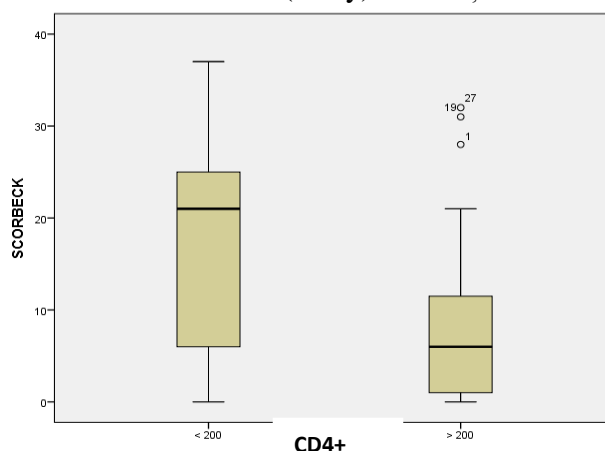
Potrivit unui studiu privind relația dintre lipodistrofie și calitatea vieții, lipodistrofia la pacienții HIV+ scade stima de sine, determină stres psihologic și poate conduce la instalarea depresiei (30). Rezultatele noastre susțin aceste date, sindromul de lipodistrofie crescând riscul de depresie de 2,3 ori la pacienții HIV+. Mai mult decât atât, valoarea medie a scorului Beck la pacienții cu lipodistrofie ($15,27 \pm 12,28$) a fost semnificativ mai mare comparativ cu pacienții fără lipodistrofie ($8,84 \pm 8,85$), ceea ce indică un grad mai mare de depresie la pacienții cu acest sindrom.

Similar, media scorului Beck în prezența candidozei orale ($15,5 \pm 10,76$) a fost mai mare decât valoarea medie la pacienții fără candidoză ($7,11 \pm 7,86$) ($p=0,003$). Referitor la dermatita seboreică, pacienții cu leziuni seboreice au prezentat valori medii ale scorului Beck mai mari ($20,83 \pm 10,94$) decât cei fără dermatită seboreică ($8,82 \pm 8,96$).

În general, în acest studiu, patologia dermatologică asociată infecției HIV a fost asociată unor valori medii mai mari ale scorului Beck, fiind astfel corelată cu un grad mai ridicat de depresie, comparativ cu pacienții HIV+ fără boli dermatologice, ceea ce confirmă ipoteza studiului.

În studii anterioare, prezența depresiei la indivizii HIV+ este asociată cu stadii avansate de boală (31) și cu un nivel scăzut de celule CD4+, fiind astfel mai frecventă la pacienții cu valori ale CD4+ $< 150 \text{ cel/mm}^3$ (25, 28). Similar, în studiul nostru pacienții HIV+ cu boli dermatologice și depresie prezintă o valoare medie a CD4+ mai mică ($356 \pm 346 \text{ cel/mm}^3$) față de valoarea medie la cei fără depresie ($661 \pm 422 \text{ cel/mm}^3$). În plus, CD4+ sub 200 cel/mm^3 a fost corelat cu un scor mediu Beck mai mare ($21,4 \pm 10$) comparativ cu valorile Beck asociate CD4+ peste 200 cel/mm^3 ($13,26 \pm 10,2$) (Grafic 5). De asemenea, valoarea medie a scorului Beck la pacienții cu viremie detectabilă este mai mare decât la cei cu încărcătură virală nedetectabilă (20 ± 12 vs. $12,4 \pm 8,1$) pentru pacienții din lotul HIV+ cu boli dermatologice asociate. Aceste observații indică faptul că asocierea dintre patologia dermatologică și depresie nu este întâmplătoare, fiind influențată de statusul imun scăzut, datorat atât infecției HIV, cât și bolilor dermatologice asociate.

Grafic 5. Valoarea medie a scorului Beck (axa y) în funcție de nivelul CD4+ (cel/mm3) (axa x)



Potrivit unui studiu recent, tulburările de somn au fost raportate la 47% din pacienții HIV+, cu predominanță feminină și cu simptome de depresie moderat-severă. Alți factori asociați tulburărilor de somn au inclus lipsa unui loc de muncă stabil și lipsa unui partener de viață (32). Similar, în studiul de față, rezultatele obținute pentru itemul „somn” la scorul Beck au evidențiat prezența tulburărilor de somn la 68,96% dintre pacienții HIV+ cu patologie dermatologică. În plus, s-au înregistrat diferențe semnificative în ceea ce privește gradul de afectare a somnului la acești pacienți cu afecțiuni dermatologice, predominând tulburările moderate sau severe de somn.

Așa cum indică datele din literatura medicală, între depresie și scăderea calității vieții pacienților HIV+ există o corelație semnificativă în toate domeniile, inclusiv pe plan sexual, unde sunt frecvent raportate libidou scăzut și tulburări de ejaculare (33). Studiul actual relevă o afectare semnificativă (moderată și severă) a activității sexuale la 34,48% din pacienții HIV+ cu afecțiuni dermatologice (n=29), comparativ cu cei fără leziuni cutaneomucoase. Interesant de remarcat este că o proporție considerabilă dintre pacienții cu candidoză orală (59%, n=22) înregistrează o afectare ușoară și moderată a activității sexuale semnificativă statistic (p=0,005).

STUDIUL III: Evaluarea calității pielii la pacienții HIV+, comparativ cu un lot martor HIV-, din punct de vedere al nivelului de hidratare a pielii, al pierderii transepidermice de apă și al cantității de sebum

Obiectivul principal

Obiectivul studiului este de a evalua calitatea pielii la pacienții HIV pozitiv, comparativ cu un lot martor de participanți sănătoși, HIV negativ, din punct de vedere al nivelului de hidratare a pielii, al pierderii transepidermice de apă și al cantității de sebum.

Obiectivele secundare

1. Identificarea factorilor de risc care determină perturbări ale echilibrului cutanat la pacienții HIV+.
2. Stabilirea corelațiilor dintre diagnosticile clinice de xeroză cutanată și dermatită seboreică și nivelul de hidratare, respectiv de sebum al pacienților HIV+

Material și metode

În perioada 01.04.2015 - 30.06.2015 am realizat un studiu experimental prospectiv, non-invaziv, controlat (lot control), pe un grup de 54 pacienți HIV+ (Grup A) și pe un grup martor de 54 participanți sănătoși, HIV- (Grup B).

Criterii de includere grup A:

- vârsta ≥ 18 ani;
- serologie HIV pozitivă;
- semnarea consimțământului informat;

Criterii de includere grup B:

- vârsta ≥ 18 ani;
- semnarea consimțământului informat;

Testarea calității pielii a fost realizată cu dispozitivul medical non-invaziv CK-MPA 580 fabricat de Courage-Khazaka Electronic GmbH, în Germania, folosind următoarele sonde:

- ✓ sonda pentru Corneometer CM 825 pentru a măsura gradul de hidratare a pielii;

- ✓ sonda pentru Tewameter-ul TM 300 pentru a măsura pierderea apei la nivel transepidermal (TEWL);
- ✓ caseta pentru Sebumeter SM 815 pentru măsurătorile de sebum;

Măsurătorile au fost efectuate în condiții de temperatură și umiditate ambientală optime și constante ($T^0 = 20^{\circ}\text{C}$, umiditate 40-60%), după un interval de odihnă de 10-20 de minute pentru fiecare participant, interval necesar pentru acomodare.

Principiul măsurării hidratării pielii prin metoda Corneometer, recunoscută internațional, este metoda capacității, se bazează pe diferența dintre constanta dielectrică de apă (81) și a altor substanțe, prin înregistrarea capacității unui dielectric mediu. Interpretarea rezultatelor obținute în urma testării cu Corneometer este redată în tabelul 2.

Tabel 2. Interpretarea rezultatelor obținute cu sonda Corneometer CM 825

Valori înregistrate – Corneometer (UA)	Interpretarea rezultatelor – evaluarea hidratării pielii
< 30	foarte uscată
30-45	uscată
> 45	suficient de hidratată

Principiul măsurătorii cu Tewameter se bazează pe Legea difuziei, din fizică. Sonda prezintă la interior două perechi de senzori (temperatură și umiditate relativă), care permit măsurarea indirectă a gradientului de densitate, analizat ulterior de un microprocesor. Interpretarea rezultatelor obținute în urma testării cu Tewameter este redată în tabelul 3.

Tabel 3. Interpretarea rezultatelor obținute cu sonda Tewameter TM 300

Valori înregistrate – Tewameter (g/h/m ²)	Interpretarea rezultatelor – evaluarea pierderii transepidermice de apă de la nivelul pielii
< 10	condiție foarte bună
10-15	condiție bună
15-25	condiție normală
25-30	condiție proastă
>30	condiție foarte proastă

Principiul de măsurare pentru Sebumeter are la bază metoda fotometrică, fotometrul cu pata de ulei, metodă recunoscută internațional și care nu este sensibilă la umezeală. Rezultatele sunt interpretate în tabelul 4.

Tabel 4. Interpretarea rezultatelor obținute cu Caseta Sebumeter SM 815

Valori înregistrate – Sebumeter $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Interpretarea rezultatelor – măsurarea sebumului
< 70	uscat
70-140	normal
> 140	gras (uleios)

Rezultate

Caracteristici generale

Grupul A a fost alcătuit din 54 pacienți cu infecție HIV, cu predominanță feminină (57,40%) (F:M = 31:23), grupa de vârstă 20-30 ani fiind cel mai bine reprezentată (29 pacienți, 53,70%). În ceea ce privește stadiul HIV, majoritatea subiecților sunt clasificați în stadiul C (64,81%), în special C3 (53,70%). Din punct de vedere al încărcăturii virale, majoritatea au valori nedetectabile (36 pacienți, 66,66%), doar o treime din pacienți având încărcătură virală detectabilă, cu valori cuprinse între 37-1053491 copii/ml. Nivelul CD4+ la momentul examinării a fost <200 cel/mm³ pentru 12 pacienți (22,22%), între 200-499 cel/mm³ pentru 26 pacienți (48,14%), și >500 cel/mm³ pentru 16 pacienți (29,62%).

Grupul B a fost alcătuit din 54 subiecți sănătoși, HIV-, cu o ușoară predominanță feminină (53,70%) (F:M = 29:25), grupa de vârstă 20-30 ani fiind cel mai bine reprezentată (30 pacienți, 55,55%).

Rezultatele indică existența unei diferențe semnificative statistic între valoarea medie a testării cu corneometrul la pacienții HIV+ ($36,87 \pm 17,97$) și valoarea medie la pacienții HIV- ($51,72 \pm 16,89$) ($p=0,0001$, test t pentru egalitatea mediilor). Valorile procentuale ale indicelui corneometru diferă semnificativ în funcție de statusul HIV, și anume 63% dintre cei HIV- au o piele hidratată față de 20,4% dintre pacienții HIV+ ($p<0,0001$).

În ceea ce privește gradul de hidratare a pielii, măsurat prin corneometru, există o diferență înalt semnificativă statistic ($p<0,0001$) la persoanele cu piele uscată “corneometru < 45” între cei HIV+ (79,6%) și cei HIV- (37%). Astfel, riscul relativ de a avea piele uscată este de 2,79 ori mai mare la pacienții HIV+ (95%CI: 1,626-4,794)

În urma testării cu tewametru, există o diferență semnificativă statistic ($p=0,001$) între mediana TEWL la pacienții HIV+ [Mediana: 9,7; (P25%-P75%: 7,75-15,70)] și mediana la

pacienții HIV- [Mediana: 7,8; (P25%-P75%: 5,4-9,2)]. Totodată, există o corelație pozitivă slabă semnificativă statistic între vârstă și valoarea TEWL ($r=0,372$, $n=108$, $p=0,0001$).

Prezența infecției HIV a fost asociată statistic cu valoarea indicelui tewametrului (interpretată drept “condiție foarte bună a pielii - < 10 ”, “condiție bună: 10-15”, “piele normală: 15-25”, “condiție proastă a pielii: 25-30”, “condiție foarte proastă a pielii > 30 ”), iar această asociație este mai importantă pentru “condiție proastă a pielii” și “condiție foarte proastă a pielii” la pacienții HIV+ (100%) față de pacienții HIV- (0%) ($p=0,006$).

Aplicarea t-test for Equality of Means (Equal variances assumed) demonstrează existența unei diferențe statistice semnificative ($p=0,002$) între valorile medii ale indicelui corneometru la pacienții HIV+ cu xeroză cutanată (19,38%) și pacienții HIV+ fără xeroză cutanată (39,91%).

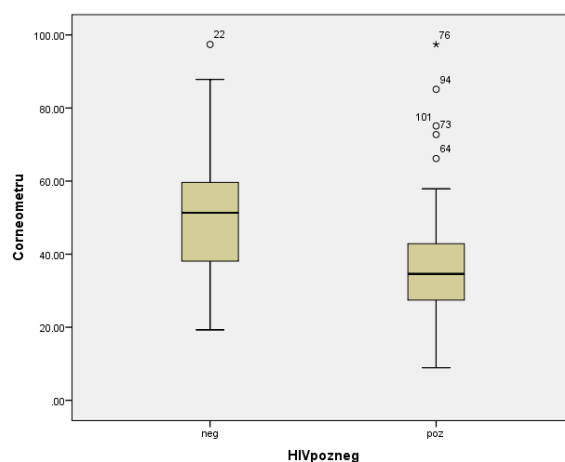
La pacienții HIV+ testați cu sebumetrul există o diferență semnificativă statistic ($p=0,001$) între valoarea medie a indicelui de sebum la pacienții cu dermatită seboreică ($157,11 \pm 43,02$) și cei fără leziuni seboreice ($92,73 \pm 51,90$).

Discuții

Xeroza cutanată reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni cutanate la pacienții cu infecție HIV, așa cum a fost evidențiat în studiul 1 (30,34%) și în literatură (34,35,36), fiind asociată cu alterarea funcției de barieră cutanată a stratului cornos (37).

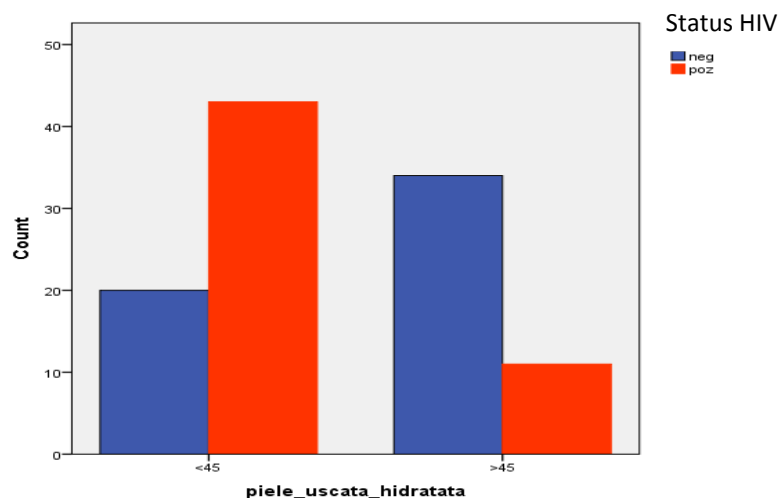
Rezultatele evidențiază faptul că valoarea medie a indicelui corneometru la pacienții HIV+ este mai mică față de valoarea medie înregistrată la persoanele HIV- ($36,87 \pm 17,97$ vs. $51,72 \pm 16,84$, $p=0,0001$) (Grafic 6).

Grafic 6. Valoarea medie a indicelui corneometru în funcție de statusul HIV



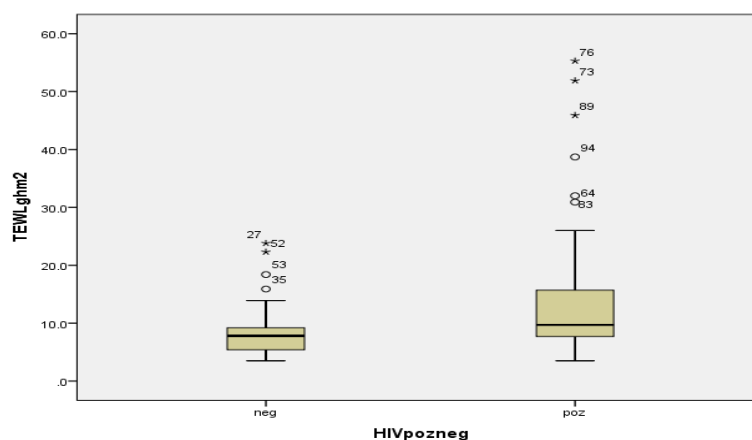
În plus, doar 20,4% din pacienții HIV+ au un nivel normal de hidratare a pielii, față de 63% din lotul martor, ceea ce înseamnă că pacienții HIV+ au un grad mai mare de xeroză cutanată comparativ cu participanții HIV- ($p < 0,0001$) (Grafic 7). Mai mult decât atât, infecția HIV este un factor de risc pentru xeroza cutanată, crescând riscul de apariție a xerozei de 2,8 ori.

Grafic 7. Gradul de hidratare a pielii în funcție de statusul HIV



Astfel, în ceea ce privește testarea cu tewametrul, mediana TEWL la pacienții HIV+ este semnificativ mai mare decât cea calculată pentru lotul martor (9,7 vs. 7,8, $p=0,001$), ceea ce indică o pierdere transepidermică de apă mai mare la pacienții HIV+, comparativ cu persoanele HIV- (Grafic 8).

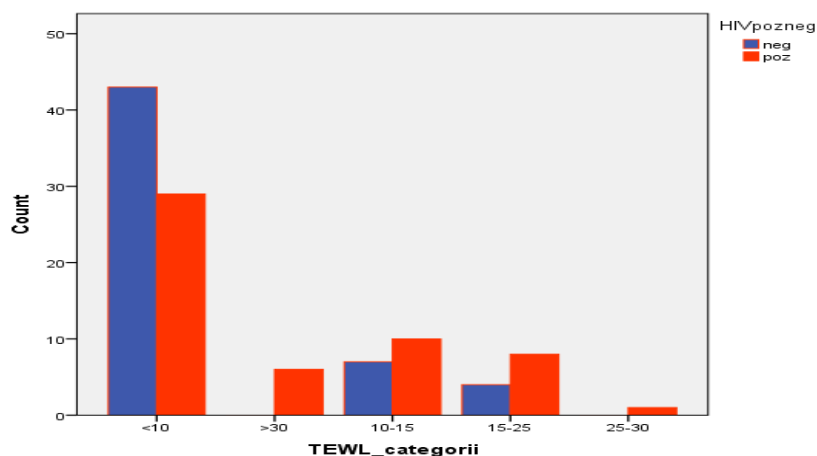
Grafic 8. Valoarea medie a indicelui tewametrului în funcție de statusul HIV



Rezultatele testării pierderii transepidermice de apă reprezentate grafic pe categorii evidențiază faptul că procentul pacienților HIV+ care au o calitate a pielii foarte bună (indice < 10) este mai mic decât cel al persoanelor HIV-. De asemenea, s-au înregistrat pierderi

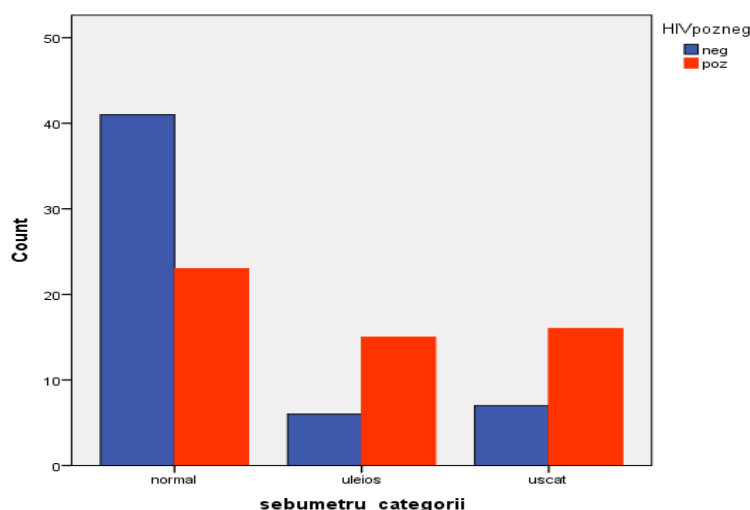
transepidermice de apă mai însemnate (traduse prin valori crescute ale indicelui TEWL) la pacienții HIV+ față de cei HIV-, iar valori ale indicelui TEWL care să ateste o piele cu calitate proastă și foarte proastă, au fost semnalate doar la pacienții HIV+ (Grafic 9).

Grafic 9. Rezultatele testării cu tewametrul în funcție de statusul HIV



Asocierea dintre prezența infecției HIV și valoarea indicelui sebumetru (interpretată drept “ten normal”, “ten uleios”, “ten uscat”) a fost reprezentată grafic, această asociere fiind mai importantă pentru “ten uleios” la pacienții HIV+ (71,4%) față de pacienții HIV- (28,6%) ($p=0,002$) (Grafic 10).

Grafic 10. Rezultatele testării cu sebumetrul în funcție de statusul HIV



În ceea ce privește valoarea medie a indicelui corneometru la pacienții HIV+ cu diagnostic clinic de xeroză cutanată, aceasta este semnificativ mai mică față de cea identificată la pacienții HIV+ fără xeroză evidentă clinic ($19,38 \pm 9,72$ vs. $39,91 \pm 17,37$). De asemenea, la pacienții HIV+ cu xeroză cutanată au fost înregistrate valori ale indicelui de hidratare < 30 la un

procent semnificativ mai mare decât la pacienții HIV-. Aceste observații reliefează concordanța dintre diagnosticul clinic de xeroză cutanată și valoarea indicelui corneometru < 30 , ce indică piele foarte uscată.

Similar, pentru pacienții HIV+ diagnosticați cu dermatită seboreică valoarea medie a indicelui sebumetru este semnificativ mai mare față de pacienții HIV+ fără leziuni seboreice ($157,11 \pm 43,02$ vs. $92,73 \pm 51,90$), rezultat ce susține relația dintre prezența leziunilor de dermatită seboreică și un nivel crescut al secreției de sebum.

Pentru grupul martor HIV- s-a demonstrat o diferență între sex și cantitatea de sebum, bărbații având un ten mai gras decât femeile, precum și o corelație între gradul de pierdere de apă transdermică (cuantificat prin valori crescute ale indicelui TEWL) și înaintarea în vârstă.

Concluzii generale și perspective

Lucrarea de față a avut drept scop studierea patologiei dermatologice în infecția HIV din perspectiva prevalenței, a asocierii cu depresia și a influenței HIV asupra calității pielii la pacienții seropozitivi.

Deși progresul medical din ultimele decenii oferă noi perspective în infecția HIV, în special datorită opțiunilor terapeutice, bolile dermatologice asociate HIV continuă să aibă un impact negativ major, evidențiat prin scăderea calității vieții acestor pacienți.

Afecțiunile dermatologice la pacienții cu infecție HIV sunt adesea neglijate de pacienți, deși reprezintă o problemă de sănătate foarte frecventă, cu impact psiho-social. De asemenea, manifestările cutaneomucoase asociate HIV tind să aibă un tablou clinic mai sever, durată mai lungă de evoluție, grevată de recurențe frecvente, fiind adesea rebele la tratament. Astfel, devine tot mai evidentă necesitatea studierii aspectelor clinice ale dermatozelor la pacienții HIV+, pentru a identifica factorii de risc implicați și pentru a stabili corelațiile clinico-terapeutice sau ale asocierii cu alte patologii. Un element important care contribuie la o prevalență crescută a manifestărilor cutaneomucoase la pacienții HIV+ îl constituie caracteristicile cohorței din România (pacienți tineri, cu evoluție de durată lungă a infecției HIV, frecvent transmisă pe cale iatrogenă, adesea cu coinfecție VHB sau VHC).

Prin urmare, lucrarea de față și-a propus stabilirea prevalenței actuale a bolilor dermatologice asociate infecției HIV și corelarea statusului afecțiunilor cutanate la pacienții HIV+ cu nivelul de celule CD4+, încărcătura virală, stadiul clinic HIV și ART. În plus, lucrarea

a vizat impactul asocierii patologiei dermatologice și al infecției HIV asupra dezvoltării depresiei în rândul pacienților seropozitivi, comparativ cu indivizii HIV+ fără boli dermatologice. Totodată, s-a dorit compararea calității pielii între pacienții HIV+ și persoanele HIV-.

În cadrul primului studiu prezentat, rezultatele au demonstrat faptul că bolile dermatologice sunt întâlnite cu o prevalență înaltă în rândul pacienților HIV+, și de aceea se impune depistarea lor precoce și urmărirea cu atenție. Patologia dermatologică cu prevalența cea mai mare este reprezentată, în ordinea frecvenței, de candidoza orală, dermatita seboreică, xeroza cutanată, lipodistrofia și herpesul zoster. Interesantă este precizarea că xeroza cutanată s-a evidențiat printr-o frecvență dublă față de cea raportată în literatură.

Studiul de față confirmă că bolile dermatologice la pacienții HIV+ apar mai frecvent pe măsură ce infecția HIV progresează în stadiul OMS C3, iar nivelul limfocitelor CD4+ scade sub 500 cel/mm³, așa cum a fost descris în literatură.

Un element important pus în evidență de acest studiu este identificarea factorilor de risc în patologia dermatologică asociată HIV. Astfel, riscul de apariție a candidozei orale crește în contextul unui nivel de limfocite T CD4+ sub 200 cel/mm³. În ceea ce privește dermatita seboreică, principalii factori de risc asociați acesteia sunt sexul masculin și lipsa administrării tratamentului ARV. Pe de altă parte, inițierea ARV constituie factor de risc pentru lipodistrofie. În mod surprinzător, administrarea HAART este factor de protecție pentru xeroza cutanată. În plus, este interesant de remarcat că prezența coinfecției VHB la pacienții HIV+ se asociază cu dezvoltarea xerozei cutanate, dar și a herpesului zoster, observație ce ar putea fi investigată pe viitor în studii ample care să urmărească valoarea viremiei și impactul tratamentului concomitent cu antivirale pentru VHB. Contrar așteptărilor, dar și rezultatelor studiilor anterioare, prevalența bolilor cu transmitere sexuală a fost scăzută, însă s-a remarcat prezența unei genodermatoze rare, epidermodisplazia veruciformă.

Pornind de la ipoteza că la pacienții HIV+ calitatea vieții este în general scăzută, cel de-al doilea studiu a confirmat că în contextul asocierii afecțiunilor dermatologice prevalența depresiei crește comparativ cu cea înregistrată la pacienții HIV+ fără manifestări cutaneomucoase. Totodată, pacienții HIV+ cu boli dermatologice asociate, prezintă tulburări depresive de intensitate moderată și severă, fapt confirmat de corelațiile semnificative cu patologia dermatologică pentru itemii selecționați din testul Beck. De asemenea, s-au remarcat tulburările de somn și afectarea semnificativă a activității sexuale la pacienții HIV+ cu dermatoze asociate.

O atenție deosebită ar trebui acordată factorilor de risc pentru depresie, și anume, prezența leziunilor de candidoză orală, herpes zoster și lipodistrofie, care cresc considerabil riscul pacienților HIV+ de a avea tulburări depresive. Importantă este și mențiunea că depresia asociată bolilor dermatologice în infecția HIV se corelează cu stadii avansate de boală, respectiv cu un nivel scăzut al limfocitelor T CD4+ și viremie mare.

Evaluarea caracteristicilor depresiei la pacienții HIV+ din perspectiva asocierii cu patologia dermatologică, a conferit celui de-al doilea studiu originalitate, această asociere nefiind explorată în literatura medicală.

Ultima parte a lucrării a vizat evaluarea printr-o abordare originală a calității pielii la pacienții HIV+, comparativ cu un lot martor de participanți sănătoși, HIV-, din punct de vedere al nivelului de hidratare a pielii, al pierderii transepidermice de apă și al cantității de sebum.

Au fost evaluați printr-o metodă noninvazivă parametri care influențează calitatea pielii și s-a demonstrat că pacienții HIV+ prezintă un grad mai mare de xeroză cutanată comparativ cu persoanele sănătoase. În plus, infecția HIV a fost confirmată drept factor de risc pentru apariția xerozei cutanate.

Evaluarea comparativă a loturilor HIV+ și HIV- a confirmat faptul că la pacienții HIV+ are loc o pierdere transepidermică de apă mai mare decât la persoanele sănătoase. Această pierdere de apă este responsabilă pentru o calitate proastă, respectiv foarte proastă a pielii, semnalată doar la pacienții HIV+.

Diagnosticul clinic de xeroză cutanată a fost confirmat de valori scăzute ale indicelui de hidratare, pielea acestor pacienți HIV+ fiind foarte uscată. Totodată, prezența leziunilor de dermatită seboreică se asociază unui nivel crescut al secreției de sebum. Contrar așteptărilor, nu au putut fi stabilite corelații între gradul de imunosupresie și calitatea pielii pacienților HIV+, fiind necesare studii suplimentare, pe loturi mari de pacienți, care să evalueze suplimentar posibile asocieri.

Bolile dermatologice asociate infecției HIV, cu un tablou clinic vast și cu un puternic impact psihologic negativ constituie în medicina actuală o temă de mare interes pentru comunitatea medicală științifică internațională. În concluzie, prin rezultatele celor 3 studii realizate, lucrarea de față poate fi un instrument de valoare în diagnosticul precoce al manifestărilor dermatologice și în scăderea morbidității pacienților HIV+ cu patologie dermatologică asociată.

Bibliografie selectivă

- 1) Garza-Garza R, González-González SE, Ocampo-Candiani J. Cutaneous manifestations of HIV. *Gac Med Mex*. 2014 Dec;150 Suppl 2:194-221
- 2) Motswaledi MH, Visser W. The spectrum of HIV-associated infective and inflammatory dermatoses in pigmented skin. *Dermatol Clin*. 2014 Apr;32(2):211-25.
- 3) Altman K, Vanness E, Westergaard RP. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus: a clinical update. *Curr Infect Dis Rep*. 2015 Mar;17(3):464.
- 4) Vasudevan B, Sagar A, Bahal A, Mohanty A. Cutaneous manifestations of HIV-a detailed study of morphological variants, markers of advanced disease, and the changing spectrum. *Med J Armed Forces India*. 2012 Jan;68(1):20-7.
- 5) Goodman DS, Teplitz ED, Wishner A, Klein RS, Burk PG, Hershenbaum E. Prevalence of cutaneous disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related complex. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:210–220.
- 6) Coldiron BM, Bergstresser PR. Prevalence and clinical spectrum of skin disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1989;125:357–361.
- 7) Maurya V, Srivastava A, Mishra J, Gaind R, et al. Oropharyngeal candidiasis and Candida colonization in HIV positive patients in northern India. *J Infect Dev Ctries*. 2013 Aug 15;7(8):608-13
- 8) Shashi C, Usha A. Skin and Mucocutaneous Manifestations: Useful Clinical Predictors of HIV/AIDS. *J Clin Diagn Res*. Dec 2012; 6(10): 1695–1698.
- 9) Shittu RO, Adeyemi MF, Odeigah LO, Mahmoud AO, et al. Prevalence and pattern of cutaneous lesions in relationship to CD4 cell counts among newly diagnosed HIV patients in University of Ilorin Teaching Hospital (UITH), Ilorin, Nigeria. *Oral Health Dent Manag*. 2013 Dec;12(4):248-54
- 10) Sontakke SA, Umarji H R, Karjodkar F. Comparison of oral manifestations with CD4 count in HIV-infected patients. *Indian J Dent Res*. 2011;22:732
- 11) Arendorf TM, Bredekamp B, Cloete CA, Sauer G. Oral manifestations of HIV infection in 600 South African patients. *J Oral Pathol Med*. 1998 Apr;27(4):176-9.
- 12) Giridhar SN, Rachana T, Asutosh KS, Srijana R, Rajeev KM, Alok S. Oral lesions and immune status of HIV infected adults from eastern Nepal. *Exp Dent*. 2013;5(1):e1-7.

- 13) Begg MD, Lamster IB, Panageas KS, et al. A prospective study of oral lesions and their predictive value for progression of HIV disease. *Oral Dis.* 1997;3:176–183.
- 14) Bravo IM, Correnti M, Escalona L, Perrone M, Brito A, Tovar V, et al. Prevalence of oral lesions in HIV patients related to CD4 cell count and viral load in a Venezuelan population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:33–39.
- 15) Taiwo OO, Hassan Z. HIV-related oral lesions as markers of immunosuppression in HIV sero-positive Nigerian patients. *J Med Med Sci.* 2010;1:166–170
- 16) Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: 8th ed. *McGraw-Hill*; 2012.
- 17) Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. New York: 3rd ed. *Elsevier*; 2012
- 18) Domingo P, Estrada V, Lopez-Aldeguer J, et al.: Fat redistribution syndromes associated with HIV-1 infection and combination antiretroviral therapy. *AIDS Rev.* 2012;14:112-123.
- 19) Jacobson DL, Knox T, Spiegelman D, et al.: Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis.* 2005;40: 1837-1845.
- 20) Naburi AE, Leppard B. Herpes zoster and HIV infection in Tanzania. *Int J STD AIDS* 2000;11:254–256.
- 21) Bason MM, Berger TG, Nesbitt LT. Pruritic papular eruption of HIV disease. *Int J Dermatol.* 1993; 32:784–9.
- 22) Boonchai W, Laohasrisakul R, Manonukul J, Kulthanan K. Pruritic papular eruption in HIV seropositive patients: a cutaneous marker for immunosuppression. *Int J Dermatol.* 1999;38(5):348–50.
- 23) Kaushal A, Silver S, Kasper K, Severini A, Hamza S, Keynan Y. Epidermodysplasia verruciformis in an HIV-infected man: a case report and review of the literature. *Top Antivir Med.* 2012 Dec;20(5):173-9.
- 24) Nanni MG, Caruso R, Mitchell AJ, Meggiolaro E, Grassi L. Depression in HIV infected patients: a review. *Curr Psychiatry Rep.* 2015 Jan;17(1):530.
- 25) Olisah VO, Adekeye O, Sheikh TL. Depression and CD4 cell count among patients with HIV in a Nigerian University Teaching Hospital. *Int J Psychiatry Med.* 2015;48(4):253-61.

- 26) Cholera R, Gaynes BN, Pence BW, et al. Validity of the Patient Health Questionnaire-9 to screen for depression in a high-HIV burden primary healthcare clinic in Johannesburg, South Africa. *J Affect Disord.* 2014;167:160-6.
- 27) Robertson K, Bayon C, Molina JM, et al. Screening for neurocognitive impairment, depression, and anxiety in HIV-infected patients in Western Europe and Canada. *AIDS Care.* 2014;26(12):1555-61.
- 28) Kaharuza FM, Bunnell R, Moss S, et al. Depression and CD4 cell count among persons with HIV infection in Uganda. *AIDS Behav.* 2006 Jul;10(4 Suppl):S105-11.
- 29) Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158:725-30.
- 30) Echavez M, Horstman W. Relationship between lipoatrophy and quality of life. *AIDS Read.* 2005 Jul;15(7):369-75.
- 31) Elenga N, Georger-Sow MT, Messiaen T, et al. Incidence and predictive factors of depression among patients with HIV infection in Guadeloupe: 1988-2009. *Int J STD AIDS.* 2013 Dec 10;25(8):559-563.
- 32) Allavena C, Guimard T, Billaud E, et al. Prevalence and risk factors of sleep disturbances in a large HIV-infected adult population. *J Int AIDS Soc.* 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19576.
- 33) Amini Lari M, Faramarzi H, Shams M, Marzban M, Joulaei H. Sexual Dysfunction, Depression and Quality of Life in Patients With HIV Infection. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2013 Spring;7(1):61-8.
- 34) Lee D, Benson CA, Lewis CE et al. Prevalence and factors associated with dry skin in HIV infection: the FRAM study. *Aids.* 2007;21:2051–7.
- 35) Rowe A, Mallon E, Rosenberger P et al. Depletion of cutaneous peptidergic innervation in HIV-associated xerosis. *J Invest Dermatol.* 1999;112:284–9.
- 36) Mischo M, von Kobyletzki LB, Bründermann E, et al. Similar appearance, different mechanisms: xerosis in HIV, atopic dermatitis and ageing. *Exp Dermatol.* 2014 Jun;23(6):446-8.
- 37) Proksch E, Feingold KR, Man MQ et al. Barrier function regulates epidermal DNA synthesis. *J Clin Invest.* 1991;87:1668–73.