

UNIVERSITATEA "OVIDIUS" DIN CONSTANTA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2021

TEZĂ DE DOCTORAT

Complicații neurologice asociate infecției HIV

- REZUMAT -

Conducător de doctorat : **Prof. Univ. Dr. Sorin Rugină**

Doctorand : **Corina Pascu**

CUPRINS

INTRODUCERE	10
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	11
1.COMPLICAȚIILE NEUROLOGICE ALE INFECȚIEI HIV- DATE GENERALE	12
2.INFECȚIA PRIMARĂ CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE DE TIP 1 (HIV-1) ȘI SECHELELE NEUROLOGICE	14
3.REZERVORUL HIV DE LA NIVELUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL	14
4.TULBURAREA NEUROCOGNITIVĂ ASOCIATĂ HIV	15
4.1. PROGNOSTIC	17
4.2. FACTORII DE RISC PENTRU HAND	18
4.3. EXAMEN CLINIC	19
4.4. TESTELE DE SCREENING	20
4.5. TESTAREA NEUROPSIHOLOGICĂ	21
4.6. FIZIOPATOLOGIA HAND	22
4.7. DATE PARACLINICE	24
4.8. TRATAMENT	26
5.LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ	27
5.1. EPIDEMIOLOGIE	28
5.2. EXAMEN CLINIC	29
5.3. DIAGNOSTIC	30
5.4. TRATAMENT	34
5.5. SINDROMUL INFLAMATOR DE RECONSTITUIRE IMUNĂ	36
5.6. PROGNOSTICUL	38
6.TOXOPLASMOZA CEREBRALĂ	39
6.1. DATE GENERALE	39
6.2. MANIFESTĂRI CLINICE	40
6.3. DIAGNOSTIC	41
6.4. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL	42
6.5. TRATAMENT ȘI PROGNOSTIC	42
7.MENINGITA CRIPTOCOCICĂ	45
7.1. DATE GENERALE	45
7.2. EXAMEN CLINIC	45
7.3. DIAGNOSTIC	46
7.4. TRATAMENT ȘI PROGNOSTIC	47
8.INFECȚIA HIV ȘI ACCIDENTUL VASCULAR CEREBRAL	47
8.1. EPIDEMIOLOGIE	47
8.2. EXAMEN CLINIC	48
8.3. ETIOLOGIE	48
8.4. FIZIOPATOLOGIA VASCULOPATIEI HIV	48
8.5. DATE PARACLINICE	50
8.6. TRATAMENT	50
9.COMPLICAȚIILE NEUROMUSCULARE ALE INFECȚIEI HIV	52

9.1. POLINEUROPATIA SIMETRICĂ DISTALĂ	52
9.2. POLINEUROPATIA INFLAMATORIE DEMIELINIZANTĂ ACUTĂ SAU CRONICĂ	54
9.3. MONONEUROPATII	55
10.LIMFOMUL PRIMAR CEREBRAL	56
10.1. EXAMEN CLINIC	56
10.2. DIAGNOSTIC	57
10.3. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL	57
10.4. TRATAMENT	59
10.5. PROGNOSTIC	59
11.INFECȚIA CU CITOMEGALOVIRUS (CMV)	59
11.1. DATE GENERALE	59
11.2. EXAMEN CLINIC	60
11.3. DIAGNOSTIC	60
11.4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL	61
11.5. TRATAMENT	61
12.MENINGITA TUBERCULOASĂ	62
12.1. EPIDEMIOLOGIE	62
12.2. MANIFESTĂRI CLINICE	62
12.3. DIAGNOSTIC	63
12.4. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL	65
12.5. TRATAMENT ȘI PROGNOSTIC	65
13.ENCEFALITA HERPETICĂ	69
13.1. DIAGNOSTIC	69
13.2. TRATAMENT	70
14.NEUROCISTICERCOZA	71
14.1. LABORATOR	73
14.2. NEUROIMAGISTICA	73
14.3. CLINIC	73
14.4. TRATAMENT	74
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	75
15.OBIECTIVELE ȘI MODELUL STUDIULUI	76
16.METODOLOGIE GENERALĂ	76
17.REZULTATE	82
17.1. STUDIUL PRINCIPALELOR TREI COMPLICAȚII NEUROLOGICE: DEMENTA ASOCIATĂ HIV, LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ, TOXOPLASMOZA CEREBRALĂ	83
17.1.1. Obiective	83
17.1.2. Material și metodă	83
17.1.3. Rezultate	84
17.2. STUDIUL INFECȚII OPORTUNISTE VERSUS ALTE COMPLICAȚII NEUROLOGICE	132
17.2.1. Obiective	132
17.2.2. Material și metodă	132
17.2.3. Rezultate	132
17.3. FACTORI DE RISC CARE INFLUENȚEAZĂ MORTALITATEA PRIN AFECȚIUNI NEUROLOGICE LA PACIENȚII CU HIV	179
17.3.1. Coinfecția cu HBV	179

<i>17.3.2. Coinfecția cu HCV</i>	180
<i>17.3.3. Tratamentul ARV</i>	181
<i>17.3.4. Complanța</i>	182
<i>17.3.5. Numărul limfocitelor CD4</i>	183
<i>17.3.6. Valoarea CD4 nadir</i>	185
<i>17.3.7. Încărcătura virală</i>	187
<i>17.3.8. Crize epileptice</i>	189
18.DISCUȚII	191
18.1. STUDIUL PRINCIPALELOR TREI COMPLICAȚII NEUROLOGICE: DEMENTA ASOCIATĂ HIV, LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ, TOXOPLASMOZA CEREBRALĂ	191
18.2. STUDIUL INFECȚII OPORTUNISTE VS ALTE COMPLICAȚII NEUROLOGICE	213
18.3. FACTORI DE RISC PENTRU DECES LA PACIENȚII CU COMPLICAȚII NEUROLOGICE ALE INFECȚIEI HIV	227
19.CONCLUZII	230
19.1. STUDIUL PRINCIPALELOR TREI COMPLICAȚII NEUROLOGICE: DEMENTA ASOCIATĂ HIV, LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ, TOXOPLASMOZA CEREBRALĂ	230
19.2. STUDIUL INFECȚII OPORTUNISTE VS ALTE COMPLICAȚII NEUROLOGICE	231
19.3. FACTORI DE RISC PENTRU DECES LA PACIENȚII CU COMPLICAȚII NEUROLOGICE ALE INFECȚIEI HIV	232
19.4. CONCLUZII GENERALE	232
20.ORIGINALITATEA TEZEI	234
BIBLIOGRAFIE	236
ANEXE	271

Introducere

Patologia neurologică reprezintă o povară importantă a pacienților infectați HIV, totodată cumulul de afecțiuni neurologice apărute în acest context capătă descrieri mult mai complexe pe măsură ce ne îndepărtăm de primele descoperiri de cazuri, iar pacienții înaintează în vârstă odată ce accesul la terapia antiretrovirală este unul facil.

În acest cadru, vine propunerea de explorare, expunere și analiză a grupului de pacienți cu complicații neurologice din centrul Constanța, cu scopul clar definit de a cunoaște pentru a putea ajuta.

1. Complicațiile neurologice ale infecției HIV- date generale

CREIER		
Predominant nonfocale	Predominant focale	Tulburări cerebrovasculare
Complexul demenței din SIDA (encefalita HIV subacută / cronică)	Toxoplasmoză cerebrală	Notabile sunt endocardita nonbacteriană, hemoragiile cerebrale asociate cu trombocitopenie și vasculită
Encefalita acută HIV	Limfom primar SNC	
Encefalita cu citomegalovirus	Leucoencefalopatii a multifocală progresivă	
Encefalita cu virus varicelo-zosterian	Criptococom	
Encefalita cu virus herpes simplex	Abces cerebral/tuberculom	
Encefalopatii metabolice	Neurosifilis (meningovascular)	
MĂDUVA SPINĂRII		
Mielopatia vacuolară		
Mielita herpes simplex sau zoster		
MENINGE		
Meningita aseptică (HIV)		
Meningita criptococică		
Meningita tuberculoasă		
Meningita sifilitică		
Meningita limfomatoasă metastatică		
RĂDĂCINI NERVOASE ȘI NERVI PERIFERICI		
Infecții		
Herpes zoster		
Poliradiculopatie lombară cu citomegalovirus, prin mecanism viral sau imunologic		
Polinevrita HIV inflamatorie acută sau cronică		
Mononevrita multiplex		

Polineuropatia demielinizantă senzitivo-motorie
Polinevrita senzorială distală dureroasă
Sindromul limfocitic difuz infiltrative (DILS)
MUȘCHI
Polimiozita și alte miopatii (inclusive cele induse medicamentos)

Sursa: Adaptat cu permisiunea Brew B, Sidtis J, Petito DK, Price RW: The neurologic complications of AIDS and human immunodeficiency virus infection, in Plum F (ed), Advances in Contemporary Neurology. Philadelphia, Davis, 1988, cap. 1.

2. Infecția primară cu virusul imunodeficienței umane de tip 1(HIV-1) și sechelele neurologice

Infecția primară cu virusul imunodeficienței umane de tip 1(HIV-1) este definită ca perioada de timp scursă de la infecția inițială cu HIV până la seroconversia completă[11]. Pacienții pot fi asimptomatici în cursul primoinfecției, cei simptomatici putând astfel beneficia de un diagnostic precoce al HIV și posibilitatea de a începe, în stadii inițiale, terapia antiretrovirală. În timpul primoinfecției HIV, poate fi afectat întreg sistemul nervos pacienții putând prezenta de la cefalee, meningoencefalita, crize epileptice, encefalomielita acută diseminată, tulburări de mișcare, nevrită optică, mielită, pareze de nervi cranieni (în special afectare de nerv facial), nevrită de plex brahial, polineuropatie senzitivă, polinevrită Guillain-Barre-like, rabdomioliză acută[12].

3. Rezervorul HIV de la nivelul sistemului nervos central

HIV ajunge la nivelul SNC precoce în timpul primoinfecției [14]. Există și o compartimentalizare a ADN HIV cu o populație independentă la nivelul SNC [15]. Posibil ca mecanismele inițiate în cursul acestei primoinfecții să explice de fapt, frecvența crescută a HAND în ciuda cART [21, 22], de aici rezultă încă o dată importanța diagnosticării primoinfecției și poate a prevenirii formării rezervorului la nivelul SNC.

4. Tulburarea neurocognitivă asociată HIV

În ciuda tratamentului cART și a încercării permanente de a se realiza controlul imunovirologic, aproximativ jumătate din pacienții HIV pozitivi suferă declin cognitiv [24, 25, 26, 27, 28].

S-a încercat o stadializare a deteriorării cognitive fiind propuse în acest sens criteriile Frascati în 2006 [30]. Acestea împart pacienții în trei categorii: tulburare neurocognitivă asimptomatică (ANI), declin cognitiv ușor (MND) și demența asociată HIV (HAD) în funcție de rezultatele la testele neuropsihologice și gradul de afectare al funcționalității zilnice.

Deși există o corelația cu valoarea CD4, încărcătura virală și timpul scurs de la infecția cu HIV, nu se poate spune care dintre pacienți vor dezvolta HAND. Debutul insidios și simptomatologia variată, fac, de asemenea, diagnosticul HAND dificil. În acest context, au fost propuse mai multe teste de screening, deși nu există un consens în privința când și cât de des să fie folosite [81]. Luând în considerare resursele limitate, efectuarea testelor de screening pacienților asimptomatici rămâne încă un aspect controversat [81].

Medicamentele care trec bariera hemato-encefalică ar putea să reducă rezervorul viral din SNC și implicit replicarea virală și inflamația care duc la HAND. Eficiența penetrabilității la nivel SNC a fost scorificată (în engl. CPE), cu cât scorul este mai mare cu atât medicamentul are grad de penetrabilitate mai bun la nivel SNC. A mai fost propus un scor al eficienței acțiunii asupra monocitelor, considerându-se scorul mare cel al agenților virali ce pot preveni HAND [161].

Având în vedere patologia vasculară asociată, trebuie subliniată și importanța controlului asupra factorului de risc vascular.

5. Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LEMP, PML)

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LEMP, PML) este o boală demielinizantă a sistemului nervos central (SNC) cauzată de virusul John Cunningham (JCV). LEMP se caracterizează prin infectarea celulelor gliale, adică infectarea oligodendrocitelor și a astrocitelor. Apare în context de imunodepresie și determină creșterea morbidității și mortalității.

Sindromul inflamator de reconstituire imună

Acronimul IRIS face referire la deteriorarea paradoxală, clinică, apărută la un pacient diagnosticat cu o afecțiune infecțioasă preexistentă, ca urmare a introducerii tratamentului corespunzător. Deseori, IRIS se manifestă la pacienții imunodeprimați, în mod predominant în contextul HIV/SIDA, însă nu este limitat la această boală și descrie situația în care, un patogen de o virulență relativ scăzută provoacă o încărcătură infecțioasă semnificativă. Odată cu reconstituirea imună (deseori combinată cu tratament antiinfecțios țintit), organismul gazdei devine capabil să ofere un răspuns imunologic substanțial, în consecință, răspunsul inflamator devine atât de evident încât se poate instala o agravare temporară a tabloului clinic. Majoritatea cazurilor de LEMP cu IRIS se stabilizează sau se ameliorează pe parcursul câtorva săptămâni sau luni. Cu toate acestea, IRIS-ul fulminant poate duce la un grad de morbiditate semnificativă, fiind semnalate și cazuri fatale.

6. Toxoplasmoza cerebrală

Encefalita toxoplasmică rămâne cea mai frecventă cauză de formațiuni intracerebrale înlocuitoare de spațiu la persoanele infectate cu HIV [284, 285]. Persoanele seropozitive IgG pentru Toxoplasma, care au în sângele periferic concentrații de celule T CD4 + de sub 200 / ml, cât și cei care nu se află sub tratament cu trimetoprim-sulfametoxazol, prezintă un risc deosebit de manifestare a encefalitei toxoplasmice [286, 287, 284, 288].

7. Meningita criptococică

Meningita criptococică este cea mai frecventă infecție fungică amenințătoare de viață printre pacienții HIV pozitivi, estimându-se 1 milion de infecții simptomatice și diagnosticate și 650000 de decese anual [313].

8. Infecția HIV și accidentul vascular cerebral

Accidentul vascular cerebral (AVC) este o complicație a infecției HIV care nu definește SIDA și care a devenit mai frecventă într-o populație îmbătrânită [335].

9. Complicațiile neuromusculare ale infecției HIV

Creșterea speranței de supraviețuire a dus la o creștere a prevalenței bolilor neuromusculare cronice [364, 365]. În categoria complicațiilor neuromusculare ale infecției cu HIV intră: polineuropatia simetrică distală (PSD), neuropatia toxică antiretrovirală, polineuropatia inflamatorie demielinizantă acută (PIDA) sau polineuropatia inflamatorie demielinizantă cronică (PIDC), mononeuropatia multiplex, neuropatia vegetativă, poliradiculopatia progresivă, miopatia asociată HIV.

10. Limfomul primar cerebral

Limfomul primar cerebral (LPC) a fost desemnat una dintre bolile definitorii SIDA încă din 1983 și reprezintă până la 15% din limfoamele non-Hodkin întâlnite la pacienții HIV pozitivi. Majoritatea LPC apărute în acest context se corelează direct cu existența infecției cu virusul Epstein-Bar (EBV) [410, 411].

11. Infecția cu citomegalovirus (CMV)

CMV poate să determine encefalită, care se poate asocia cu leziuni focale la nivel SNC, poliradiculonevrită ascendentă sau poliradiculomielită, polineuropatie și mai rar vasculopatie cu accident vascular cerebral (AVC).

12. Meningita tuberculoasă

Infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* poate provoca o varietate de afecțiuni ale sistemului nervos ce includ: meningită, asociată sau nu cu hidrocefalie sau vasculită, tuberculom, abces tuberculos și poliradiculonevrită sau poliradiculomielită. Meningita tuberculoasă este cea mai frecventă formă de infecție a sistemului nervos provocată de *M. tuberculosis* și este responsabilă pentru aproximativ 1% din toate cazurile de tuberculoză [457].

13. Encefalita herpetică

Cea mai frecventă afecțiune neurologică provocată de virusul herpes simplex (HSV) 1 este encefalita, iar de HSV-2 este meningita, deși și encefalita dată de HSV-2 este o entitate bine definită. Deși encefalita herpetică este cel mai frecvent tip de encefalită sporadică în populația generală, la pacienții HIV pozitivi frecvența este mult mai mică. În mai multe studii de amploare, boala neurologică asociată HSV a fost întâlnită la doar 3% dintre pacienți [510, 511, 512, 513].

14. Neurocisticercоза

Neurocisticercоза (NCC) este cea mai frecventă infecție parazitară a SNC [517]. Leziunile din NCC pot fi localizate oriunde la nivelul SNC și pot fi observate în diverse stadii anatomopatologice [518]. Predilecția clară către anumite regiuni cerebrale nu a fost determinată,

deși există autori care susțin că regiunile cele mai afectate sunt cortexul și ganglionii bazali [519].

15. Obiectivele și modelul studiului

Scopul acestui studiu este de a evalua complicațiile neurologice asociate HIV, apărute la pacienții aflați în evidența Centrului Regional de tratament HIV/SIDA Constanța, unul dintre centrele din România unde se află sub urmărire aproximativ 1000 de pacienți.

Studiul a decurs după un design analitic, observațional, retrospectiv, și s-a desfășurat în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța, în cadrul Centrului Clinic de Excelență pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV.

Obiectivele au fost:

Determinarea principalelor complicații neurologice care alterează cursul și calitatea vieții pacienților infectați HIV, aflați în evidența centrului regional Constanța.

Corelarea principalelor afecțiuni neurologice relaționate cu HIV cu factorii de risc și evaluarea semnificației factorilor de risc, comparativ, pentru aceste afecțiuni.

Evidențierea factorilor de risc corelați cu mortalitatea prin complicații neurologice ale HIV, la pacienții din studiu.

16. Metodologie generală

Au fost înrolați în studiu toți pacienții care au prezentat complicații neurologice asociate infecției HIV în perioada iunie 2012-iunie 2020. Au fost colectate date atât din fișele de observație ale pacienților tratați în Compartimentul HIV al Spitalului de Boli Infecțioase Constanța, cât și din fișele de urmărire și evidență aflate la Centrul Clinic de Excelență pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV, Constanța.

S-au reținut din fișe următoarele date relevante pentru studiu: tipul de afecțiune a sistemului nervos, vârsta la diagnosticul complicației neurologice a HIV, sexul (masculin/feminin), anul în care s-a stabilit diagnosticul complicației neurologice, proveniența pacienților (rural/urban), anul în care s-a stabilit diagnosticul infecției cu HIV, calea de transmitere a HIV, vârsta la care s-a stabilit diagnosticul HIV pozitiv, valoarea CD4 la momentul diagnosticului infecției HIV, valoarea CD4 nadir, nivelul viral la diagnosticul complicației neurologice, prezența coinfecției cu virusul hepatitic B (VHB), cu virusul hepatitic C (VCB), cu *Treponema pallidum* sau *Mycobacterium tuberculosis*, dacă pacientul se afla sau nu sub tratament ARV la momentul diagnosticului complicației neurologice, dacă afecțiunea neurologică a reprezentat diagnostic inaugural pentru infecția cu HIV, manifestările clinice neurologice, numărul schemelor de tratament ARV prin care a trecut pacientul până la diagnosticul complicației neurologice, clasele de medicamente ARV din care fac parte medicamentele ce compun schema terapeutică, dacă și când acești pacienți au decedat.

Datele au fost prelucrate cu ajutorul programului de prelucrare statistică IBM SPSS Statistics 23. Procedurile utilizate au fost: Statistici descriptive (pentru caracterizarea variabilelor

discrete și continue definite la nivelul bazei de date), Grafice, Teste statistice parametrice (Testul t pentru variabile independente, Teste statistice neparametrice - adresate variabilelor categoriale (testul χ^2 al asociației, al legăturii dintre două variabile categoriale, cu calcularea OR, Testul χ^2 pentru compararea a două proporții), Teste statistice neparametrice pentru date ordinale sau adresate variabilelor numerice atunci când nu este satisfăcută condiția de normalitate (Testul Mann-Whitney U, Testul Kruskal-Wallis), Analiza Kaplan-Meier.

17. Rezultate

Descrierea statistică a lotului de pacienți

Afecțiuni sistem nervos	Frecvență	Procent
HAD	65	39.16
TC	16	9.64
PML	38	22.89
LPC	4	2.41
E.CMV	3	1.81
E.HSV1,2	1	.60
CrSNC	8	4.82
AVC	12	7.23
HIV SNP	11	6.63
NCC	1	.60
TBC SNC	7	4.22
Total	166	100.00

Tabel 7: Complicații neurologice ale infecției HIV (HAD=demența asociată HIV, TC=toxoplasmoza cerebrală, PML=leucoencefalopatie multifocală progresivă, LPC=limfom primar cerebral, E.CMV=encefalita cu citomegalovirus, E.HSV1,2=encefalita herpetică, CrSNC=criptococoza sistemului nervos central, AVC=accident vascular cerebral, HIV SNP=complicațiile neuromusculare ale infecției HIV, NCC=neurocisticercroza, TBC SNC=tuberculoza sistemului nervos central)

În perioada iunie 2012-iunie 2020, 166 de pacienți au fost luați în evidență ca având complicații neurologice asociate HIV.

Studiul principalelor trei complicații neurologice: demența asociată HIV, leucoencefalopatia multifocală progresivă, toxoplasmoza cerebrală

Având în vedere frecvența celor 3 afecțiuni menționate, am ales să evidențiez pentru fiecare grup în parte, demența asociată HIV, leucoencefalopatia multifocală progresivă, toxoplasmoza cerebrală, dacă se corelează apariția afecțiunii cu factorii de risc urmăriți, cum se diferențiază fiecare grup în parte dar și curba de supraviețuire pentru fiecare grup, folosind metodele statistice descrise în capitolul anterior.

Metodologia colectării de date, precum și prelucrarea lor statistică este cea descrisă anterior, cu precizări în ceea ce privește formarea primului lot, cel al pacienților cu demență asociată HIV (HAD).

Grupul conține pacienți care, la vizita periodică la psiholog, au avut acuze neurocognitive, din categoria pierderi de memorie, lentoare psihomotorie sau scăderea atenției sau puterii de concentrare [27].

Dacă la una dintre cele 3 întrebări, pacientul a răspuns „da, sigur”, atunci pacientul a fost evaluat în vederea excluderii unor comorbidități survenite în ultimele 6 luni și anume: infecții oportuniste ale SNC, traumatisme cranio-cerebrale, consum de droguri, consum cronic de etanol.

Dacă rezultatele au fost negative la cele 4 întrebări ridicate, atunci s-a trecut la testele de screening și anume: Scala Internațională de Demență HIV (IHDS)[539], precum și autoevaluarea funcționalității pacientului (PAOFI) [540].

Au fost selectați în grupul cu HAD doar pacienții care au avut rezultate de cel mult 10, inclusiv 10 la scala IHDS, nivelul de separare pe scala PAOFI fiind scorul de 99, toți pacienții care au agreeat completarea acestui chestionar au dat răspunsuri ce au însumat peste 99 de puncte.

Primele 3 diagnostice ca frecvență în lotul studiat, au fost aceleași cu cele obținute în 2010, în Marea Britanie, exceptând ordinea frecvenței. În cohorta britanică s-a obținut o frecvență mai mare a TC versus PML. În grupul nostru particular, de dimensiuni comparativ reduse, PML a fost a doua afecțiune ca frecvență [542]. Într-un studiu de dimensiuni mai mici, care a inclus doar 60 de pacienți cu afecțiuni neurologice, efectuat în China, rezultatele sunt cu totul altele. Pe primul loc, ca frecvență, se situează meningita criptococică cu 22%, pe când în lotul studiat nu reprezintă decât 4,82%. Pe locul doi se situează TC cu 17% procent mai mare față de cel din lotul studiat care este de 9,64%, iar pe locul trei se găsește tuberculoza SNC cu 11,7%, peste valoarea obținută în lotul în studiu care este de 4,22%. [543].

Cele 2 grupuri de pacienți cu care s-a făcut comparația sunt de dimensiuni mult diferite, cu metode de lucru care pot genera diferențe, dar cel mai important, pentru că vorbim în mare parte de infecții oportuniste, trebuie să ținem cont de diferențele epidemiologice geografice, Asia versus Europa. Astfel, se poate înțelege și anticipa similitudinea sau discrepanța cu grupul studiat.

Raportat la numărul total de pacienți aflați sub urmărire și tratament în Centrul Constanța, frecvența HAD ar fi aproximativ 6,5%, TC 1,6%, iar PML 3,8%. Comparativ cu 2,4% care a fost frecvența HAD în studiul CHARTER [25], procentul este mărit. Dar trebuie să avem în vedere două aspecte. Metodologia de includere a pacienților în această categorie, descrisă mai sus, se bazează pe testarea screening și nu pe teste neuropsihologice complexe, pe domenii cognitive, fiind mai mult estimativă aprecierea gradului de declin cognitiv, chiar dacă prezența acestuia este certă. Drept urmare pacienți cu MND se poate să fi fost incluși în această categorie. Al doilea aspect este cel al caracteristicilor acestor pacienți, majoritatea provenind din cohorta de copii infectați parenteral în România în anii 1987-1990, care deja, la data luării în evidență în acest studiu aveau o durată a infecției HIV mare, expunere lungă la tratamentul ARV, componente demne de a fi luate în seamă fiind factori de risc pentru dezvoltarea declinului cognitiv.

Prevalența PML 3,8%, se încadrează în intervalul 3-7%, interval citat în literatură pentru prevalența PML anterior cART [191, 192], în corelație cu complianța redusă a acestor pacienți.

Procentul de 1,6% pentru TC este mic, raportat la literatura de specialitate. Majoritatea pacienților au un cumul de modificări și afecțiuni, fiind actualmente, în studiu, luată doar afecțiunea neurologică al cărei debut a avut loc în perioada propusă. Mai mulți dintre pacienți au în istoricul personal patologic și toxoplasmoza cerebrală dar fiind anterior iunie 2012, nu au intrat în analiză din acest punct de vedere. Mai putem interpreta, de asemenea că, odată cu cART, dar și cu instituirea profilaxiei primare, frecvența este de așteptat să fie mult mai redusă. Sunt studii, anterioare cART care arată apariția encefalitei cu *T. gondii* la 26-38% dintre pacienții cu SIDA Toxoplasma seropozitivi la 2 ani după diagnosticul SIDA [278, 279], precum și studii care dovedesc înjumătățirea frecvenței în era post-cART [283, 284].

Media de vârstă la care au fost diagnosticați pacienții din lot cu HAD a fost 26 ani, cu TC 30 ani, și cu PML 30 ani. Segmentul de vârstă corespunde cu intervalul de vârstă cel mai bine reprezentat numeric pe plan național 25-34 ani [9]. Pentru pacienții infectați în copilărie un alt aspect de considerat este acela al efectului virusului asupra unui sistem nervos aflat în dezvoltare, poate că în acest context se poate explica și encefalopatia HIV asociată la vârstă mică, aspect ce rămâne de studiat.

Nu a existat o diferență semnificativă între principalele afecțiuni, HAD, TC, PML în ceea ce privește sexul pacienților, procentele fiind echilibrate între sexul masculin și sexul feminin pentru toate cele 3 afecțiuni.

Similar, nu au fost deosebiri semnificative relaționate cu mediul de proveniență, rural sau urban, procentele fiind echilibrat distribuite în cele 3 grupuri, pacienții cu HAD, TC și PML, dar și între cele 3 grupuri.

Până în anul 2016, au fost diagnosticați 95,38% dintre pacienții cu HAD. Înrolarea prepoderentă a pacienților în anul 2013 de datorează proiectului național de screening existent în acea perioadă care a ridicat problema declinului cognitiv între pacienții infectați HIV pe cale parenterală, în copilărie [544]. Deși instituirea testelor screening de neurocogniție este un subiect disputat, atenția sporită acordată problematicii a pus în evidență aspectele funcționalității zilnice a acestor pacienți, a încadrării lor sociale deficitare și în final a influenței negative a tulburărilor neurocognitive asupra calității vieții.

Distribuția anuală a cazurilor de toxoplasmoză cerebrală (TC) a fost una mult mai echilibrată, menținându-se între 6,25%-12,5%, în majoritatea anilor, respectiv 2013, 2014, 2016, 2018, 2019, 2020, fără nici un pacient în 2017, și doar o creștere nesemnificativă în anii 2012, respectiv 2015. Probabil că profilaxia primară a pacienților cu $CD4 < 100$ celule/mm³, dar și încercarea de a mări penetrabilitatea la nivelul sistemului nervos central, și-au arătat eficiența, în încercarea de a diminua frecvența acestei patologii.

În ceea ce privește distribuția anuală a cazurilor de PML, aceasta arată o frecvență relativ constantă de la an la an, între 2012-2020, sugerând că PML, în ciuda HAART și a eforturilor de a scădea morbiditatea și mortalitatea prin această afecțiune, rămâne o complicație de temut a infecției cu HIV.

Referitor la vârsta la care pacienții au fost diagnosticați cu HIV, se observă o medie de 13 ani în grupul HAD, 21,5 ani în grupul cu TC și 17,92 ani în grupul cu PML. Lotul studiat a fost mixt în ceea ce privește calea de transmitere, fiind incluși pacienți din cohorta de copii infectați parenteral în anii 1987-1990, ceea ce duce la o scădere a mediei de vârstă la diagnosticul infecției HIV.

Făcând o comparație între pacienții care au dobândit HIV pe cale parenterală și ceilalți pacienți cu altă cale de transmitere a infecției HIV, apar diferențe semnificative în sensul frecvenței mai mari a transmiterii parenterale printre cei cu HAD versus pacienții cu TC sau PML. Între cele două variabile, „cale de transmitere” și „tip de afecțiune neurologică” există o legătură : $\chi^2_{\text{calc}} = 13.586$, $df = 2$, $p = 0.001 < \alpha = 0.05$ (Chi-Square Test). Discuțiile din acest punct de vedere trebuie să ia în calcul limitările metodologice de luare în evidență a pacienților cu HAD (neexistând protocol de diagnostic aplicat de-a lungul anilor), dar nu trebuie exclusă nici posibilitatea frecvenței mai mari a declinului cognitiv la pacienții infectați pe cale parenterală, în copilărie. Grupul acesta de pacienți a avut spitalizări prelungite, o parte au fost instituționalizați, existând limite sociale și educaționale care au redus dezvoltarea lor echilibrată și integrarea lor funcțională în structurile societății actuale dar și în viața de zi cu zi [545].

Numărul de ani scurși de la diagnosticul infecției HIV până la diagnosticul complicației neurologice a variat între 0 (diagnosticul complicației neurologice a reprezentat diagnostic inaugural HIV) până la 24 de ani pentru pacienții cu HAD, 20 de ani pentru pacienții cu TC, 28 de ani pentru pacienții cu PML. Media duratei infecției cu HIV la diagnosticul afecțiunii neurologice fiind de 13,03 pentru pacienții cu HAD, 8,81 pentru cei cu TC și 12,58 pentru cei cu PML. Complicații neurologice precum HAD, TC sau PML apar în stadii avansate ale bolii, fiind de altfel incluse în lista de afecțiuni definitorii SIDA [546].

Valoarea medie, respectiv mediană a numărului limfocitelor CD4 la diagnosticul complicației neurologice a fost 539,14, respectiv 523 pentru pacienții cu HAD, 65, respectiv 16 celule/mmc pentru pacienții cu TC și 100,08, respectiv 79,5 pentru pacienții cu PML. Valorile mediane de CD4 la diagnostic diferă semnificativ statistic în funcție de tipul afecțiunii neurologice: HAD cu TC, HAD cu PML ($p < 0.001$, Independent Sample Median Test). Rezerva imunologică redusă oglindită prin valorile mici ale CD4 la diagnosticul complicației neurologice se corelează direct cu vulnerabilitatea pacientului în fața infecțiilor oportuniste și are o corelație mai slabă cu momentul constatării declinului cognitiv. Deteriorarea cognitivă, instalată în timp și documentată la un moment dat se corelează cu factorii de risc clasici ce indică severitatea bolii, precum valoare CD4 la diagnostic, valoarea CD4 nadir, durata mare a infecției HIV, istoricul de boli definitorii pentru SIDA, încărcătura virală [55], însă și alți factori de risc sunt foarte importanți, precum factorii de risc vasculari și metabolici [60].

De când pacienții urmează terapie antiretrovirală combinată, declinul cognitiv relaționat HIV este constatat la valori mai mari ale CD4, apropiindu-se chiar de normal [56]. Grupul cu HAD având o proporție de pacienți semnificativ mai mare diagnosticați la valori ale CD4 ≥ 500 celule/mmc, decât proporția de pacienți cu CD4 ≥ 500 celule/mmc din loturile cu TC sau PML. Proporțiile de pacienți vor varia invers în categoria cu CD4 < 200 celule/mmc, fiind mai mari în

loturile cu TC și PML, arătând asocierea între dezechilibrul imunologic și susceptibilitatea la infecții oportuniste [547].

CD4 nadir (celule/mmc) a avut o valoare medie de 144,28 și mediană de 70 în grupul pacienților cu HAD, valoarea medie 133,13 și mediana 23,5 pentru grupul cu TC, iar în grupul cu PML media valorilor CD4 nadir a fost 68,71, iar mediana 34. Astfel, valorile mediane de CD4 nadir nu diferă semnificativ statistic în funcție de tipul afecțiunii neurologice ($p = 0.205 > 0.05$, Independent Sample Median Test), în loturile studiate. Valoarea CD4 nadir mediană a fost relativ mică în toate grupurile studiate-70, 23,5 și 34. Corelația între valorile mici ale CD4 nadir și apariția declinului cognitiv a fost una dintre concluziile studiului CHARTER. [55].

Proporția pacienților cu PML este semnificativ statistic mai mare ($p < 0,05$) în categoria CD4 nadir sub 100 celule/mmc, comparativ cu proporția pacienților cu HAD sau cu TC din această categorie, arătând un status imunologic sever alterat chiar în comparație cu pacienții cu TC sau HAD.

Valorile mediane ale încărcăturii virale au fost pentru pacienții cu HAD 40 copii/ml- valoare pe care în studiul de față am considerat-o valoarea de la care pacientul este nedetectabil- pentru pacienții cu TC 34250 copii/ml iar pentru pacienții cu PML 125590 copii/ml.

Deci în lotul studiat, pacienții cu PML au fost cei cu încărcătura virală cea mai mare, cu diferențe semnificative statistic față de cei cu HAD sau TC, cel mai prost control terapeutic fiind în categoria celor cu PML. Una dintre probleme actuale este aderența slabă la tratament la adulții care se află deja de mai mult de 20 de ani sub tratament cronic ARV. Din cauza acestei aderențe reduse, fie că vorbim de supraviețuitorii de lungă durată, cei infectați parenteral în copilărie, fie că vorbim de celelalte categorii de pacienți, în ciuda tratamentului existent actual, eficient imunologic, afecțiuni dizabilitante sau fatale precum PML afectează în continuare pacienții HIV pozitivi.

În loturile studiate cu HAD, TC, PML nu s-au constatat diferențe semnificative statistic generate de coinfecția cu virusul hepatitic B (HBV).

Coinfecția HCV se regăsește mai frecvent în loturile cu TC și cu PML și mai puțin în cel cu HAD. Se pare că HCV ar augmenta neurotoxicitatea HIV-1 [569]. HCV ar avea un impact negativ asupra restabilirii numărului limfocitelor CD4, ciroza fiind asociată cu valori mici ale numărului CD4, indiferent de infecția HIV sau HCV [570]. Având în vedere interacțiunile descrise, exacerbară replicării HCV cu scăderea numărului limfocitelor CD4, corelația cu TC și PML și mai puțin cu HAD devine de înțeles în contextul imunodepresiei severe.

În grupul studiat, coinfecția cu *T. pallidum* a fost mai frecvent întâlnită la pacienții infectați și cu *T. gondii*. Atât *T. pallidum* cât și *T. gondii* se atașează la țesutul gazdă printr-o componentă a matricei extracelulare, laminina, care este principala glicoproteină din membrana bazală [579, 580] Probabil că asocierea mai frecventă a *T. pallidum* cu *T. gondii* la pacienții HIV pozitivi, în cazul grupurilor studiate, se explică și prin faptul că au mecanism patogen similar. Ipoteza necesită studii ulterioare pentru a putea fi demonstrată.

Între proporția pacienților cu HAD cu TBC și proporția pacienților cu TC, PML cu TBC există diferențe semnificative statistic ($p < 0.05$), în lotul studiat. Coinfecția cu HIV este cel mai puternic factor de risc cunoscut pentru progresia de la TBC latentă la boala activă. Tuberculoza

la o persoană infectată HIV accelerează progresia bolii generate de HIV, probabil prin activare imunologică prelungită [585]. cART și tratamentul tuberculozei latente s-a arătat că influențează semnificativ incidența TBC la pacienții HIV pozitivi [586, 587]. Atât TBC cât și infecția HIV sunt afecțiuni ce determină imunodepresie cu scăderea numărului celulelor CD4 [588] și probabil, cu creșterea riscului de dezvoltă și alte infecții oportuniste precum TC sau PML.

Între proporția pacienților cu HAD care au prezentat crize epileptice și proporția pacienților cu TC, PML care au prezentat crize epileptice există diferențe semnificative statistic ($p < 0,05$). Deși au fost descrise crize epileptice și la pacienții cu HAD din lotul studiat (4,6%), acestea s-au întâlnit mai frecvent la pacienții din loturile cu TC (56,2%) sau PML (50%). De altfel, în cazurile mai severe de HAND, cum este HAD, crizele epileptice au fost descrise la 11% din cazuri [13]. Din grupul cu HAD local, au fost excluși pacienții cu leziuni sechelare cerebrale cunoscute, mulți dintre aceștia având ca sechelă și epilepsia secundară. Crizele epileptice au fost semnalate ca una dintre manifestările inițiale ale toxoplasmozei cerebrale în 15-40% din cazuri. [589, 590] iar la pacienții cu PML sunt citate în 20% din cazuri [205]. În grupurile de TC și PML studiate nu au fost excluși pacienții cu epilepsie preexistentă, consumatorii de alcool sau droguri aflați în sevră. S-a notat epilepsia ori de câte ori aceasta a fost semnalată în diagnostic sau în evoluție.

Deficitul motor a fost constatat la examenul obiectiv la 10 (62,5%) dintre pacienții cu TC și la 28 (73,7%) dintre pacienții cu PML. Niciunul dintre pacienții cu HAD, nu a avut deficit motor. După cum am precizat anterior, s-au exclus de la testul de screening neurocognitiv pacienții cu leziuni sechelare cerebrale post-infecții oportuniste sau după traumatisme cranio-cerebrale.

Infecțiile oportuniste focale, generează așa cum este de așteptat deficite de focar semnificative și grad mare de dizabilitate, mulți dintre supraviețuitori rămânând cu sechele importante, care persistă, în general, în ciuda procedurilor de neuroreabilitare.

În lotul studiat, tulburările de echilibru/coordonare s-au regăsit, proporțional semnificativ mai mult la pacienții cu PML, probabil printr-o afectare mai precoce și mai frecventă a structurilor anatomice implicate în menținerea acestor funcții.

Există diferențe semnificative statistic între proporția de pacienți cu alterarea stării de conștiență în HAD versus proporția cu astfel de modificări în PML sau TC ($p < 0,05$). Leziunile extensive din PML afectează mult mai mult starea generală a pacienților și influențează semnificativ starea de conștiență.

Majoritatea pacienților cu HAD au fost diagnosticați în momentul în care se aflau sub tratament ARV, arătând că debutul, în acest caz este unul insidios, instalat în timp, fără legătură directă cu schema terapeutică din acel moment izolat. De altfel, frecvența crescută a diagnosticării declinului cognitiv, în ciuda tratamentului ARV este o temă mult disputată cu diverse explicații propuse: fie existența unei leziuni neuronale anterioare [27], fie un al doilea val de pătrundere la nivel SNC, existența rezervorului SNC al HIV [596, 597, 119], modificări metabolice induse de HIV care cresc factorii de risc cardiovasculari și accelerează depunerile de amiloid, ineficiența ARV la nivel SNC dar și neurotoxicitatea ARV.

Dintre cei 119 pacienți din cele 3 loturi-HAD, TC și PML-la 10 (8,4%) pacienți debutul patologiei neurologice a dus la investigarea și diagnosticarea infecției HIV, diagnosticul neurologic devenind astfel diagnostic inaugural HIV. Nu au existat diferențe semnificative statistic între cele 3 loturi din acest punct de vedere. Având în vedere că toate cele 3 afecțiuni, HAD, TC, PML fac parte din categoria de afecțiuni care definesc SIDA conform Centers for Disease Control (CDC) [546], acești pacienți cu diagnostic inaugural sunt totodată late-presenter (pacienți cu prezentare tardivă). Inițierea precoce a ART este considerată una dintre metodele cele mai eficiente prin care se poate reduce riscul de a transmite HIV, dar diagnosticul precoce HIV este o provocare [599]. Aproximativ jumătate din pacienții HIV pozitivi sunt diagnosticați tardiv, pe plan mondial [600].

Majoritatea pacienților diagnosticați HIV, urmaseră deja 2 sau 3 scheme terapeutice la momentul diagnosticului neurologic. De când s-a inițiat în 1996, tratamentul cu ARV în centrul Constanța și până în prezent, unii dintre pacienți, mai ales cei din cohorta de copii infectați în anii 1987-1990, au parcurs diverse scheme terapeutice, pe măsură ce noi substanțe au intrat în uz dar și în funcție de complianța acestora și de rezistența la tratament. Pacienții cu număr mare de schimbări terapeutice figurează în categoria TC și PML fiind probabil cel mai puțin complianți, cu status imunologic mult depreciat și drept urmare la risc de infecții oportuniste.

Nu există diferențe semnificative statistic generate de clasa de medicamente ARV din tratamentul cronic al pacienților din cele 3 grupuri.

Scorul de penetrabilitate la nivelul SNC a ultimei scheme cu ARV pe care s-au aflat pacienții din lotul cu HAD a oscilat între 0 și 13, cu o medie de 8,08, mediană de 8 și modul de 8. Scorul de penetrabilitate pentru pacienții cu TC s-a situat între 0 și 13, medie de 6,56, mediană de 7,5 și modul de 0. În cazul pacienților cu PML scorul de penetrabilitate la nivelul SNC a fost între 0 și 14, medie de 8,45, mediană de 9 și modul de 9. Deși valorile sunt mari, adică schema ARV are o bună penetrabilitate la nivelul SNC, pacienții din studiu au făcut în continuare complicații neurologice, precum HAD, TC sau PML, explicațiile fiind mai multe. Pe de o parte, în mod evident, complianța reprezintă un factor important, pe de altă parte acest sistem de scorificare are limitările sale, cum ar fi atribuirea didactică a valorii numerice, nu ia în considerare posibila afectare a barierei hemato-encefalice sau toxicitatea unor medicamente sau interacțiunea medicamentoasă precum și o lipsa a metodologiei clare folosite în formularea acestui scor.

Deși proporția pacienților cu HAD (n=42, 64,6%) complianți la tratament este semnificativ statistic mai mare decât proporția pacienților complianți la tratament cu TC (n=3, 18,8%) sau PML (n=9, 23,7%), dintre pacienții cu HAD fiind 64,6% complianți la tratament, pacienții cu declin cognitiv continuă să fie cei mai numeroși ridicând din nou tema prevalenței crescute a declinului cognitiv în ciuda supresiei virale.

În anii '90 s-a descoperit că, în ciuda faptului ca terapia antiretrovirală combinată (cART) reușea să crească valorile CD4 la majoritatea pacienților, unii pacienți continuau să dezvolte tulburare neurocognitivă asociată HIV (HAND). Comparativ cu alte boli care definesc SIDA, HAD (demența asociată HIV sau complexul SIDA demență cum era denumit atunci) a crescut ca frecvență a apariției în era cART [56]. Prevalența tuturor tipurilor de HAND a rămas similară în

era pre- și post- cART, la aproximativ 40% [93]. Chiar dacă există un control sistemic bun, HIV poate rămâne activ la nivelul sanctuarului SNC la unii pacienți. Atrofia cerebrală și neuroinflamația au continuat să fie descrise la spectroscopia RMN în ciuda cART [151]. Introducerea cART poate să ducă la apariția sindromului inflamator de reconstituire imunologică (IRIS), în special la cei cu CD4 mic sau cei tratați pentru infecții oportuniste. La RMN, volumul substanței albe afectate apare mărit după refacerea CD4, sugerând rolul neuroinflamației [634]. Se poate interpreta că unii pacienți fac HAND în ciuda cART din acest motiv, deși nu pare să explice suficient fenomenul. Cu un screening mai bun HIV și cu detecție mai rapidă (la valori CD4 mai mari) riscul IRIS va putea scădea. Faptul că s-a demonstrat că proteine nonstructurale precum Tat, pot fi neurotoxice, chiar și în absența replicării virionilor, are o mare însemnătate pentru tratament [635]. Arată ca schemele cART actuale care au drept țintă replicarea virală nu sunt suficiente.

Anterior utilizării antiretroviralelor, speranța medie de viață cu HAD era de 6 luni, corelându-se cu valorile scăzute ale numărului de celule CD4 [44]. Odată cu introducerea cART s-a înregistrat o îmbunătățire notabilă ajungându-se la o medie de **40 de luni** [45, 46]. Valoarea medie a timpului de supraviețuire a pacienților cu HAD din studiu a fost de **87 de luni**, peste media specificată în literatură, schemele de tratament fiind actualizate și îmbunătățite către o bună penetrabilitate SNC și eficiență antivirală optimizată.

Valoarea mediană a timpului de supraviețuire într-un studiu de cohortă al pacienților cu PML și HIV, a crescut de la 0,4 la 1,8 ani, odată cu introducerea cART, la unii pacienți depășind 10 ani de viață după diagnosticare [176]. Valoarea mediană a timpului de supraviețuire în studiul de față a pacienților cu PML a fost de **5 luni**, situându-se în intervalul citat dar lăsând loc la ameliorări.

Studiul infecții oportuniste versus alte complicații neurologice

Nu există diferențe semnificative statistic în funcție de sex, vârstă, proveniență, cale de transmitere HIV sau durata infecției cu HIV între grupul cu infecții oportuniste (IO), respectiv grupul cu alte complicații neurologice (ACN) adică HAD, AVC sau manifestări HIV la nivel SNP.

Atunci când facem diferențierea pe categorii de vârstă apare între cele două variabile „Vârsta (ani)” și „Grup” o relație de dependență: $\chi^2_{\text{calc}} = 10.986$, $df = 2$, $p = 0.004 < \alpha = 0.05$ (Chi-Square Test). Există semnificativ proporțional mai mulți pacienți cu vârsta sub 30 de ani în grupul cu alte complicații neurologice (ACN) versus proporția de pacienți cu vârsta sub 30 de ani în grupul cu infecții oportuniste (IO). Dar, proporția pacienților cu IO cu vârsta cuprinsă între 30 și 50 ani este semnificativ mai mare decât proporția pacienților cu ACN din aceeași categorie de vârstă. Pe când la categoria de vârstă peste 50 ani nu sunt diferențe semnificative între proporțiile de pacienți aferente fiecărui grup de afecțiuni.

Dintre cei 78 de pacienți ai grupului ACN, 65 (83,3%) au fost pacienții cu HAD, care proveneau în mare parte din cohorta de copii infectați în anii 1987-1990. Durata infecției HIV și expunerea la tratamentul ARV a acestor pacienți este superioară. Revenind din nou la tema

persistenței frecvenței mari a declinului cognitiv în ciuda tratamentului ARV. Trebuie ținut cont, la grupul studiat, că în ciuda vârstelor mici raportat la populația generală, data infectării cu HIV este în primii ani de viață.

În categoria de vârstă [30-50) de ani, predomină IO. O parte dintre pacienți sunt dintre adulții care au fost infectați încă din copilăria mică și acum, după mulți ani de tratament, pun problema aderenței la tratament, dar totodată reprezintă și intervalul de vârstă care predomină printre cei cu cale de transmitere sexuală a HIV. Conform raportărilor naționale [9] 62% dintre pacienți s-au infectat HIV prin transmitere heterosexuale și 24% din categoria bărbați care fac sex cu bărbați, în total 86% transmitere sexuală a infecției HIV, iar categoria de vârstă cu cei mai mulți pacienți raportat la anul 2019 era cuprinsă între 25 și 34 de ani.

În grupul pacienților cu IO se observă o distribuție relativ omogenă a pacienților, la jumătatea perioadei observate, anul 2016, 66,67% din totalul pacienților fiind deja luați în evidență. Chiar dacă sunt ani cu procente mai mici de frecvență (2014, 2017) aceștia sunt urmași de ani în care frecvența IO crește din nou (2015, 2018).

În grupul cu alte complicații neurologice, până în anul 2016, mijlocul perioadei, s-au luat deja în evidență 85,23% dintre pacienți. Distribuția este echilibrată pe ani, excepție făcând anul 2013, când s-au testat screening pentru depistarea declinului cognitiv, în cadrul proiectului național, mai mulți pacienți din cohorta infectată parenteral, astfel, diagnosticul a devenit mai frecvent. Screening-ul național al declinului neurocognitiv a pus lumină pe una dintre problemele cu care se confruntă pacienții în efortul de a se integra social, dar a ridicat și problema eficienței aparente a schemei ARV și posibilitatea îmbunătățirii acesteia după caz.

Valoarea limfocitelor CD4 la diagnosticul afecțiunii neurologice pentru pacienții cu IO a avut o medie de 124,82 și o mediană de 79,5, pe când în grupul de ACN media a fost de 455,02 iar mediana 370. Se observă că, distribuția CD4 la diagnostic (celule/mm³) diferă semnificativ statistic la pacienții cu infecții oportuniste comparativ cu pacienții cu alte complicații neurologice ($p < 0.001 < 0.05$, Mann-Whitney U Test). Rezerva imunologică se corelează cu vulnerabilitatea pacienților pentru IO și reprezintă și factor de risc pentru HAD, AVC sau complicații neuromusculare. Însă pentru această a doua categorie, inclusă în grupul ACN, trebuie să existe și alte mecanisme și alți factori de risc luați în discuție, cum ar fi ateroscleroza accelerată, îmbătrânirea precoce, statusul inflamator cronic, care nu fac obiectul discuției dar a căror valoare transpare în acest context. Mai mult, dacă împărțim pe categorii în funcție de valoarea CD4 la diagnostic, rezultatele sunt și mai evidente. Proporția pacienților cu IO cu CD4 la diagnostic < 200 celule/mm³ este semnificativ mai mare decât proporția pacienților cu ACN cu CD4 la diagnostic < 200 celule/mm³ ($p < 0.05$, Chi-Square Test for the comparison of two proportions). Iar proporția pacienților cu ACN cu CD4 ≥ 500 celule/mm³ este semnificativ statistic mai mare decât proporția pacienților cu IO cu CD4 ≥ 500 celule/mm³.

În ceea ce privește CD4 nadir putem face observații similare. Valoarea medie a CD4 nadir în grupul cu IO a fost 89,06 și mediană 33, iar în grupul cu ACN a fost 147,39 și mediană 89. Astfel încât, distribuția CD4 nadir (celule/mm³) diferă semnificativ statistic la pacienții cu infecții oportuniste comparativ cu pacienții cu alte complicații neurologice ($p < 0.009 < 0.05$, Mann-Whitney U Test). Fiind mai evidente deosebirile atunci când analizăm în funcție de

categoria de valoare a CD4 nadir. Proporția pacienților din grupul cu IO cu CD4 nadir<50 celule/mmc este semnificativ mai mare decât proporția pacienților din grupul cu ACN cu CD4 nadir<50 celule/mmc ($p < 0.05$, Chi-Square Test for the comparison of two proportions). Iar, proporția pacienților din grupul cu ACN cu CD4 nadir $\geq$ 100 celule/mmc este semnificativ mai mare decât proporția pacienților din grupul cu IO cu CD4 nadir $\geq$ 100 celule/mmc.

În grupul cu IO, valoarea medie a încărcăturii virale a fost 565736,96, cu mediană de 92284, iar în grupul cu ACN nivelul viral mediu la diagnosticul afecțiunii neurologice 166859,01 cu mediană de 206. Astfel, distribuția ARN HIV diferă semnificativ statistic la pacienții cu infecții oportuniste comparativ cu pacienții cu alte complicații neurologice (HAD, AVC, HIV SNP) - $p < 0.001 < 0.05$, Mann-Whitney U Test. Eșecul terapeutic oglindit prin nivelul viral la diagnosticul complicației neurologice se corelează cu apariția IO, mai puțin cu apariția HAD, AVC sau complicațiilor la nivelul SNP. În principiu, nu se poate face corelația temporală directă cu debutul HAD, AVC sau HIV SNP, deși rolul eficienței terapeutice este indisputabil pentru susceptibilitatea în apariția oricărei complicații neurologice, probabil cu pondere diferită în funcție de afecțiune, luându-se în considerare o întreagă pleiadă de factori de risc implicați.

Riscul de a găsi pacienți cu HBV în grupul cu infecții oportuniste este egal riscul de a găsi pacienți cu HBV în grupul cu alte complicații: OR (odds ratio sau raportul de risc/șansă) = 1.041; 95% IC = (0. 522, 2.076). Lipsa impactului coinfecției cu HBV asupra răspunsului imunologic și virusologic la ART, asupra dobândirii de boli care definesc SIDA sau asupra mortalității relaționate cu HIV [561, 562] explică lipsa de diferențe între cele două grupuri.

Între proporția de pacienți cu coinfecție HCV din grupul cu IO și proporția de pacienți cu coinfecție HCV din grupul cu ACN există diferențe semnificative statistic ($p < 0.05$, Chi-Square Test for the comparison of two proportions). Se știe că HCV are un impact negativ asupra restabilirii numărului limfocitelor CD4 [570], prezența predominantă a IO în acest context fiind explicabilă.

În lotul studiat, doar 6% dintre pacienți aveau coinfecție HCV, un procent mic raportat la prevalența internațională care ajunge la 20% pacienți coinfectați HIV-HCV [563]. Trebuie ținut cont însă ca prevalența diferă între grupurile de risc, cel mai mare procent fiind la nivelul cohortelor de pacienți care fac abuz de droguri injectabile în Statele Unite și în Europa [564]. În România, în anul 2019, 10,8% dintre pacienții infectați făceau parte, în funcție de calea de transmitere a HIV, din categoria consumatorilor de droguri pe cale intravenoasă [9].

Riscul de a găsi pacienți cu VDRL pozitiv în grupul cu infecții oportuniste este egal riscul de a găsi pacienți cu VDRL pozitiv în grupul cu alte complicații neurologice: OR (odds ratio sau raportul de risc/șansă) = 2.945; 95% IC = (0. 555, 15.633).

La pacienții cu IO s-au întâlnit cu frecvență mult mai mare crizele epileptice și deficitul de focar neurologic cu risc de a crea dizabilitate și de a influența sever funcționalitatea zilnică.

Dintre cei 78 de pacienți cu IO, 51 (65,4%) au prezentat deficit motor, iar dintre cei 88 pacienți din grupul cu ACN, 15 (17%) au prezentat deficit motor. Astfel, dintre cei 166 de pacienți cu complicații neurologice, 66 (39,8%) au avut deficit motor la examenul obiectiv neurologic. Dacă ținem cont de proporția IO, 46,98%, în lotul general al pacienților cu afecțiuni

neurologice, procentul de 39,8% este unul corespunzător proporțional, căci inclusiv raportat la lotul de pacienți cu afecțiuni neurologice, cei cu IO au risc mai mare de a prezenta deficit motor.

Riscul de a găsi pacienți cu tulburare de sensibilitate în grupul cu infecții oportuniste este egal riscul de a găsi pacienți cu tulburare de sensibilitate în grupul cu alte complicații neurologice: OR (odds ratio sau raportul de risc/sansa) = 1.731; 95% IC = (0.785, 3.814). Aceste rezultate se datorează poate unei raportări reduse a acestor tulburări în contextul IO, când decelarea acestora poate fi chiar imposibilă la pacienții cu stare generală alterată sau afazici, dar și prin asocierea acestor modificări la pacienții care au afecțiuni ale SNP, echilibrându-se astfel proporțiile.

Între proporția de pacienți din grupul IO cu afectare de nervi cranieni și proporția de pacienți din grupul ACN cu afectare de nervi cranieni există diferențe semnificative statistic ($p < 0.05$, Chi-Square Test for the comparison of two proportions).

Trebuie precizat că, această categorie, a afectării nervilor cranieni, a fost predominant reprezentată de parezele de nervi cranieni asociate leziunilor focale din IO, în lotul studiat nefiind raportate pareze izolate de nervi cranieni. Astfel, riscul va fi similar riscului întâlnit în cazul deficitului motor. Același raționament va fi și în cazul tulburărilor de echilibru și de coordonare.

Între proporția de pacienți din grupul IO cu alterarea stării de conștiență și proporția de pacienți din grupul ACN cu alterarea stării de conștiență există diferențe semnificative statistic ($p < 0.05$, Chi-Square Test for the comparison of two proportions).

Grupul de IO, cuprinde de fapt manifestări ale acestor infecții la nivel SNC, asociindu-se de multe ori cu leziuni extensive, uneori asociind chiar și IRIS, grupul acesta de pacienți având o stare generală mult depreciată corelat cu grupul celor care suferă de afecțiuni cu evoluție predominant lent progresivă (HAD, polineuropatie simetrică distală senzitivă).

În întreg lotul, 16 (9,6%) dintre pacienții au fost diagnosticați cu infecție HIV consecutiv diagnosticului afecțiunii neurologice. Procentul regăsit în literatură al tulburărilor neurologice ca prezentare inițială a pacienților cu SIDA este de 5-10%, lezarea SNC fiind găsită în 90% dintre cazuri la autopsie [645, 646]. Procentul regăsit în grupul din Constanța-9,6% este unul similar.

Dintre cei 78 de pacienți din grupul cu IO, 61 (78,2%) urmau tratament ARV și 17 (21,8%) nu aveau tratament ARV la momentul diagnosticului complicației neurologice. În grupul de 88 de pacienți cu ACN, 77 (87,5%) aveau tratament ARV și 11 (12,5%) nu urmau tratament ARV. Dintre toți cei 166 de pacienți cu complicații neurologice, 138 (83,1%) aveau tratament ARV iar 28 (16,9%) nu urmau tratament ARV la momentul diagnosticului afecțiunii neurologice

Pe plan național, din raportările de la sfârșitul anului 2019 [9], dintr-un total de 16486 de pacienți HIV pozitivi, urmau tratament ARV 13437, adică 81,5% dintre pacienți. Pacienții din studiul de față urmau într-un procent de 83,1% tratament, puțin peste medie și un procent semnificativ ca valoare, întrucât ne raportăm doar la pacienți cu afecțiuni neurologice, demonstrându-se o bună accesibilitate a tratamentului dar și o persistență a manifestărilor neurologice în ciuda efortului pentru un tratament adecvat.

Șansa de a găsi pacienți cu INSTI în grupul cu infecții oportuniste este de 2.885 ori mai mare decât șansa de a găsi pacienți cu INSTI în grupul cu alte complicații neurologice: OR (odds

ratio sau raportul de risc/șansă) = 2.885; 95% IC = (1.357, 6.130). Singurele reacții adverse raportate la medicamentele acestei clase au făcut referire la raltegravir, asociat cu psihoză, insomnie, coșmar [616] precum și la elvitegravir asociat tot cu reacții adverse psihice [617]. Având în vedere eșantionul redus al pacienților aflați sub acest tratament, 26 din cei cu IO și 13 din cei cu ACN, e greu să se facă o corelație clară. Sunt necesare studii ulterioare în acest sens. Se poate ca tulburările psihice să influențeze complianța la tratament și astfel să predisună la IO prin eșec terapeutic, mai degrabă decât la HAD, AVC sau neuropatie periferică.

Un factor important în apariția complicațiilor neurologice este complianța la tratament. În grupul pacienților cu IO, 16 (20,5%) erau complianți la tratament, 49 (55,7%) erau complianți în grupul cu ACN iar în întreg lotul, 65 (39,2%) pacienți erau aderenți la tratament. Concluzionând astfel că, pacienții necomplianți au fost diagnosticați proporțional mai mult cu IO versus ACN, deci au risc mai mare de a dezvolta IO.

Dintre pacienții luați în studiu, și-au atins evenimentul final (deces), 42 (53,8%) din 78, din grupul cu IO și 11 (12,5%) din 88, din grupul cu ACN. Riscul de deces fiind mai mare în rândul pacienților cu IO.

Valoarea medie a timpului de supraviețuire a fost de 85.84 luni pentru pacienții cu alte complicații neurologice și de 44.74 luni pentru pacienții cu infecții oportuniste. Valoarea mediană a timpului de supraviețuire pentru pacienții cu infecții oportuniste a fost de 8 luni. Riscul estimat al atingerii evenimentului de interes în cazul pacienților cu infecții oportuniste este de 5.9311 (=1/0.1686) ori mai mare decât riscul estimat al atingerii evenimentului de interes în cazul pacienților cu alte complicații.

Factori de risc pentru deces la pacienții cu complicații neurologice ale infecției HIV

În grupul pacienților care nu au supraviețuit, 11 (6,6% din totalul pacienților) au fost coinfectați cu HBV și 6 (3,6%) au fost coinfectați HCV. Nu s-a constatat o creștere a riscului de a atinge evenimentul final, deces, generat de coinfecția cu HBV sau HCV.

Riscul de atingere a evenimentului final (decesul pacientului) în grupul **sub tratament ARV** este de 2.53 ori mai mic (1/0.394) decât riscul de atingere a evenimentului final (decesul pacientului) în grupul fără tratament ARV: OR (odds ratio sau raportul de risc/șansă) = 0.394; 95% IC = (0.172, 0.902).

Complianța ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$) scăzută la tratament dar și **CD4 mic la diagnosticul complicației neurologice** ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$) cresc riscul de deces. În grupul pacienților care au atins evenimentul final, 39 (23,5% din 166) au avut CD4<200 celule/mm³, 11 (6,6% din 166) au avut CD4 între [200-500) celule/mm³ și 3 (1,8% din 166) au avut CD4≥500 celule/mm³.

În grupul pacienților care au atins evenimentul final (deces), 28 (16,9%) au avut CD4 nadir <50 celule/mm³, 9 (5,4%) au avut CD4 nadir cuprins în intervalul [50-100) celule/mm³ și 16 (9,6%) au avut CD4 nadir ≥100 celule/mm³. Nu s-a constatat influență asupra riscului de deces.

În grupul pacienților care au atins evenimentul final (deces), 29 (17,5% din 166) au avut nivelul viral <100000 copii/ml și 24 (14,5% din 166) au avut nivelul viral ≥100000 copii/ml. În

grupul pacienților care nu au atins evenimentul final (deces) , 81 (48,8% din 166) au avut nivelul viral <100000 copii/ml și 32 (19,3% din 166) au avut nivelul viral $\geq$ 100000 copii/ml.

Riscul de atingere a evenimentului final (decesul pacientului) în grupul cu ARN HIV (...-100000) este de 2.09 ori mai mic (1/0.477) decât riscul de atingere a evenimentului final (decesul pacientului) în grupul cu ARN HIV [100000-...): OR (odds ratio sau raportul de risc/șansă) = 0.477; 95% IC = (0.242, 0.941).

În grupul pacienților care au atins evenimentul final (deces), 24 (14,5% din 166) au prezentat crize epileptice și 29 (17,5% din 166) nu au prezentat crize epileptice. În grupul pacienților care nu au atins evenimentul final (deces), 23 (13,9% din 166) au prezentat crize epileptice și 90 (54,2% din 166) nu au prezentat crize epileptice.

Riscul de atingere a evenimentului final (decesul pacientului) în grupul pacienților **cu crize epileptice** este de 3.23 ori mai mare decât riscul de atingere a evenimentului final (decesul pacientului) în grupul pacienților fără crize epileptice: OR (odds ratio sau raportul de risc/șansă) = 3.238; 95% IC = (1.594, 6.578).

18. Concluzii generale

Declinul cognitiv reprezintă cea mai frecvent întâlnită complicație neurologică asociată HIV, însă este necesară standardizarea unor metode de screening și de diagnostic care să ajungă în practica zilnică și să realizeze un numitor comun între centrele de diagnostic și tratament. Un rol important în această etapă fiind deținut de psiholog care necesită pregătire pentru testarea neurocognitivă și a cărei prezență în echipa multidisciplinară de evaluare și tratament este absolut necesară.

Persistența HAD în ciuda ARV, cât și lipsa unei corelații strânse cu factorii de risc clasici de severitate a bolii HIV/SIDA cum sunt valoarea CD4 sau nivelul viral, impune atenție asupra eficienței terapiei ARV la nivel SNC dar și asupra factorilor de risc cardiovasculari în contextul modificărilor metabolice induse HIV, precum și asupra neurotoxicității asociate ARV. Deși vârsta este mică, la acești pacienți ar fi oportună evaluarea riscului neurovascular, prin corelarea profilului lipidic cu rezultate neurosonologice și eventual neuroimagistice.

Deși actual, studiile pun accent pe declinul cognitiv care nu încetează să apară sub tratament ARV eficient, IO care impactează semnificativ viața pacienților sunt cele care necesită, de cele mai multe ori, examen neurologic și corelarea manifestărilor clinice din sfera neurologică cu neuroimagistica. Din categoria pacienților cu declin cognitiv, cei care devin pacienți cronici neurologici sunt pacienții cu encefalopatie HIV asociată cu crize epileptice secundare care necesită tratament cronic antiepileptic. Tratamentul antiepileptic fiind un alt aspect ce necesită un grad de inițiere din partea neurologului curant, pacienții cu HIV sub tratament ARV ridicând probleme deosebite și importante de interacțiuni multiple medicamentoase.

Prezența neurologului în echipa multidisciplinară care ar trebui formată pentru o evaluare și un tratament eficient al acestor pacienți, este una necesară, întrucât, după cum am prezentat, clinica, paraclinica și conduita terapeutică sunt aparte, comparativ cu cele întâlnite la pacienții imunocompetenți.

19. Originalitatea tezei

Sunt studii naționale care au drept tematică declinul neurocognitiv dar și infecțiile oportuniste, efectuate pe loturi de pacienți proveniți din cohorta de copii infectați parenteral în 1987-1990. Nu sunt abordate toate complicațiile neurologice constate la pacienții HIV pozitivi, indiferent de calea de transmitere, luându-se în considerare parametri propuși de studiul de față, în niciunul din studiile existente național sau internațional. Prin studiul de față am evidențiat complicațiile neurologice apărute în întreg lotul de pacienți aflați în evidență în centrul Constanța, cu analiza impactului factorilor de risc aferenți HIV/SIDA, a ponderii și riscului atașat coinfecțiilor cu diverși agenți patogeni, cu prezentarea și analiza manifestărilor clinice neurologice ca evaluare necesară pentru diagnostic și tratament dar și ca sursă de dizabilitate și mortalitate. De asemenea, am evaluat eficiența tratamentului ARV print-o analiză a principalelor clase medicamentoase implicate dar și a scorului de penetrabilitate la nivel SNC și a complianței la tratament. Aderența scăzută la tratament, corelată statistic cu riscul de IO, este o temă care necesită în continuare a fi adresată, ca și procentul de prezentări tardive, ce pun probleme, în continuare, în atingerea țintelor epidemiologice de control și eradicare.

Prezentarea comparativă a principalelor complicații ale infecției HIV constată în lotul studiat a fost efectuată pentru a putea evalua unde rezidă susceptibilitatea acestor pacienți și cum ne putem orienta diagnostic și terapeutic. Diferențierea infecției oportuniste versus alte complicații neurologice vine după constatarea procentului mare de infecții oportuniste cu morbiditatea și mortalitatea asociate dar și cu scopul de a implica indirect în discuție și alți factori de risc decât cei clasici asociați infecției HIV. Studiul după atingerea evenimentului final arată influența factorilor de risc indicatori ai severității HIV/SIDA și a epilepsiei asupra mortalității.

Epidemia HIV/SIDA este încă în desfășurare, deși au trecut deja peste 30 de ani de la descoperirea virusului și totodată și de la descrierea primelor complicații neurologice asociate infecției HIV. Odată ce ne îndepărtăm de primele cazuri și primele descrieri ale patologiei, imaginea devine mai clară dar și mult mai complexă cu variabile ce pe măsură ce apar se încearcă transformarea lor din necunoscute în cunoscute. Focalizarea asupra complicațiilor neurologice ale infecției HIV ale pacienților din Constanța este un demers nou, care are drept finalitate dorită buna cunoaștere și înțelegere, deschiderea unor subiecte ulterioare de discuții, propunerea unei atenții deosebite asupra metodelor de investigare dar mai presus de orice transformarea cifrelor și a procentelor în metode de facilitare a îmbunătățirii vieții.

CUVINTE CHEIE: infecție HIV, complicații neurologice, factori de risc, supraviețuire

Bibliografie

11. Taiwo BO, Hicks CB. Primary human immunodeficiency virus. *South Med J*. 2002; 95:1312-1317.
12. Brew BJ, Garber JY. Neurologic sequelae of primary HIV infection. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2018; 6: 68.
14. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D, Suwanwela NC, Jagodzinski L, Michael N, Spudich S. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis*. 2012; 206(2):275-282.
15. Schnell G, Price RW, Swanstrom R et al. Compartmentalization and clonal amplification of HIV-1 variants in the cerebrospinal fluid during primary infection. *J Virol*. 2010; 84:2395-2407.
21. Cohen RA, Gongvatana A. The persistence of HIV-associated neurocognitive dysfunction and the effects of comorbidities. *Neurology*. 2010; 75:2052-2053.
22. Cysique LA, Brew BJ. Prevalence of non-confounded HIV-associated neurocognitive impairment in the context of undetectable plasma viral load. *J Neurovirol*. 2011; 17:176-183.
24. Spudich SS-CROI 2014: Neurologic complications of HIV infection. *Top Antivir Med*. 2014; 22:594-601.
25. Heaton RK, Clifford DB, Franklin Jr DR et al. HIV-associated neurocognitive disorders persists in the era of potent antiretroviral therapy. CHARTER study. *Neurology*. 2010; 75:2087-2096.
26. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*. 2011; 17:3-16.
27. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, Calmy A, Chave JP, Giacobini E, Hirschel B, Du Pasquier RA. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010; 24:1243-1250.
28. Cysique LA, Hey-Cunningham WJ, Dermody M et al. Peripheral blood mononuclear cells HIV DNA levels impact intermittently on neurocognition. *PloS One*. 2015; 10:e0120488.
30. Antinori A, Arendt G, Becker JT et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007; 69:1789-1799.
81. Nightingale S, Winston A, Letendre S et al. Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. *Lancet Neurol*. 2014; 13:1139–1151.
161. Shikuma CM, Nakamoto B, Shiramizu B et al. Antiretroviral monocyte efficacy score linked to cognitive impairment in HIV. *Antiviral Therapy*. 2012; 17:1233–1242.
284. Antinori A, Larussa D, Cingolani A et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:1681–1691.

285. Mahadevan A, Ramalingaiah AH, Parthasarathy S et al. Neuropathological correlate of the “concentric target sign” in MRI of HIV-associated cerebral toxoplasmosis. *J Magn Reson Imaging*. 2013; 38:488–495.
286. Raffi F, Aboulker JP, Michelet C et al. A prospective study of criteria for the diagnosis of toxoplasmic encephalitis in 186 AIDS patients. The BIOTOXO Study Group. *AIDS*. 1997; 11:177–184.
287. Marra CM, Krone MR, Koutsky LA et al. Diagnostic accuracy of HIV-associated central nervous system toxoplasmosis. *Int J STD AIDS*. 1998; 9:761–764.
288. Kiderlen TR, Liesenfeld O, Schurmann D et al. Toxoplasmic encephalitis in AIDS-patients before and after the introduction of highly active
313. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*. 2009; 23:525–530.
335. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:1130–1139.
364. Schifitto G, McDermott M, McArthur JC et al. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology*. 2002; 58:1764–1768.
365. Morgello S, Estanislao L, Simpson D et al. HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank. *Arch Neurol*. 2004; 61:546–551.
410. MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD et al. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet*. 1991; 338:969–973.
411. Bashir R, McManus B, Cunningham C et al. Detection of Eber-1 RNA in primary brain lymphomas in immunocompetent and immunocompromised patients. *J Neurooncol*. 1994; 20:47–53.
457. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1350–1357.
510. Quereda C, Corral I, Laguna F, et al. Diagnostic utility of a multiplex herpesvirus PCR assay performed with cerebrospinal fluid from human immunodeficiency virus-infected patients with neurological disorders. *J Clin Microbiol*. 2000; 38:3061–3067.
511. Grover D, Newsholme W, Brink N, et al. Herpes simplex virus infection of the central nervous system in human immunodeficiency virus-type 1-infected patients. *Int J STD AIDS*. 2004; 15:597–600.
512. Fox JD, Brink NS, Zuckerman MA, et al. Detection of herpesvirus DNA by nested polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus-infected persons with neurologic disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis*. 1995; 172:1087–1090.
513. Cinque P, Vago L, Marenzi R, et al. Herpes simplex virus infections of the central nervous system in human immunodeficiency virus-infected patients: clinical management by polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis*. 1998; 27:303–309.
517. Del Brutto OH, Roos KL, Coffey CS, Garcia HH. Meta-analysis: Cysticidal drugs for neurocysticercosis: albendazole and praziquantel. *Ann Intern Med*. 2006; 145:43–51.
518. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol*. 2014a ;13:1202–1215.
519. Nash TE, Garcia HH, Rajshekhar V, Del Brutto OH. Clinical cysticercosis: diagnosis and treatment. In: Murrell KD (ed). *WHO/FAO/OIE Guidelines for the Surveillance, Prevention and Control of Taeniosis/Cysticercosis*. Paris: OIE. 2005; 73–99.
539. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, et al. The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS*. 2005; 19(13):1367–1374.

540. Chelune GJ, Heaton RK, Lehman RAW. Neuropsychological and personality correlates of patients' complaints of disability. In: Goldstein G, Tarter RE, editors. *Advances in clinical neuropsychology*. Vol. 3. Plenum Press. New York, NY. 1986; pp. 95–126.
542. UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study Steering Committee, Garvey L, Winston A, et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol*. 2011; 18(3):527-534. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03291.x.
543. Dai, Lili & Mahajan, Supriya & Guo, Caiping & Zhang, Tong & Wang, Wen & Li, Tongzeng & Jiang, Taiyi & Wu, Hao. Spectrum of central nervous system disorders in hospitalized HIV/AIDS patients (2009-2011) at a major HIV/AIDS referral center in Beijing, China. *Journal of the neurological sciences*. 2014; 342.10.1016/j.jns.2014.04.031.
191. Petito CK, Cho ES, Lemann W et al. Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an autopsy review. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1986; 45:635–646.
192. Lang W, Miklossy J, Deruaz JP et al. Neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a report of 135 consecutive autopsy cases from Switzerland. *Acta Neuropathol*. 1989; 77:379–390.
278. Grant IH, Gold JW, Rosenblum M et al. *Toxoplasma gondii* serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. *AIDS*. 1990; 4:519–521.
279. Israelski DM, Chmiel JS, Poggensee L et al. Prevalence of *Toxoplasma* infection in a cohort of homosexual men at risk of AIDS and toxoplasmic encephalitis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993; 6:414–418.
283. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D et al. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis*. 2001; 33:1747–1755.
284. Antinori A, Larussa D, Cingolani A et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:1681–1691.
9. http://www.cnlas.ro/images/doc/31122019_rom.pdf
544. Streinu Cercel A., Chirila O., Ene L., Duiculescu D.. Romanian National Neurocognitive Screening Group. Assessment of Neurocognitive Impairment in the Romanian HIV-infected Young Adults Cohort by a National Screening Program Using a Standardized Tests Battery. 14rdEuropean AIDS Conference. Brussels. 2013; Abstract-No: PE15/17.
545. Ene L, Franklin DR, Burlacu R, et al. Neurocognitive functioning in a Romanian cohort of young adults with parenterally-acquired HIV-infection during childhood. *Journal of Neurovirology*. 2014 Oct; 20(5):496-504. DOI: 10.1007/s13365-014-0275-1.
546. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a2.htm>.
55. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, Letendre S, Heaton RK, Clifford D, Collier AC, Gelman B, McArthur J, Morgello S, McCutchan JA, Grant I, CHARTER Group. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011; 25:1747-1751.
60. Brew BJ. Has HIV-associated neurocognitive disorders now transformed into vascular cognitive impairment? *AIDS*. 2016; 30:2379–2380.
56. Dore GJ și colab. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999; 13:1249-1253.
547. Institute of Medicine (US) Committee on Social Security HIV Disability Criteria. *HIV and Disability: Updating the Social Security Listings*. Washington (DC): National Academies Press (US). 2010; 3, Low CD4 Count as an Indicator of Disability. Disponibil online la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209955/>.

569. Hepatitis C virus core protein induces neuroimmune activation and potentiates Human Immunodeficiency Virus-1 neurotoxicity. *PLoS One*. 2010; 5(9):e12856. doi:10.1371/journal.pone.0012856.
570. McGovern BH, Golan Y, Lopez M, et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(3):431-7.
579. Cameron CE, Brouwer NL, Tisch LM, Kuroiwa JM. Defining the interaction of the *Treponema pallidum* adhesin Tp0751 with laminin. *Infect Immun*. 2005; 73(11):7485-94. doi:10.1128/IAI.73.11.7485-7494.2005. PMID:16239550; PMCID: PMC1273862.
580. Furtado, G. C., M. Slowik, H. K. Kleinman, K. A. Joiner. Laminin enhances binding of *Toxoplasma gondii* tachyzoites to J774 murine macrophage cells. *Infect Immun*. 1992; 60:2337-2342.
585. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva, WHO. 2018. Disponibil online la: <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>.
586. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2019; 54(3):1900655–14.
587. Dale KD, Trauer JMC, Dodd PJ, et al. Estimating the prevalence of latent tuberculosis in a low-incidence setting: Australia. *Eur Respir J*. 2018; 52:1801218.
588. Martin DJ, Sim JG, Sole GJ, Rymer L, Shalekoff S, van Niekerk AB, et al. CD4+ lymphocyte count in African patients co-infected with HIV and tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995; 8:386–91. doi:10.1097/00042560-199504000-00010.
13. Brew BJ. Principles of HIV neurology. În: BJ Brew(Ed.), *HIV neurology*. Oxford University Press, New York. 2001; pp. 32-35.
589. Aronow HA, Feraru ER, Lipton RB. New-onset seizures in AIDS patients: etiology, prognosis, and treatment. *Neurology*. 1989; 39(suppl 1):428.
590. Wong MC, Suite NDA, Labar DR. Seizures and HIV infection. *Neurology*. 1989; 39(suppl):362.
205. Lima MA, Drislane FW, Korálnik IJ. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2006; 66:262–264.
596. Fischer-Smith T, Croul S, Sverstiuk AE et al. CNS invasion by CD14+/CD16+ peripheral blood-derived monocytes in HIV dementia: perivascular accumulation and reservoir of HIV infection. *J Neurovirol*. 2001; 7:528–541.
597. Fischer-Smith T, Croul S, Adeniyi A et al. Macrophage/microglial accumulation and proliferating cell nuclear antigen expression in the central nervous system in human immunodeficiency virus encephalopathy. *Am J Pathol*. 2004; 164:2089–2099.
119. Fois AF, Brew BJ. The potential of the CNS as a reservoir for HIV-1 infection: implications for HIV eradication. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015; 12:299–303.
599. Cohen MS, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365(6):493–505.
600. Lazarus JV, et al. The case for indicator condition-guided HIV screening. *HIV Med*. 2013; 14(7):445–8.
93. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Prevalence and pattern of neuropsychological impairment in HIV/AIDS infection across pre-HAART and HAART eras: a combined study of 2 cohorts. *J Neurovirol*. 2004; 10:350–357.
151. Boban J, Kozic D, Turkulov V et al. HIV-associated neurodegeneration and neuroimmunity: multivoxel MR spectroscopy study in drug-naïve and treated patients. *Eur Radiol*. 2017. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4772-5>.

634. Fennema-Notestine C1, Ellis RJ, Archibald SL et al. Increases in brain white matter abnormalities and subcortical gray matter are linked to CD4 recovery in HIV infection. *J Neurovirol.* 2013; 19:393–401.
635. Dickens AM, Yoo SW, Chin AC et al. Chronic low-level expression of HIV-1 Tat promotes a neurodegenerative phenotype with aging. *Sci Rep.* 2017; 7:7748.
44. Navia B, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: Clinical features. *Ann Neurol.* 1986; 19:517-524.
45. Heaton RK, Grant I, Butters N et al. The HNRC 500- Neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV Neurobehavioral Research Center. *J Int Neuropsychol Soc.* 1995; 1:231-251.
46. Dore GJ, McDonald A, Li Y et al. Marked improvement in survival following AIDS demetia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003; 17:1539-1545.
176. Engsig FN, Hansen AB, Omland LH et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis.* 2009; 199:77–83.
561. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. EuroSIDA Group. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS.* 2005; 19(6):593-601.
562. Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A, et al. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. *AIDS.* 2004; 18(8):1169-77.
563. Soriano V, Vispo E, Labarga P, et al. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Res.* 2010; 85(1):303-15.
564. Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, et al. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis.* 1996; 174(4):690-5.
645. Bacellar H, Munoz A, Miller EN, Cohen BA, Besley D, Selnes OA, Becker JT, McArthur JC. Temporal trends in the incidence of HIV-1 related neurologic disease: multicenter AIDS cohort study. *Neurology.* 1994; 44:1892–1900.
646. Rachlis AR. Neurologic manifestations of HIV infection. *Postgrad Med.* 1998; 103:1–11.
616. Teppler H, Brown DD, Leavitt RY, Sklar P, Wan H, Xu X, Lievano F, Lehman HP, Mast TC, Nguyen BY. Long-term safety from the raltegravir clinical development program. *Curr HIV Res.* 2011; 9:40–53.
617. Cohen C, Elion R, Ruane P, Shamblaw D, DeJesus E, Rashbaum B, Chuck SL, Yale K, Liu HC, Warren DR, Ramanathan S, Kearney BP. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS.* 2011; 25:F7–12. doi:10.1097/QAD.0b013e328345766f.