

**UNIVERSITATEA “OVIDIUS” CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
TEZĂ DE DOCTORAT**

Toxoplasmoza cerebrală la pacienții cu imunodepresie prin infecție HIV

Rezumatul tezei

Coordonator:

Profesor Universitar Dr. Sorin Rugină

Doctorand:

Roșioru(Istrate) Raluca-Ileana

Constanța

2024

Cuprins

Date generale

Abrevieri folosite în text.....	4
Toxoplasmoza cerebrală.....	5
Diagnosticul.....	5
Evaluarea neuroimagistică.....	5
Puncția lombară.....	5
Biopsia cerebrală.....	5
Examenul histopatologic.....	5
Contribuția personală.....	6
Metodologia generală.....	6
Criterii de includere.....	6
Criterii de excludere.....	6
Material și metodă.....	6
Metode statistice utilizate.....	7
Subîmpărțirea lotului.....	7
Rezultatele studiului.....	8
1. Tipurile de afecțiuni cerebrale asociate îmbolnăvirii cu Toxoplasma gondii în lotul studiat.....	8
2. Stadiul inițial al bolii HIV în lotul studiat.....	9
3. Alte forme de toxoplasmoză în lotul studiat.....	9
4. Neuropatii asociate.....	10
5. Manifestări clinice în lotul studiat.....	10
6. Crize epileptice tonico-clonice generalizate în lotul studiat.....	11
7. Crize epileptice cu debut focal în lotul studiat.....	12
8. Deficitul motor în lotul studiat.....	12
9. Tulburări de vorbire în lotul studiat.....	13
10. Pareza de nervi cranieni în lotul studiat.....	13
11. Tulburări de vedere în lotul studiat.....	14
12. Tulburări de sensibilitate în lotul studiat.....	15
13. Tulburări de echilibru și coordonare în lotul studiat.....	15

14. Mișcări involuntare în lotul studiat.....	16
15. Comorbidități asociate.....	16
16. Valorile CD 4 la stabilirea diagnosticului de Toxoplasmoză cerebrală și după tratamentul combinat(antitoxoplasmozic și antitreroviral).....	17
17. Valoarea viremiei la stabilirea diagnosticului de Toxoplasmoză cerebrală și după tratamentul combinat.....	18
18. Durata medie de viață de la stabilirea diagnosticului de Toxoplasmoză cerebrală până la deces.....	18
19. Tratamentul efectuat pe lotul luat în studiu.....	19
20. Evoluția sub tratament a lotului luat în studiu.....	19
21. Aderența la medicația antiretrovirală în lotul studiat	20
22. Supraviețuirea după toxoplasmoza cerebrală a lotului studiat.....	20
23. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier.....	21
24. Electroencefalografia la pacienții din lotul studiat.....	22
Discuții.....	22
Concluzii.....	27
Bibliografie selectivă.....	29
Anexa- Lista publicațiilor.....	31

Abrevieri folosite în text

HIV- virusul imunodeficienței umane
ADN- acidul dezoxiribonucleic
CT- computer tomograf
RMN- Rezonanță magnetică nucleară
T+AC- Toxoplasmoza asociată cu alte afecțiuni cerebrale
T-AC- Toxoplasmoza cerebrală fără alte afecțiuni cerebrale
CDS- Complexul demenței asociată HIV/SIDA(encefalopatie HIV)
LEMP- Leucoencefalopatie multifocală progresivă
M-TBC- Meningită tuberculoasă
M-NM- Meningită cu Neisseria Meningitidis
AVC- Accident vascular cerebral
MAV- Malformație arterio-venoasă
PNCSL- Limfom al sistemului nervos cerebral primar
PRN- Poliradiculonevrită
PFC- Pareză facială centrală
Dg- diagnostic
TMP-SMX- Trimetoprim-sulfametoxazol
OR- Odds ratio
IC- intervalul de siguranță
HR- Harzard rațio
TBC- tuberculoza

Date generale

Toxoplasmoza reprezintă, una dintre cele mai răspândite parazitoze, la nivel mondial. Se estimează că mai mult de o treime din populația globului a fost infectată cu acest parazit. Toxoplasmoza sistemului nervos central afectează 40% din pacienții cu HIV în absența tratamentului antiretroviral și este cea mai comună infecție oportunistă care determină leziuni focale cerebrale.[1,2,3]

Trei tipare neurologice diferite sunt evidente în toxoplasmoza sistemului nervos central: encefalită difuză cu sau fără crize epileptice, meningoencefalită, abcese unice sau multiple- aspect de masă cerebrală în expansiune. Debutul clinic este fie subacut cu semne neurologice focale în 60-90% din cazuri legate direct de localizarea anatomică a leziunilor, fie acut, cu crize convulsive focale sau generalizate (15-25% din cazuri).[2,3,4,5,6] Peste 80% dintre cei care dezvoltă toxoplasmoză cerebrală au niveluri de limfocite CD4 sub 100 celule/mm³. [2, 4]

Este un factor de risc probabil pentru schizofrenie prin creșterea concentrației de dopamină în creierul pacienților infectați.[5,6,7]

Diagnosticul se bazează pe modificările clinice și radiologice, confirmate prin testele serologice precum ELISA sau testul cu anticorpi cu imunoflorescență și/sau detecție de ADN T gondii prin metode moleculare.[8, 9,10,11]

Evaluarea neuroimagică se realizează prin Tomografie computerizată (CT) sau Rezonanța magnetică nucleară (RMN) craniană cu substanță de contrast, având rol în stabilirea diagnosticului și în monitorizarea răspunsului la tratament.[12]

Puncția lombară când se poate efectua ajută la stabilirea diagnosticului și prezintă pleiocitoză limfocitică, proteinorahie crescută, glicorahie normală sau scăzută.[5,6]

Biopsia cerebrală este cea care stabilește diagnosticul de certitudine. Este rezervată situațiilor particulare: persistența sau agravarea leziunilor cerebrale sub tratament empiric anti-toxoplasma, leziune cerebrală solitară sau leziuni atipice la examenul RMN sau serologie anti-toxoplasma negativă.[6,12]

Examenul histopatologic prezintă modificări nespecifice: de meningită limfocitară, leziuni ce conțin chiști, noduli astrogliali și microgliali, modificări de vasculită limfocitară asociată.[6]

Interesul dezvoltării unei cercetări asupra toxoplasmozei cerebrale la pacienții HIV-pozitivi a fost stârnit de faptul că este cea mai frecventă cauză de leziune focală cerebrală la acești pacienți iar asocierea acesteia cu alte afecțiuni cerebrale, apărute tot în cadrul infecției cu HIV, constituie un subiect care nu a fost cercetat extensiv. Reprezentând una din puținele afecțiuni care beneficiază de tratament curativ am cercetat pacienții care au suferit de toxoplasmoză cerebrală comparativ cu cei care au suferit mai multe afecțiuni cerebrale pe lângă toxoplasmoza cerebrală sub aspectul manifestărilor clinice, al diagnosticului, al impactul tratamentului asupra evoluției și prognosticului, al mortalității și al morbidității. Deoarece studiile privind impactul toxoplasmozei cerebrale asupra funcționalității cerebrale sunt puține, am efectuat electroencefalografie cu durată de 3 ore pe o parte din pacienții în convalescență sau vindecați.

Contribuția personală

Studiul s-a derulat după modelul analitic, observațional, restrospectiv și prospectiv, de tip caz-control pe pacienții diagnosticați cu toxoplasmoză cerebrală și HIV aflați în evidența Centrului Clinic Regional din cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța.

Metodologia generală

Din baza de date a Centrului Regional HIV-SIDA Constanța, pentru urmărirea și tratamentul pacienților cu HIV, au fost cercetate 1834 de fișe de urmărire din care 1039 erau în urmărire activă și 795 de fișe erau arhivate.

Au fost înrolați în studiu 94 de pacienți diagnosticați cu HIV și toxoplasmoză cerebrală până la data de 01.12.2023. Datele au fost preluate din fișele de urmărire ambulatorie ale Clinicii de Zi din cadrul Centrului Regional Constanța pentru monitorizarea și tratamentul pacienților cu HIV, precum și din foile de observație ale pacienților internați și tratați în Compartimentul HIV al Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța.

Criteriile de includere:

- Pacienți cunoscuți cu HIV care au fost diagnosticați cu toxoplasmoză cerebrală sau pacienți care au fost diagnosticați concomitent cu toxoplasmoză cerebrală și HIV
- Pacienți diagnosticați cu toxoplasmoză cerebrală care au avut determinări ale limfocitelor CD4 la stabilirea diagnosticului de toxoplasmoză cerebrală și după tratamentul combinat(antitoxoplasmozic și antiretroviral)
- Pacienți diagnosticați cu toxoplasmoză cerebrală care au avut determinări ale anticorpilor antitoxoplasma de tip Ig G și Ig M efectuate

Criteriile de excludere:

- Pacienți diagnosticați cu toxoplasmoză cerebrală care nu au avut determinări ale CD4 după terminarea tratamentul combinat(antitoxoplasmozic și antiretroviral)
- Pacienți cu suspiciune de toxoplasmoză cerebrală neconfirmată prin teste serologice, anticorpi antitoxoplasma de tip Ig G, Ig M, fără puncție lombară efectuată sau biopsie care să ateste diagnosticul sau care au prezentat modificări imagistice incerte.

Material și metodă

Lotul de 94 de pacienți, a fost împărțit în două grupuri: unul (T+AC) cu 60 de pacienți cu toxoplasmoză cerebrală asociată altor afecțiuni cerebrale și celălalt (T-AC), incluzând 34 de pacienți cu toxoplasmoză cerebrală. Cele două grupuri au fost analizate comparativ din punct de vedere al simptomatologiei neurologice de debut, diagnosticului, evoluției clinice după instituirea

tratamentului și a ratei de vindecare/supraviețuire. S-a întocmit o fișă individuală de urmărire a pacienților incluși în studiu, cu o sumă de parametri ce au constituit Baza de date a cercetării.

Metode statistice utilizate

Datele obținute au fost prelucrate cu ajutorul programului de prelucrare statistică IBM SPSS Statistics 25. Procedurile utilizate au fost: statistici descriptive (pentru caracterizarea variabilelor categoricale și continue definite la nivelul bazei de date), grafice, teste statistice parametrice: testul t pentru variabile independente, teste statistice neparametrice: testul χ^2 al asociației (al legăturii) dintre două variabile categoricale, cu determinarea în anumite situații a raportului de risc/șansă OR, testul z pentru compararea a două proporții, testul Mann-Whitney U (utilizat pentru testarea diferenței dintre două grupuri independente), testul Wilcoxon (utilizat pentru testarea diferenței dintre două grupuri dependente), analiza de supraviețuire Kaplan-Meier. Testarea normalității a fost făcută cu testul Shapiro-Wilk. În toate situațiile nivelul de semnificație ales a fost $\alpha = 0.05$. [13,14.15]

Subîmpărțirea lotului

		Frequency	Percent
Valid	T+AC	60	63.83
	T-AC	34	36.17
	Total	94	100.00

Tabel 1 Frecvența și procentul pacienților cu Toxoplasmoză cerebrală și alte afecțiuni cerebrale asociate și a celor cu Toxoplasmoză cerebrală.

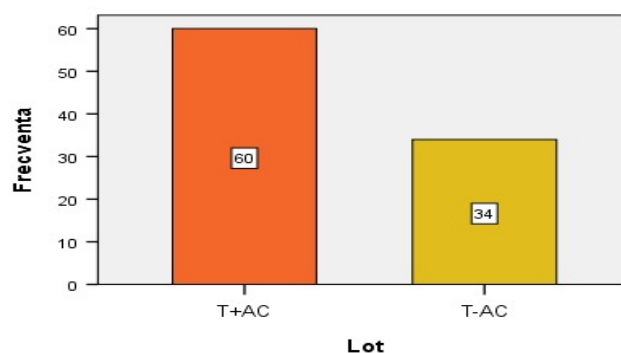


Fig I Reprezentarea grafică tip coloană a variabilei Lot

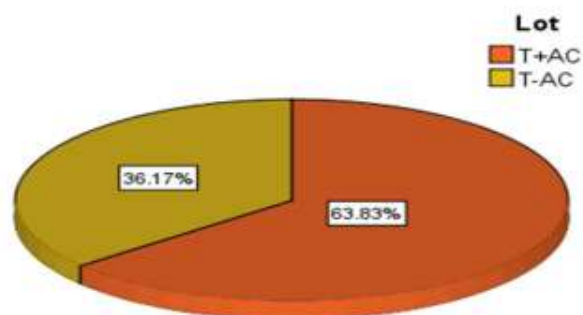


Fig. II Reprezentare grafică pie pentru variabila Lot.

Rezultatele studiului

1. Tipurile de afecțiuni cerebrale asociate îmbolnăvirii cu Toxoplasmoza cerebrală în lotul studiat

		Frequency	Percent
T+AC	CDS	35	37.23
	LEMP	6	6.38
	M-TBC	4	4.26
	M-NM	4	4.26
	AVC	6	6.38
	MAV	2	2.13
	PCNSL	1	1.06
	PRN	2	2.13
T-AC		34	36.17
Total		94	100.00

Tabel 2 Reprezentarea tipului de afecțiuni cerebrale asociate Toxoplasmozei cerebrale și a procentelor aferente cu care apar ca frecvență

2. Stadiul inițial al bolii HIV în lotul studiat

			Stadiul bolii HIV la diagnostic			Total
			A	B	C	
Lot	T+AC	Count	5	20	35	60
		% within Lot	8.33%	33.33%	58.33%	100.00%
	T-AC	Count	2	14	18	34
		% within Lot	5.88%	41.18%	52.94%	100.00%
Total	Count		7	34	53	94
	% within Lot		7.45%	36.17%	56.38%	100.00%

Tabel 3 Reprezentarea procentuală pe grupurile luate în studiu T+AC/T-AC privind stadiul inițial al bolii HIV

Nu există o relație de dependență între variabilele Stadiul bolii HIV la diagnostic și Lot: $\chi^2_{\text{calc}} = 0.656$, $df = 2$, $p = 0.720 > \alpha = 0.05$ (Testul χ^2 al asocierii dintre două variabile categoricale).

3. Alte forme de toxoplasmoză în lotul studiat

			Alte localizări			Total
			Oculară	Ganglionară	Fără alte localizări	
Lot	T+AC	Count	2	1	57	60
		% within Lot	3.33%	1.67%	95.00%	100.00%
	T-AC	Count	1	0	33	34
		% within Lot	2.94%	0.00%	97.06%	100.00%
Total	Count		3	1	90	94
	% within Lot		3.19%	1.06%	95.74%	100.00%

Tabel 4 Reprezentarea procentuală a altor forme de toxoplasmoză în grupurile de studiu T+AC/T- AC

Proporția pacienților ce prezintă alte localizări în grupul T+AC (5.00%) nu diferă semnificativ de proporția pacienților ce prezintă alte localizări în grupul T-AC (2.94%): $\chi^2_{\text{calc}} = 0.003$, $df = 1$, $p = 0.955$ (Testul χ^2 pentru compararea a două proporții).

4. Neuropatiile asociate

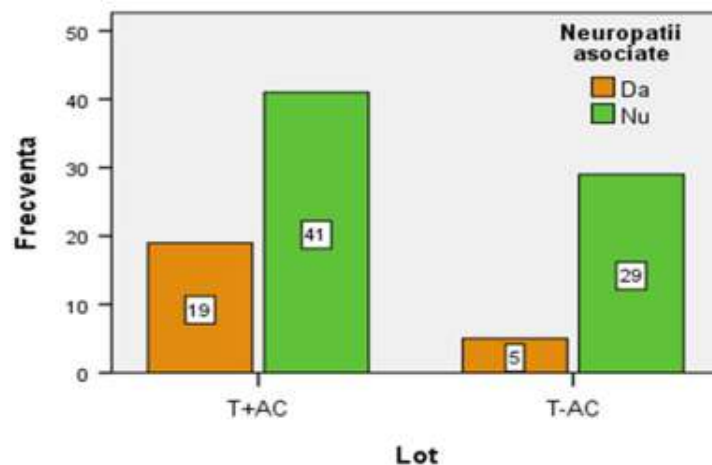


Fig III Reprezentare grafică coloană a prezenței neuropatiilor asociate pe grupurile de studiu T+AC/T-AC

Proporția pacienților ce prezintă Neuropatii asociate în grupul T+AC (31.67%) nu diferă semnificativ de proporția pacienților ce prezintă Neuropatii asociate în grupul T-AC (14.71%) conform testului χ^2 pentru compararea a două proporții: $\chi^2_{\text{calc}} = 2.452$, $df = 1$, $p = 0.117$.

5. Manifestări clinice în lotul studiat

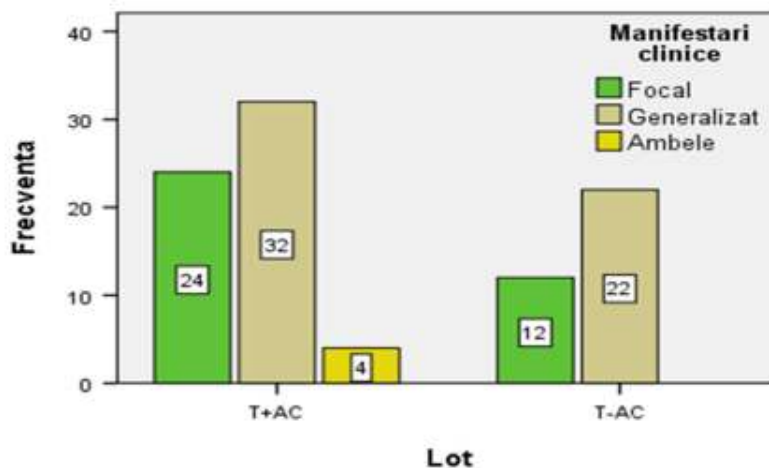


Fig. IV Reprezentare grafică coloană a prezenței manifestărilor clinice pe grupurile de studiu T+AC/T-AC

6. Crize epileptice tonico-clonice generalizate în lotul studiat

			Manifestări clinice generalizate		Total
			Crize TC generalizate	Absente	
Lot	T+AC	Count	11	49	60
		% within Lot	18.33%	81.67%	100.00%
	T-AC	Count	1	33	34
		% within Lot	2.10%	97.90%	100.00%
Total	Count		12	82	94
	% within Lot		12.77%	87.23%	100.00%

Tabel 5 Reprezentarea procentuală a crizelor epileptice tonico-clonice generalizate

Proporția pacienților ce prezintă crize tonico-clonice generalizate în grupul T+AC (18.33%) diferă semnificativ de proporția pacienților ce prezintă crize tonico-clonice(TC) generalizate în grupul T-AC (2.94%): $\chi^2_{\text{calc}} = 3.859$, $df = 1$, $p = 0.048$ (Testul χ^2 pentru compararea a două proporții).

Riscul ca un pacient din grupul pacienților T+AC de a debuta cu crize tonico-clonice generalizate este de 7.4 ori mai mare față de un pacient cu aceleași manifestări clinice din grupul T-AC(raportul de risc OR = 7.408); intervalul de confidență (IC) 95% pentru OR = (1.100, 60.144).

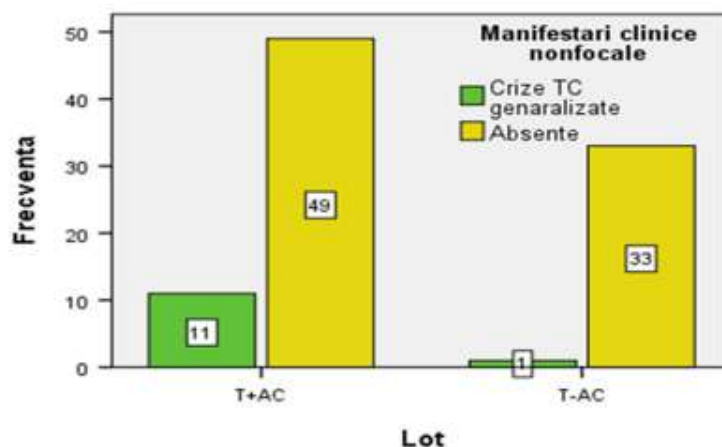


Fig. V Reprezentare grafică coloană a prezenței crizelor epileptice generalizate tonico-clonice pe grupurile de studiu T+AC/T-AC.

7. Crize epileptice cu debut focal în lotul studiat

La testul χ^2 pentru compararea a două proporții, proporția pacienților ce prezintă crize epileptice focale în grupul T+AC (5.00%) nu diferă semnificativ de proporția pacienților ce prezintă crize epileptice focale în grupul T-AC (2.94%) după cum reiese: $\chi^2_{\text{calc}} = 0.003$, $df = 1$, $p = 0.955$ cu raportul de risc $OR = 1.737$ se consideră că nu diferă semnificativ de valoarea 1 (risc egal); intervalul de Confidență (IC) 95% pentru $OR = (0.174, 17.383)$.

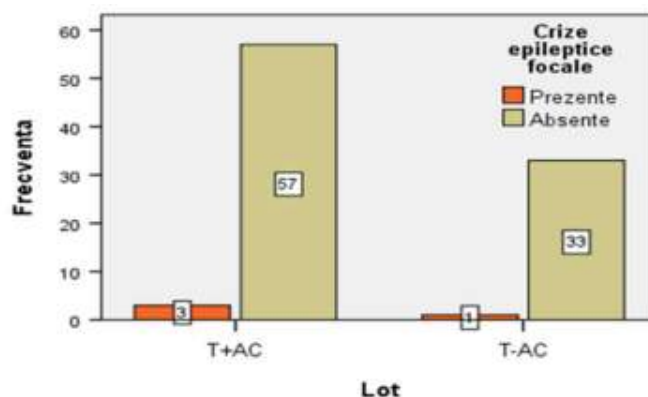


Fig. VI Reprezentare grafică coloană a prezenței crizelor epileptice focale pe grupurile de studiu T+AC/T-AC.

8. Deficitul motor în lotul studiat

Riscul de a găsi un pacient cu deficit motor în grupul pacienților T+AC este egal cu riscul de a găsi un pacient cu deficit motor în grupul pacienților T-AC cu raportul de șansa $OR = 1.506$ și se consideră că nu diferă semnificativ de valoarea 1 (risc egal); intervalul de confidență (IC) 95% pentru $OR = (0.576, 3.938)$.

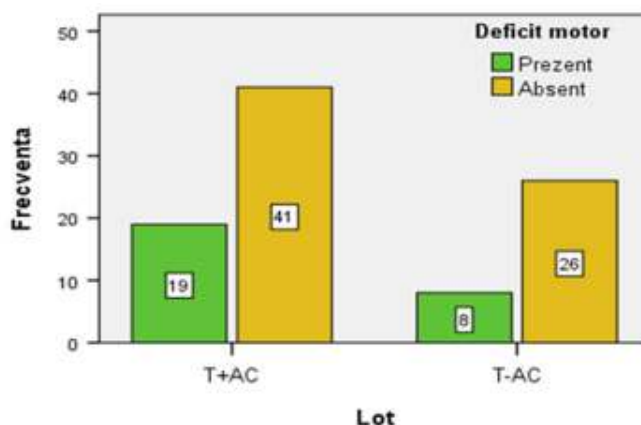


Fig. VII Reprezentare grafică coloană a prezenței deficitului motor pe grupurile de studiu T+AC/T-AC

Subîmpărțirea tipurilor de deficit motor în lotul studiat

		Lot			
		T+AC		T-AC	
		Count	% within Lot	Count	% within Lot
Deficit motor	Hemipareza dr/stg	12	20.00%	5	14.71%
	Monopareză brahială	3	5.00%	1	2.94%
	Monopareză crurală	1	1.67%	0	0.00%
	Parapareză	2	3.33%	1	2.94%
	PFC	1	1.67%	1	2.94%
	Absent	41	68.33%	26	76.47%
Total		60	100.00%	34	100.00%

Tabel 6 Reprezentarea procentuală a tipurilor de deficit motor pe grupurile de studiu T+AC/ T-AC

9. Tulburări de vorbire în lotul studiat

Proporția pacienților ce prezintă Tulburări de vorbire în grupul T+AC (3.33%) nu diferă semnificativ de proporția pacienților ce prezintă Tulburări de vorbire în grupul T-AC (5.88%): $\chi^2_{\text{calc}} = 0.003$, $df = 1$, $p = 0.954$ la testul χ^2 pentru compararea a două proporții.

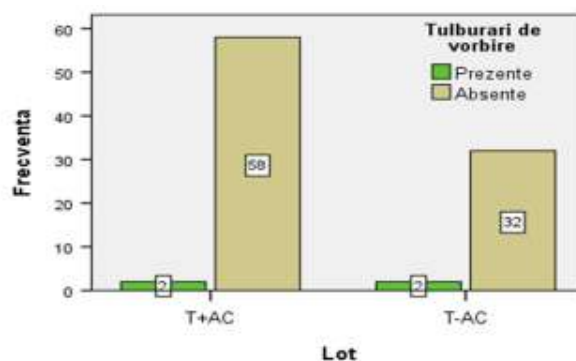


Fig. VIII Reprezentare grafică coloană a prezenței Tulburărilor de vorbire pe grupurile de studiu T+AC/T-AC.

10. Pareza de nervi cranieni în lotul studiat

Riscul de a găsi un pacient cu pareză de nervi cranieni în grupul pacienților T+AC este egal cu riscul de a găsi un pacient cu pareză de nervi cranieni în grupul pacienților T-AC: raportul de risc

OR = 3.000 se consideră că nu diferă semnificativ de valoarea 1 (risc egal); intervalul de confidență (IC) 95% pentru OR = (0.336, 26.805).

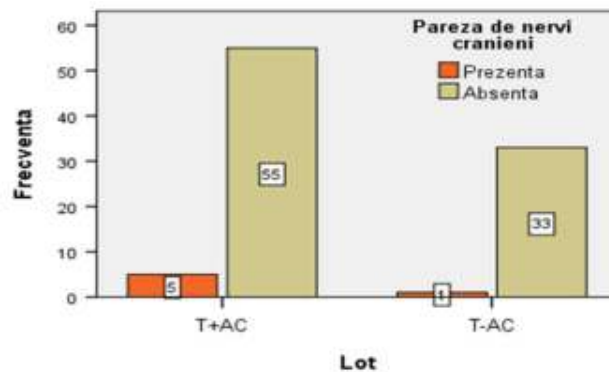


Fig. IX Reprezentare grafică coloană a prezenței parezei de nervi cranieni pe grupurile de studiu T+AC/T-AC.

Subîmpărțirea tipurilor de pareză de nervi cranieni

		T+AC		T-AC	
		Count	% within Lot	Count	% within Lot
Pareza de nervi cranieni	n.III	1	1.67%	1	2.94%
	n.III,IV,VI,IX,X	1	1.67%	0	0.00%
	n.VII	3	5.00%	0	0.00%
	Absent	55	91.67%	33	97.06%
Total		60	100.00%	34	100.00%

Tabel 7 Reprezentarea procentuală a parezelor de nervi cranieni în grupurile de studiu T+AC/T-AC

11.Tulburări de vedere în lotul studiat

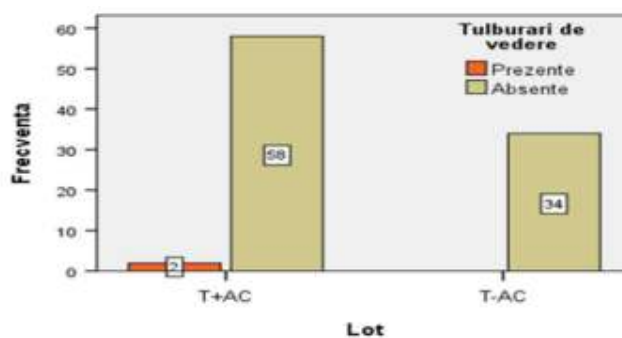


Fig. X Reprezentare grafică coloană a tulburărilor de vedere pe grupurile T+AC/T-AC

Pacienți cu tulburări de vedere se întâlnesc în grupul T+AC (3.33%) dar în grupul T-AC, nu există pacienți cu tulburări de vedere (0.00%). La testul χ^2 pentru compararea a două proporții nu diferă semnificativ cele două grupuri: $\chi^2_{\text{calc}} = 0.110$, $df = 1$, $p = 0.740$.

12. Tulburări de sensibilitate în lotul studiat

Proporția pacienților ce prezintă tulburări de sensibilitate în grupul T+AC (8.33%) nu diferă semnificativ de proporția pacienților ce prezintă tulburări de sensibilitate în grupul T-AC (11.76%): $\chi^2_{\text{calc}} = 0.031$, $df = 1$, $p = 0.858$ la testul χ^2 pentru compararea a două proporții.

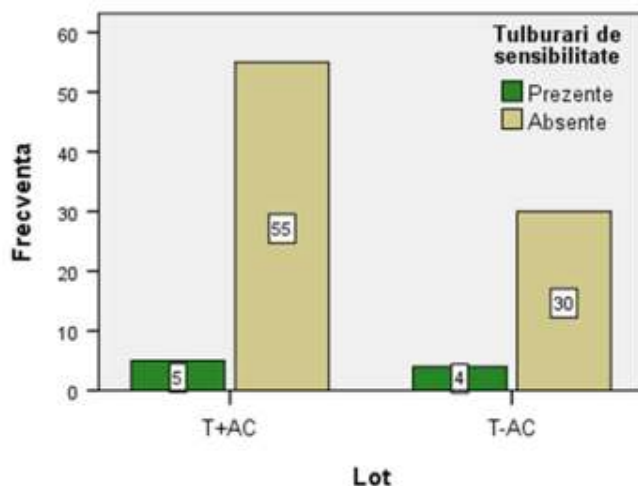


Fig. XI Reprezentare grafică coloană a prezenței Tulburărilor de sensibilitate pe grupurile de studiu T+AC/T-AC

13. Tulburări de echilibru și coordonare în lotul studiat

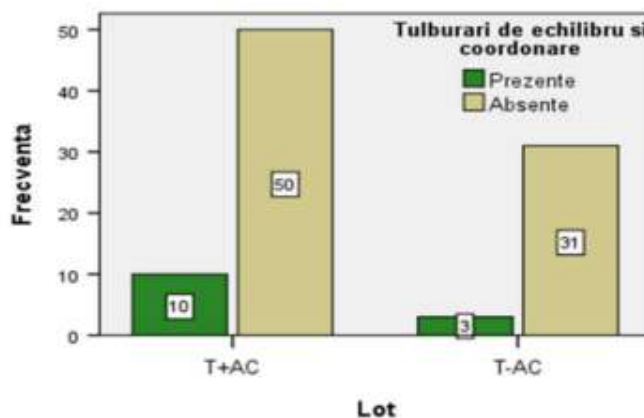


Fig. XII Reprezentare grafică coloană a tulburărilor de echilibru și coordonare pe grupurile de studiu T+AC/T-AC.

La testul χ^2 pentru compararea a două proporții, proporția pacienților ce prezintă tulburări de echilibru și coordonare în grupul T+AC (16.67%) nu diferă semnificativ de proporția pacienților

ce prezintă tulburări de echilibru și coordonare în grupul T-AC (8.82%): $\chi^2_{\text{calc}} = 0.560$, $df = 1$, $p = 0.454$.

14. Mișcări involuntare în lotul studiat

Proporția pacienților ce prezintă mișcări involuntare în grupul T+AC (3.33%) nu diferă semnificativ de proporția pacienților ce prezintă mișcări involuntare în grupul T-AC (0.00%): $\chi^2_{\text{calc}} = 0.110$, $df = 1$, $p = 0.740$ la testul χ^2 pentru compararea a două proporții.

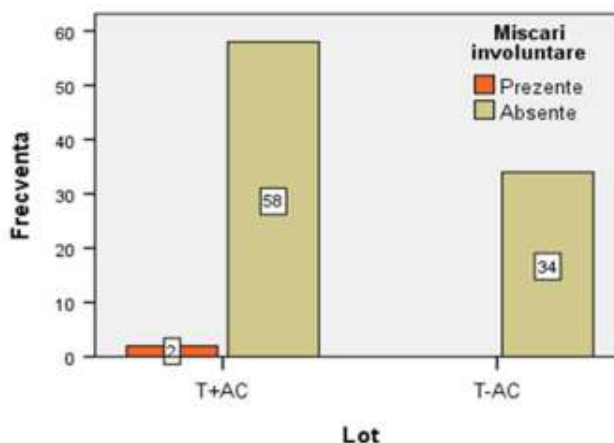


Fig. XIII Reprezentare grafică coloană a prezenței Mișcărilor involuntare pe grupurile de studiu T+AC/T-AC

		Lot			
		T+AC		T-AC	
		Count	% within Lot	Count	% within Lot
Mișcări involuntare	Hemibalism	1	1.67%	0	0.00%
	Coree	1	1.67%	0	0.00%
	Absent	58	96.67%	34	100.00%
Total		60	100.00%	34	100.00%

Tabel 8 Reprezentarea procentuală a subtipurilor de mișcări involuntare în grupurile de studiu T+AC/T-AC

15. Comorbidități asociate

Proporția pacienților care prezintă comorbidități în grupul T+AC (66.67%) nu diferă semnificativ de proporția pacienților care prezintă comorbidități în grupul T-AC (47.06%): $\chi^2_{\text{calc}} = 2.699$, $df = 1$, $p = 0.100$ la testul χ^2 pentru compararea a două proporții.

Riscul de a găsi un pacient cu comorbidități prezente în grupul pacienților T+AC este egal cu riscul de a găsi un pacient cu comorbidități prezente în grupul pacienților T-AC: raportul

de risc $OR = 2.250$ se consideră că nu diferă semnificativ de valoarea 1 (risc egal); intervalul de confidență (IC) 95% pentru $OR = (0.951, 5.323)$.

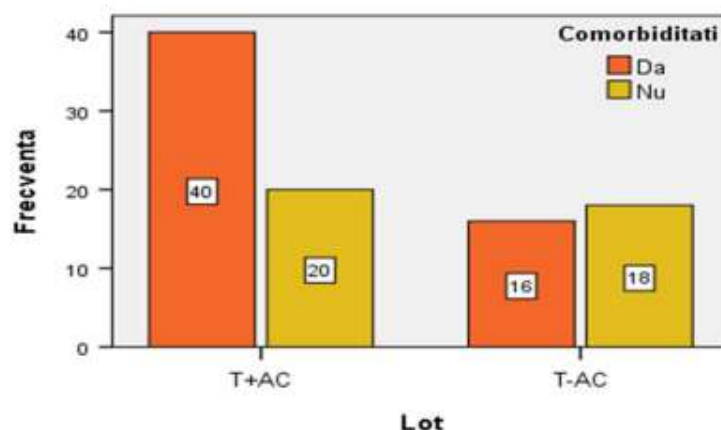


Fig. XIV Reprezentarea grafică coloană a prezenței/absenței comorbidităților pe grupurile de studiu T+AC/T-AC

16. Valorile CD4 la stabilirea diagnosticului de Toxoplasmoză cerebrală și după tratamentul combinat(antitoxoplasmozic și antitroviral)

Wilcoxon Signed Rank Test a pus în evidență existența unor diferențe între valorile mediane ale CD4 la stabilirea diagnosticului de toxoplasmoză cerebrală (cell/uL) și valorile CD4 după terminarea tratamentului combinat (cell/uL) în grupul T+AC: $z = -3.863$, Mean(-) Rank = 20.6, Mean(+) Rank = 30.78, $p < 0.001$. Pentru grupul T-AC testul a evidențiat existența unor diferențe între valorile mediane ale CD4 la stabilirea diagnosticului de toxoplasmoză cerebrală (cell/uL) și CD4 după tratamentul combinat (cell/uL): $z = -3.616$, Mean(-) Rank = 9.07, Mean(+) Rank = 18.02, $p < 0.001$.

În ambele grupuri numărul limfocitelor CD4 este mai mare la terminarea tratamentului față de valoarea lor la stabilirea diagnosticul de Toxoplasmoză cerebrală.

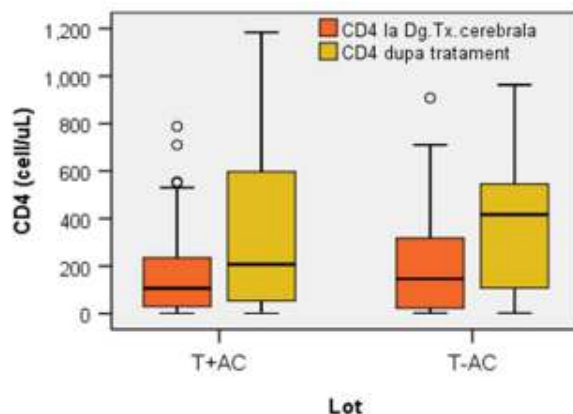


Fig. XV Reprezentare grafică Box-Plot: CD4 la Dg.Tx. cerebrală (cell/uL) și CD4 după tratament (cell/uL) pe grupurile de studiu T+AC/T-AC.

17. Valoarea viremiei la stabilirea diagnosticului de Toxoplasmoză cerebrală și după tratamentul combinat

Pentru grupul T+AC testul a pus în evidență existența unor diferențe între valorile mediane de viremie(log) la Dg.Toxoplasmoză cerebrală (copii/mL) și valorile viremiei(log) după tratamentul efectuat (copii/mL): $z = -2.747$, Mean(-) Rank = 22.95, Mean(+) Rank = 16.81, $p = 0.006$. Viremia după tratament este în scădere față de cea de la Dg.Toxoplasmoză cerebrală (copii/mL).

Pentru grupul T-AC testul a pus în evidență existența unor diferențe între valorile mediane de viremie(log) la Dg.Toxoplasmoză cerebrală (copii/mL) și valorile de viremie(log) după tratament (copii/mL): $z = -3.826$, Mean(-) Rank = 16.13, Mean(+) Rank = 7.00, $p < 0.001$. Viremia la sfârșitul tratamentului antitoxoplasmozic și antiretroviral este mai scăzută față de momentul începerii tratamentului.

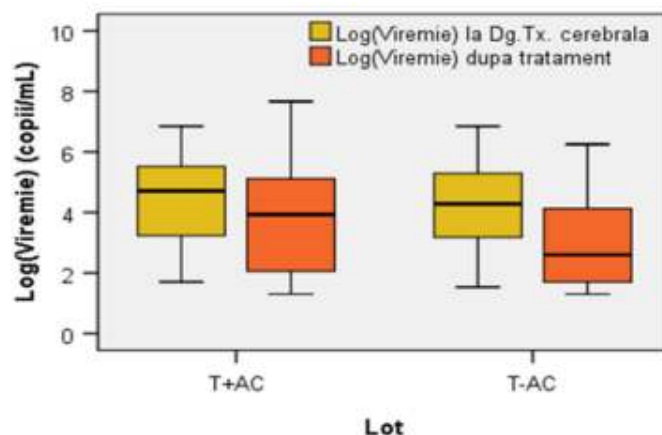


Fig XVI Reprezentare grafică Box-Plot: Log(Viremie) la Dg.Toxoplasmoză cerebrală (copii/mL), Log(Viremie) după tratament (copii/mL) pe grupurile de studiu T+AC/T-AC.

18. Durata medie de viață de la stabilirea diagnosticului de Toxoplasmoză cerebrală până la deces

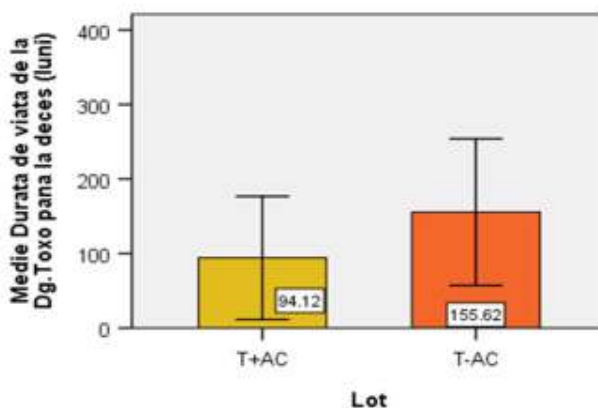


Fig. XVII Reprezentare grafică Bar-Error pentru variabilele Durată de viață de la Dg. Toxoplasmozei cerebrale până la deces (luni) pe grupurile de studiu T+AC/T-AC.

Există diferențe semnificative între valorile medii de Durată de viață de la Dg.Tx. cerebrală la deces (luni) ale pacienților din grupul T+AC (94.12 luni), respectiv pacienților din grupul T-AC (155.62 luni): $t = -3.233$, $df = 92$, $p = 0.002$ la testul t Independent Samples.

19. Tratamentul efectuat pe lotul luat în studiu

			Tratament				
			TMP-SMX	Clindamicină	Azitromicină	Pirimetamină	Total
Lot	T+AC	Count	33	3	8	16	60
		% within Lot	55.00%	5.00%	13.33%	26.67%	100.00%
	T-AC	Count	20	0	6	8	34
		% within Lot	58.82%	0.00%	17.65%	23.53%	100.00%
Total		Count	53	3	14	24	94
		% within Lot	56.38%	3.19%	14.89%	25.53%	100.00%

Tabel 9 Reprezentarea procentuală a medicamentelor administrate pe grupurile de studiu T+AC/T-AC

Mai mult de jumătate din pacienții lotului au primit tratament cu trimetoprim-sulfametoxazol, aproximativ $\frac{1}{4}$ au primit tratament cu pirimetamină, reprezentând prima linie de tratament pentru toxoplasmoza cerebrală. Azitromicina(14.89%) și Clindamicina(3.19%) au fost utilizate cu o frecvență scăzută, fiind o medicație de linia a doua.

20. Evoluția sub tratament a lotului luat în studiu

Proporția pacienților care prezintă evoluție nefavorabilă în grupul T+AC (56.67%) diferă semnificativ de proporția pacienților care prezintă evoluție nefavorabilă în grupul T-AC (26.47%): $\chi^2_{\text{calc}} = 6.805$, $df = 1$, $p = 0.009$ la testul χ^2 pentru compararea a două proporții. Rata evoluției nefavorabile este de 3,6 ori mai mare în grupul T+AC față de grupul T-AC conform raportul de risc OR = 3.632; intervalul de încredere (IC) 95% pentru OR = (1.452, 9.089).

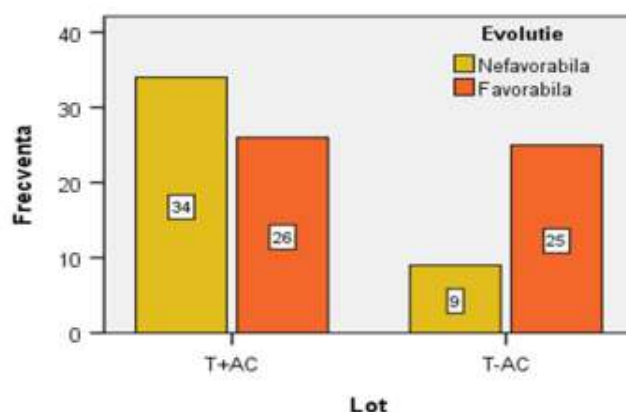


Fig. XVIII Reprezentare grafică coloană a evoluției bolii pe grupurile de studiu T+AC/T-AC.

21. Aderența la medicația antiretrovirală în lotul studiat

Proporția pacienților ce prezintă Aderență la cART în grupul T+AC (43.33%) diferă semnificativ de proporția pacienților ce prezintă Aderență la cART în grupul T-AC (75.53%): $\chi^2_{\text{calc}} = 7.836$, $df = 1$, $p = 0.005$ (Testul χ^2 pentru compararea a două proporții).

Rata de aderență la cART în grupul pacienților T+AC este de 3.636 ori mai mică decât cea din grupul pacienților T-AC cu raportul de risc $OR = 0.275$ și se consideră că diferă semnificativ de valoarea 1 (risc egal); intervalul de încredere (IC) 95% pentru $OR = (0.110, 0.689)$.

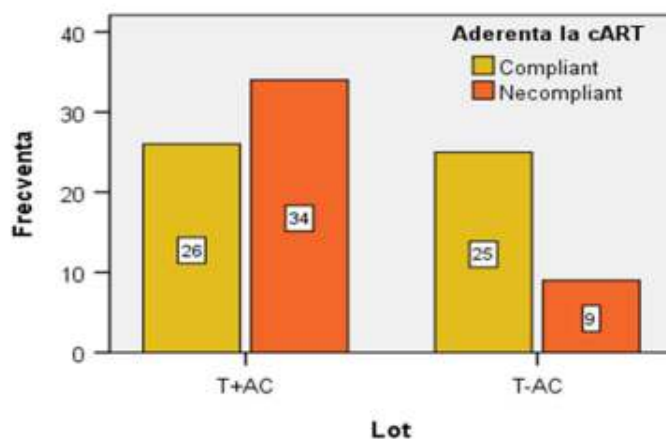


Fig. XIX Reprezentare grafică coloană a Aderenței la cART pe grupurile de studiu T+AC/T-AC.

22. Supraviețuirea după toxoplasmoza cerebrală a lotului studiat

Proporția pacienților care au decedat în grupul T+AC (78.33%) diferă semnificativ de proporția pacienților care au decedat în grupul T-AC (50.00%): $\chi^2_{\text{calc}} = 6.765$, $df = 1$, $p = 0.009$ la testul χ^2 pentru compararea a două proporții. Rata de deces în grupul pacienților T+AC este de 3.615 ori mai mare decât în grupul pacienților T-AC. Raportul de risc $OR = 3.615$ se consideră că diferă semnificativ de valoarea 1 (risc egal); intervalul de încredere (IC) 95% pentru $OR = (1.454,$

8.987). Se observă o relație de asociație între variabilele Supraviețuirea după Toxoplasmoză și Lot: $\chi^2_{\text{calc}} = 8.018$, $df = 1$, $p = 0.005 < \alpha = 0.05$ (Testul χ^2 al asocierii dintre două variabile categoriale).

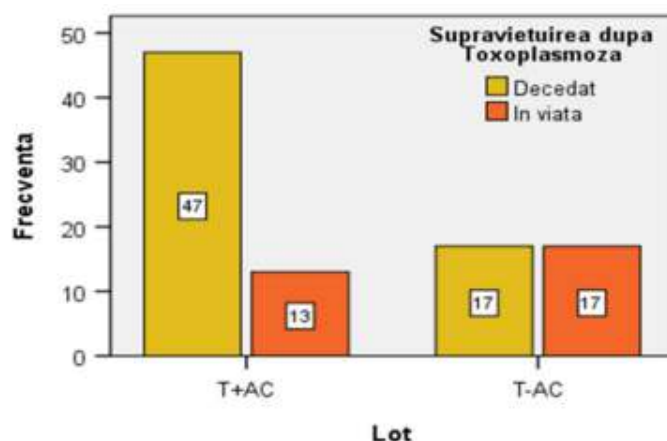


Fig. XX Reprezentare grafică coloană a deceselor pe grupurile de studiu T+AC/T-AC

23. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier

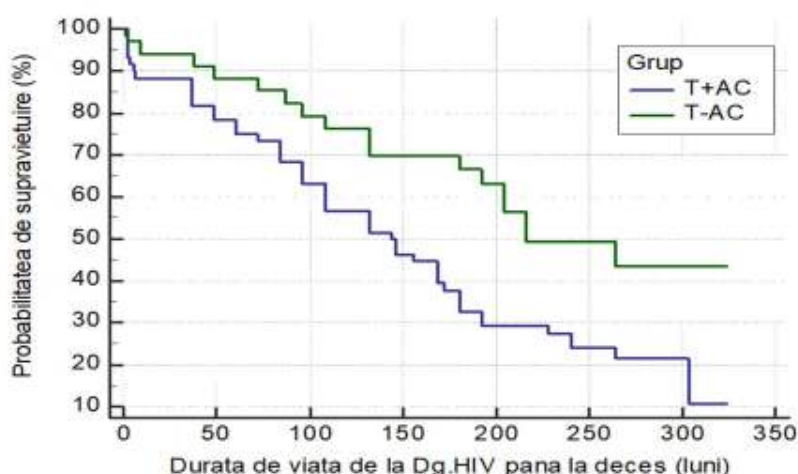


Fig. XXI Curba de supraviețuire Kaplan-Meier pe grupurile de studiu T+AC/T-AC

Cele două curbe de supraviețuire diferă semnificativ: Chi-square = 6.8592, $df = 1$, $p = 0.0088 < 0.05$ astfel variabila tip grup (Lot: T+AC/ T-AC) influențează semnificativ timpul de supraviețuire. Valoarea mediană a timpului de supraviețuire a fost de 144 luni pentru grupul T+AC și de 216 luni pentru pacienții din grupul T-AC. Se observă o valoare a supraviețuirii (luni) aproape dublă pentru grupul T-AC conform raportul de risc $HR = 2.0334$ și se consideră că diferă semnificativ de valoarea 1 (adică risc egal) deoarece IC 95% pentru $HR = (1.2385 \text{ to } 3.3384)$ nu conține această valoare.

47 pacienți (78.33%) din totalul de 60 din grupul T+AC respectiv 17 pacienți (50.00%) din totalul de 34 pacienți din grupul T-AC au atins evenimentul final (deces).

24. Înregistrarea electroencefalografică

Pentru a evalua urmările pe termen lung ale toxoplasmozei cerebrale la pacienții HIV pozitivi asupra activității cerebrale s-a efectuat electroencefalografie cu durată de 3 ore, cu casă, cu electrozi plasați în sistem 10-20, pe suprafața scalpului.[16,17,18] Pacienții participanți au fost înregistrați timp de 3 ore, în stare de veghe și somn, cu manevre de stimulare-hiperventilație cu durată de 3 minute.

Ritmul dominant posterior a fost de 8Hz la cei 5 pacienți înregistrați. Acest ritm de 8Hz situat la limita inferioară a bandei alfa, poate reflecta un grad de disfuncție cerebrală. Poate fi rezultatul direct al afectării cerebrale de către HIV, al infecțiilor oportuniste suferite sau al bolilor cerebrovasculare. Nu au apărut modificări compatibile cu encefalopatia sau epilepsia.

Discuții

În prezentul studiu ne-am propus să evidențiem particularitățile clinico-evolutive ale celor 94 de pacienți HIV pozitivi cu toxoplasmoză cerebrală, împărțiți în 2 grupuri. Un grup a fost reprezentat de pacienții HIV pozitivi diagnosticați cu toxoplasmoza cerebrală care mai prezintă și alte afecțiuni cerebrale(T+AC) iar celălalt grup a fost format din pacienți cunoscuți cu HIV care au dezvoltat toxoplasmoză cerebrală(T-AC) fără a mai avea și alte afecțiuni cerebrale documentate. Din datele obținute reiese că din lotul de 94 de pacienți, 34 de pacienți reprezentând un procent de 36.17% au suferit de toxoplasmoză cerebrală pe fondul infecției HIV iar 60 de pacienți reprezentând 63.83% au suferit pe lângă toxoplasmoză cerebrală și alte afecțiuni cerebrale. Constatăm că aproximativ un număr dublu de pacienți au suferit mai multe tipuri de afecțiuni cerebrale.

Prezența virusului HIV în sistemul nervos central contribuie la dezvoltarea unor complicații neurologice, ceea ce ar putea explica procentajul foarte ridicat al pacienților care au suferit multiple afecțiuni neurologice cu potențial letal. Infecția HIV nedepistată și tratată precoce se localizează în anumite organe numite și “sanctuar”, unde continuă să producă modificări, în ciuda tratamentului antiretroviral adecvat și a viremiei nedetectabile în ser. Printre astfel de organe se numără și sistemul nervos central, unde datorită barierei hematoencefalice penetrabilitatea medicației este scăzută. Odată cu implementarea precoce a cART s-a constatat o scădere dramatică a incidenței bolilor neurologice.

În grupul cu afecțiuni cerebrale multiple, complexul de demență asociată SIDA(CDS) a fost prezent la 37.23% din pacienții lotului T+AC și apare cu precădere la copiii infectați cu HIV de la naștere datorită declinului rapid al limfocitelor CD4. Leucoencefalopatia multifocală progresivă(LEMP) și accidentul vascular cerebral(AVC) au apărut la câte 6 pacienți reprezentând fiecare câte un procent de 6.38%. Meningita TBC și cea cu Neisseria Meningitidis au fost identificate la câte 4 pacienți, reprezentând fiecare câte 4.26% din grupul T+AC. Apoi câte 2 pacienți, reprezentând fiecare câte 2.13% au prezentat malformații arterio-venoase(MAV) și poliradiculonevrită și un singur pacient a prezentat limfom cerebral primar(PCNSL), 1.06%.

Un aspect important de cunoscut este stadiul bolii HIV la momentul diagnosticării. Astfel în grupul cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC): 8.33% au fost diagnosticați în stadiul A, 33.33%

au fost stadializați în stadiul B și 58.33% în stadiul C. Iar în grupul cu toxoplasmoză cerebrală (T-AC): 5.88% în stadiul A, 41.18% în stadiul B și 52.94% în stadiul C. Întrucât lucrarea se concentrează pe toxoplasmoza cerebrală, un grup semnificativ statistic a fost diagnosticat inițial cu toxoplasmoza cerebrală și imediat testat HIV-pozitiv și este de ușor de înțeles proporția crescută a pacienților în stadiul C, întrucât un pacient care dezvoltă toxoplasmoză cerebrală este încadrat direct în stadiul C. Se observă că, mai mult de jumătate din lot este stadializat direct în categoria cea mai avansată de boală, având cele mai mici șanse de supraviețuire. Depistarea bolii în stadiile incipiente și începerea tratamentului cART cât mai precoce este extrem de importantă pentru restaurarea statusului imunologic și evitarea cantonării virusului în anumite organe așa numitele sanctuare, în care medicația antiretrovirală are o biodisponibilitate scăzută și în consecință șansele reușitei terapeutice sunt scăzute.

În ceea ce privește asocierea între toxoplasmoza cerebrală la pacienții HIV pozitivi și tuberculoză, din totalul de 94 de pacienți 50 dintre ei au asociat o formă de tuberculoză (TBC) reprezentând un procent de 53.2%. Dintre tipurile de tuberculoză asociate, după cum era de așteptat cel mai frecvent tip de TBC întâlnit este cel pulmonar- 38.3%(36 de pacienți), urmat de formele extrapulmonare care însumează- 15%. Dintre tipurile de tuberculoză extrapulmonară s-au observat: pleurezie TBC- 4.3%(4 pacienți), urmat de TBC ganglionar - 3.2%(3 pacienți), TBC digestiv- 2.1%(2 pacienți), apoi meningită TBC- 4.3%(4 pacienți), urmat de TBC miliar- 1.1%(1 pacient) și pericardită TBC- 1.1%(1 pacient). Riscul de a descoperi infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* nu înregistrează diferențe semnificative între cele 2 grupuri. Aspectele clinice ale tuberculozei la populația infectată cu HIV, sunt strâns legate de deficitul imun. Odată ce scade nivelul limfocitelor CD4, prezentarea clinică se modifică de la forme tipice localizate, la forme atipice diseminate.

În ceea ce privește neuropatiile periferice în lotul studiat un procent de 25.5%(24 pacienți) au prezentat o astfel afecțiune neurologică. Între cele 2 grupuri formate, cu afecțiuni cerebrale multiple (T+AC) și cu toxoplasmoză cerebrală (T-AC) în privința neuropatiilor asociate, valorile procentuale sunt 31.67% în primul grup și respectiv 14.71% în cel de-al doilea fără diferențe semnificativ statistice. Neuropatiile apar în cadrul HIV, în diferite momente în evoluția bolii, în funcție de stadiul imunosupresiei și sunt rezultatul direct al infecției HIV sau al altor virusuri: citomegalic, coinfecției cu virus B, C. De asemenea, pot fi rezultatul terapiilor antiretrovirale de generație mai veche precum, didanozină și stavudină, antibiotice de tipul dapsoniei și antibuberculostaticelor precum izoniazida.

Manifestările clinice ale toxoplasmozei cerebrale în lotul studiat au fost sub formă de manifestări focale, cu deficit neurologic focal la 36 de pacienți (38.3%), generalizat cu febră, frisoane, redoare de ceafă și uneori cu crize epileptice cu debut generalizat tonico-clonice la 54 de pacienți (57.4%) și cu ambele tipuri de manifestări: focale și generalizate la 4 pacienți (4.3%).

Sub aspectul manifestărilor clinice, 40% din grupul cu multiple afecțiuni cerebrale (T+AC) au avut manifestări focale, comparativ cu cei cu toxoplasmoză cerebrală (T-AC) care au fost în proporție de 35.29% fără o diferență statistic semnificativă între cele 2 grupuri. Manifestările generalizate s-au observat în proporție de 53.33% în grupul cu afecțiuni cerebrale

multiple(T+AC) și 64.71% în grupul cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC). Și în cazul manifestărilor generalizate, nu există diferențe semnificativ statistice între cele 2 grupuri. Privind ambele tipuri de manifestări clinice, în grupul cu multiple afecțiuni cerebrale(T+AC) au fost raportați un procent de 6.67% de pacienți cu astfel de manifestări clinice, pe când în grupul cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC) nici un pacient nu a prezentat un astfel de tablou clinic.

Manifestările clinice generalizate sub forma crizelor epileptice cu debut generalizat, tonico-clonice au fost descrise la 12 pacienți, cu o frecvență de 12.8%. Astfel 18.33% din grupul cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) au prezentat crize epileptice tonico-clonice generalizate și 2.10% din grupul cu toxoplasmoză cerebrală (T-AC). Se decelează un risc de 7.408 mai mare de a găsi un pacient cu crize epileptice tonico-clonice generalizate în grupul cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) comparativ cu grupul cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC). Există o relație de asociație, între variabilele crize epileptice cu debut generalizat, tonico- clonice și lotul studiat.

Crizele epileptice cu debut focal au fost descrise la 4 pacienți(4.3%) din lotul de 94 de subiecți studiați, un procent mic datorat probabil și faptului că toxoplasmoza cerebrală produce o simptomatologie mai zgomotoasă cu crize epileptice generalizate datorat numărului mare de chiști cerebrali care sunt dispersați în ambele emisfere și care produc descărcări epileptice ce provin din ambele emisfere rezultând crize epileptice generalizate. Comparativ, crizele epileptice cu debut focal au apărut la 5% în grupul cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) și la 2.94% în grupul cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC), fără diferențe semnificativ statistice.

Deficitul motor s-a observat cu o frecvență de 28.7%, la 27 de pacienți din lotul studiat. Distribuția între cele 2 grupuri a fost de 31.67% la cei cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) și de 23.53% la cei cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC), fără a exista o diferență semnificativ statistică între cele 2 loturi. Tipurile de deficit motor întâlnite sunt: hemipareza dreaptă sau stângă la 20% în grupul cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) și 14.71% în grupul cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC), monopareza brahială la 5% în grupul cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) și la 2.94% în grupul cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC). Monopareza crurală a fost găsită cu o frecvență de 1.67%, în primul grup(T+AC) și 0% în al doilea(T-AC). Parapareza și paraplegia au fost raportate cu o frecvență de 3.33% în primul grup(T+AC) și 2.94% în al doilea(T-AC) iar pareza facială de tip central(PFC) a avut o frecvență de 1.67% în primul grup(T+AC) și 2.94% în al doilea(T-AC). Pacienții care au dezvoltat deficit motor, fără remisiune, sunt acei pacienți la care leziunile provocate au determinat distrugerea țesutului cerebral în zonele reprezentative funcțional și vindecarea cu sechele.

Tulburările de vorbire sunt prezente cu o frecvență de 4.26%, la 4 pacienți. Tulburările de vorbire au fost constatate în proporție de 3.33%, 2 pacienți, în grupul pacienților cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) și 5.88%, 2 pacienți, în grupul cu toxoplasmoza cerebrală(T-AC), fără diferențe semnificativ statistice între cele 2 grupuri privind afectarea vorbirii.

Parezele de nervi cranieni au apărut într-o minoritate de cazuri și au reprezentat 6.4%. Pareza de nervi cranieni la cei cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) este întâlnită în 8.33% din cazuri și 2.94% la cei cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC). Astfel afectarea nervului III s-a constatat la 1.67% din grupul cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) și la 2.94% în grupul cu toxoplasmoză

cerebrală(T-AC), câte 1 pacient din fiecare grup. Apoi afectarea nervilor III, IV, VI, IX, X se constată în 1.67% din cazuri, practic un singur pacient în primul grup(T+AC) și nici unul în cel de-al doilea grup(T-AC). Afectarea nervului VII s-a observat la 5% în primul grup(T+AC), 3 pacienți, și nici unul în cel de-al doilea grup(T-AC). Nu s-au observat diferențe statistic semnificative între cele două grupuri.

Din lotul studiat un procent de 2.13%, 2 pacienți, au prezentat tulburări de vedere: un pacient a prezentat hemianopsie omonimă laterală și un pacient a prezentat diplopie binoculară. Nu rezultă o legătură între variabilele tulburări de vedere și lot la testul χ^2 al asocierii dintre două variabile categoriale. Distribuția acestora între cele 2 grupuri, este de 3,33% în grupul cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC), în valoare reală, 2 pacienți, și se subîmpart după cum urmează: 1.67% cu hemianopsie omonimă laterală, reprezentat de 1 pacient și 1.67% diplopie, reprezentat de 1 pacient. Nu au fost raportate tulburări de vedere în grupul celor care au suferit de toxoplasmoză cerebrală(T-AC).

Privind tulburările de sensibilitate un procent de 9.6%, 9 pacienți, au fost depistați cu tulburare de sensibilitate de tip hemihipoestezie. La distribuția pe grupuri, au fost raportate cu o frecvență de 8.33%, în grupul cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) și 11.76% în grupul cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC), fără diferențe semnificative statistic între cele 2 grupuri la testul χ^2 .

Din lotul de 94 de pacienți, tulburarea de echilibru și coordonare, a fost identificată cu o frecvență de 13.83%, la 13 pacienți, din care 5 pacienți(5.3%) au prezentat sindrom bicerebelos și 8 pacienți(8.5%) au prezentat sindrom cerebelos unilateral, drept sau stâng. La testul χ^2 al asocierii a două variabile categoriale, nu există o relație de dependență între variabila lot și variabila tulburare de echilibru. Astfel 6.67% din pacienții primului grup(T+AC) au prezentat sindrom bicerebelos și 2.94% din cel de-al doilea grup(T-AC) au dezvoltat același sindrom. Sindromul cerebelos unilateral, dreapta sau stânga s-a raportat în procent de 10% în grupul celor cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) și în 5.88% din cazuri în grupul celor cu toxoplasmoză cerebrală exclusiv(T-AC). Nu se înregistrează diferențe statistic semnificative privind tulburările de echilibru și coordonare între grupul cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) și cel cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC).

Manifestările clinice de tipul mișcărilor involuntare, s-au înregistrat la 2 pacienți din grupul de 94 de pacienți, cu o frecvență de 2,1%. Modificările depistate au fost hemibalism cu o frecvență de 1.67%, 1 pacient, și coree 1.67%, 1 pacient. Mișcările involuntare au fost observate la examenul clinic cu o frecvență de 3.33% în grupul celor cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) și 0% în grupul celor cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC).

La aplicarea testului Wilcoxon Signed Rank, privind viremia(exprimată în log) s-a observat existența unor diferențe între valorile mediane ale ambelor grupuri: cu afecțiuni cerebrale multiple (T+AC) și cu toxoplasmoză cerebrală exclusiv(T-AC) în sensul că, valorile mediane înainte de tratament au fost mai mari pentru ambele grupuri față de valorile viremiei la terminarea tratamentului efectuat. Aceste rezultate pot fi explicate prin introducerea odată cu tratamentul antitoxoplasmozic și a terapiei antiretrovirale. Aceasta din urmă, corect administrată, a suprasat

numărul de copii virale ale HIV și a condus la scăderea viremiei și în consecință a dus la ameliorarea statusului imunologic al majorității pacienților.

Testul Wilcoxon Signed Rank a fost utilizat în vederea evidențierii diferențelor valorilor CD4 celor două grupuri(eşantione) la stabilirea diagnosticului de toxoplasmoză cerebrală și la terminarea tratamentului combinat de toxoplasmoză cerebrală cu cel antiretroviral. Astfel pentru ambele grupuri valorile limfocitelor CD4 la terminarea tratamentului sunt mai ridicate față de cele obținute la data stabilirii diagnosticului.

Din lotul studiat de 94 de pacienți, 71.3% din pacienți au făcut investigații imagistice de tip computer tomograf(CT) sau rezonanță magnetică nucleară(RMN). Imagistica cerebrală a fost efectuată la o proporție de 75% dintre pacienți, însumând 45 de pacienți din grupul de 60 de pacienți cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) iar în grupul cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC), imagistica s-a efectuat la 64.71%, însumând 22 de pacienți din grupul de 34. Din procentul de 71.3%(67 de pacienți), 35 dintre ei au repetat imagistica cerebrală efectuată inițial pentru urmărirea pacientului. Imagistica cerebrală în dinamică s-a efectuat la 36.67% din pacienți, în grupul cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC), 22 de pacienți și 38.24%, la 13 pacienți din grupul cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC), fără a exista o diferență statistic semnificativă între cele 2 grupuri.

În lotul luat în studiu un procent de 4.3%, reprezentat de 4 pacienți au fost supuși procedurii de biopsie cerebrală datorită aspectului imagistic atipic, care nu concorda cu leziunile de toxoplasmoză cerebrală iar diagnosticul de toxoplasmoză cerebrală a fost confirmat în toate cele 4 cazuri în care s-a efectuat procedura. Biopsia cerebrală s-a efectuat în proporție de 1.67% la pacienții din lotul cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC), reprezentând 1 pacient, iar în lotul cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC) la o proporție de 8.82% din pacienți, însumând 3 pacienți. Între cele grupuri nu există diferențe semnificativ statistice.

Conform datelor obținute asupra schemei de tratament administrat, majoritatea au primit tratament cu trimetoprim-sulfametoaxol în proporție de 56.4%, pirimetamină 25.5%, azitromicină 14.9% și clindamicină 3.2%. Schema de tratament primită de majoritatea pacienților, 81,9%, este conformă cu indicațiile ghidului actual, în care prima linie de tratament este cu trimetoprim- sulfametoaxol sau primimetamină asociată cu sulfadiazină, iar linia a doua include azitromicină sau clindamicină. În multe situații, administrarea medicației constituie proba terapeutică pentru confirmarea indirectă a diagnosticului de toxoplasmoză cerebrală, cu monitorizarea răspunsului la tratament sub aspect clinic și paraclinic, în dinamică.

În ceea ce privește aderența la terapia antiretrovirală, 51 de pacienți(54.3%) au fost complianți la terapia antiretrovirală. Distribuția între cele 2 subgrupuri: 43.33% dintre pacienții grupului cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) au fost complianți și au respectat regimul administrării medicației antiretrovirale iar în grupul pacienților cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC) 73.53% au fost complianți la tratament. Astfel complianța în grupul cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) este de 3.636 ori mai mică decât în grupul cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC).

Evoluția sub tratamentul instituit a fost favorabilă în proporție de 54.3% reprezentând 51 de pacienți, în timp ce în 45.7% din cazuri, reprezentând 43 de pacienți, evoluția a fost nefavorabilă cu agravarea simptomatologiei. Remarcăm că puțin peste jumătate din pacienți au prezentat o

evoluție favorabilă. Privind evoluția favorabilă aceasta este înclinată către grupul cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC) în proporție de 73.53% față de proporția de 26.47% din grupul celor cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC) și este semnificativă statistic.

După cum putem observa în urma infecției cu T.gondii cerebrală 64 de pacienți, reprezentând 68.1%, au decedat în timp ce 30 de pacienți au rămas în viață, reprezentând 31.9%. Supraviețuirea după toxoplasmoza cerebrală, folosind testul χ^2 al asocierii dintre două variabile categoriale arată că proporția pacienților decedați din grupul cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC), reprezentând 78.33% diferă semnificativ de proporția pacienților decedați din grupul cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC), 50%, cu un risc 3.615 ori mai mare al pacienților din grupul T+AC față de grupul T-AC.

Din reprezentarea grafică a curbei Kaplan-Meier, valoarea mediană a timpului de supraviețuire a fost de 144 de luni pentru grupul cu afecțiuni cerebrale multiple (T+AC) și aproape dublă, de 216 luni pentru cei care au suferit numai îmbolnăvirea cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC). Dintr-un total de 60 de pacienți, din grupul cu afecțiuni cerebrale multiple(T+AC), 47 pacienți (78.33%) respectiv 17 pacienți (50.00%) din totalul de 34 pacienți din grupul cu toxoplasmoză cerebrală(T-AC) au atins evenimentul final adică decesul. Cele două curbe de supraviețuire se observă că diferă semnificativ: Chi-square = 6.8592, df = 1, p = 0.0088 < 0.05 adică apartenența la variabila grup(T+AC/ T-AC) influențează semnificativ timpul de supraviețuire.

Concluzii

1. Afectarea sistemului nervos în infecția cu HIV, este variată și complexă fiind determinată de o serie de virusuri, bacterii, paraziți sau fungi. Cele mai importante s-au dovedit a fi: encefalopatia HIV(complexul de demență asociată SIDA), limfomul cerebral primar, leucoencefalopatia multifocală progresivă(PML), toxoplasmoza cerebrală, meningitele (TBC, Cryptococcus neoformans, Neisseria meningitidis), accidentele vasculare cerebrale, malformațiile arterio-venoase și poliradiculonevritele.

2. Toxoplasmoza cerebrală este cea mai comună infecție oportunistă parazitară a sistemului nervos central, la pacienții cu infecție HIV, cu o stare de imunodepresie severă (niveluri de limfocite CD4 sub 100 celule/mm³). Se poate manifesta sub forma meningitei subacute sau cronice, encefalitei difuze cu sau fără crize epileptice, proceselor înlocuitoare de spațiu (abceselor), AVC-urilor și mielopatiei. Prevalența encefalitei toxoplasmozice poate ajunge la 40%, în absența tratamentului ARV.

3. Studiul a inclus un lot de 94 de pacienți, împărțit în două grupuri: unul (T+AC) cu 60 de pacienți cu toxoplasmoză cerebrală asociată altor afecțiuni cerebrale și celălalt (T-AC), incluzând 34 de pacienți cu toxoplasmoză cerebrală. Cele două grupuri au fost analizate comparativ din punct de vedere al simptomatologiei neurologice de debut, al diagnosticului, al evoluției clinice după instituirea tratamentului și a ratei de vindecare/supraviețuire.

4. Stadiul infecției HIV la momentul diagnosticării, explică faptul că afectarea neurologică este în legătură directă cu gradul de imunodepresie, astfel în grupul T+AC: 8.33% au

fost diagnosticați în stadiul A, 33.33% au fost stadializați în stadiul B și 58.33% în stadiul C, iar în grupul cu toxoplasmoză cerebrală T-AC: 5.88% în stadiul A, 41.18% în stadiul B și 52.94% în stadiul C, astfel încât în ambele loturi, a predominat stadiul C (boala SIDA).

5. Din grupul T+AC, cea mai frecventă afecțiune a fost reprezentată de encefalopatia HIV (complexul de demență asociată SIDA) la 35 de pacienți (37,2%), apoi leucoencefalopatia multifocală progresivă și AVC-urile (accidentele vasculare cerebrale) la câte 6 cazuri (6,38%), câte 4 cazuri (4.26%) de meningite (TBC și Neisseria Meningitidis), câte 2 cazuri (2,13%) de malformații arterio-venoase (MAV) și poliradiculonevrită, descrisă ca o complicație a infecției HIV și un caz (1,26%) de limfom cerebral primar.

6. Proporția pacienților cu crize epileptice tonico-clonice generalizate la debut, a fost de 18.33% în grupul T+AC și diferă semnificativ statistic de proporția pacienților din grupul T-AC, cu toxoplasmoză cerebrală de 2.10%. În privința crizelor epileptice cu debut focal motor sau non-motor nu s-au constatat diferențe semnificativ statistice între cele două subgrupuri.

7. Deficitul motor a fost observat la aproape o treime din pacienții lotului, fiind cel mai frecvent motiv de prezentare la spital. Tipurile de deficit motor întâlnite sunt: hemipareza dreaptă sau stângă la 20% din grupul T+AC și 14.71% în grupul T-AC, monopareza brahială (5% /2,94%), monopareza crurală (1.67%/0), parapareza și paraplegia au fost raportate cu o frecvență de 3.33% în primul grup și 2.94% în al doilea, iar pareza facială de tip central a avut o frecvență de 1.67% în primul grup și 2.94% în al doilea.

8. Alte manifestări clinice de debut ale toxoplasmozei cerebrale au fost: tulburările de vorbire în 4.26% din cazuri, parezele de nervi cranieni în 6.4% cazuri, tulburările de vedere au fost prezente la 2.13%, aproximativ 10% dintre pacienți au fost înregistrați cu tulburări de sensibilitate, tulburările de echilibru și coordonare au fost depistate în 13.83% din cazuri, iar mișcărilor involuntare în 2.1% din cazuri.

9. Alte localizări ale toxoplasmozei, concomitente afectării cerebrale, au fost forma oculară la 3.33% din pacienții grupului T+AC și 2.94% în grupul T-AC și cea ganglionară la 1.67% din pacienții grupului T+AC.

10. Aproximativ 60% dintre pacienții lotului aveau comorbidități: 66.67% din grupul T+AC și 47.06% din grupul cu toxoplasmoză cerebrală, cu o evoluție concomitentă și independentă de afectarea cerebrală, dar cu un rol decisiv în agravarea statusului clinic și în evoluția nefavorabilă a majorității pacienților. Tuberculoza cea mai frecventă și severă infecție oportunistă bacteriană, a constituit un factor agravant foarte important, influențând decisiv rata de supraviețuire a acestor pacienți.

11. Datele obținute sunt defavorabile grupului T+AC, datorită afectării neurologice multiple și frecvenței crescute a comorbidităților. Eforturile terapeutice au fost cu precădere, pentru tratarea toxoplasmozei cerebrale, singura afecțiune curabilă dintre cele enumerate. Astfel, decesul pacienților a survenit în proporție de 68.1%, cu diferențe semnificativ statistice între cele 2 grupuri: 78.33% de pacienți decedați în grupul cu afectare multiplă cerebrală și de 50% în cel cu toxoplasmoză cerebrală.

12. Introducerea terapiei antiretrovirale a suprasat multiplicarea virală a HIV determinând

creșterea numărului de celule CD4 și implicit, îmbunătățirea semnificativă a statusului imun al pacienților, ameliorând prognosticul conform testului Wilcoxon Signed Rank. Aderența și complianța pacienților la tratamentul ARV, a jucat un rol decisiv în evoluția și prognosticul pacienților.

13. Valoarea mediană a timpului de supraviețuire a fost de 144 de luni în grupul cu afecțiuni cerebrale multiple și 216 luni în grupul cu toxoplasmoză cerebrală. Riscul de deces în grupul cu afecțiuni cerebrale multiple este de 2 ori mai mare decât în grupul cu toxoplasmoză cerebrală. Toxoplasmoza cerebrală corect tratată, urmărită biologic și imagistic are șanse mari de vindecare, crescând rata de supraviețuire pe termen lung fără sechele. Această concluzie este susținută de rezultatele curbei Kaplan-Meier.

14. Înregistrările electroencefalografice, cu durată de 3 ore au fost efectuate pentru prima dată la acest tip de pacienți. Cinci din cei 30 de pacienți supraviețuitori au acceptat participarea la înregistrarea electroencefalografică, în convalescență și după vindecare. Traseele înregistrate nu au evidențiat modificări patologice, grafoelemente compatibile cu encefalopatia sau epilepsia, atestând faptul că, tratamentul corect aplicat (antitoxoplasmozic și antiretroviral), determină remiterea bolii, obținerea unui status imunologic corespunzător, cu prognostic îmbunătățit.

15. Restaurarea imunității celulare prin instituirea tratamentului ARV (cART), a determinat reducerea riscului apariției toxoplasmozei și permite întreruperea profilaxiei bolii. Riscul declanșării sindromului inflamator de reconstituție imună, manifestat prin agravarea paradoxală a simptomatologiei toxoplasmozei sau a altor boli diagnosticate anterior, impune colaborarea interdisciplinară (medic infecționist- neurolog) în asistența acestor pacienți.

16. Tratamentul ARV modern, ușor și comod de administrat, a redus spectacular, rata imunodepresiei, scăzând până la dispariție rata apariției infecțiilor oportuniste. În acest context și afectarea neurologică, este din ce în ce mai rară, așa încât, rezultatele actualei cercetări, se constituie într-un ghid de diagnostic și terapie, pentru eventualele cazuri noi de infecție HIV, cu diagnosticare tardivă, în stadiul avansat de imunodepresie (C-SIDA).

Bibliografie selectivă

1. Pablo A. Moncada, Jose G. Montoya: "Toxoplasmosis in the fetus and newborn" Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(7):815-828
2. Murat Hökelek, MD, PhD; Chief Editor: Michael Stuart Bronze: "Toxoplasmosis", Diseases/Conditions, Oct 20, 2015
3. Mehlhorn, H. Encyclopedia of Parasitology pp 2776–2785 (2016). Toxoplasmosis, Man. (eds) Encyclopedia of Parasitology. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-43978-4_3209 Publisher Name: Springer, ChamPrint ISBN978-3-319-70295-7
4. Sakai, M., Higashi, M., Fujiwara, T. et al. MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: diagnosis by pattern recognition in daily practice. Jpn J Radiol 39, 1023–1038 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11604-021-01150-4>
5. Allan H. Ropper, Martin A. Samuels: "Adams and Victor's principles of neurology", Ninth Edition, Mc-Graw-Hill Medical, 2009.

6. Dan Duiculescu: “Boli oportuniste ale SNC” Curs NeuroAIDS- 19-20 iunie 2012
7. Demetris Savva in” Molecular and Cell Biology of Opportunistic Infections in AIDS „(1993) pp 163–185, Part of the Molecular and Cell Biology of Human Diseases Series book series (Mol. Cell Biol. Hu. Dis.)
8. Padayachy, L.C., Graham Fieggen, A. Infections in the immunocompromised child. Childs Nerv Syst 34, 1989–1996 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3893-8>
9. Safarpour; Hania ; Cevik, Mugec; Zarean, Mehdi; Barac, Aleksandrae; Hatam-Nahavandi, Kareemf; Rahimi, Mohammad T.; Bannazadeh Baghi, Hosseinh; Koshki, Tohid J.; Pagheh, Abdol S.; Shahrivar, Firoozk; Ebrahimi, Minal; Ahmadpour, Ehsanl: AIDS, HIV, immunocompromised, prevalence, Toxoplasma gondii, toxoplasmosis, AIDS, Issue: Volume 34(3), 1 March 2020, p 469-474, Copyright: Copyright (C) 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. Publication Type: [CONCISE COMMUNICATION], DOI: 10.1097/QAD.0000000000002424, ISSN: 0269-9370
10. Vijay Talla. Opportunistic infections, Health& Medicine, Apr 7, 2014
11. Shailee Patel. Opportunistic Infections in Patients living with AIDS, International Journal of Scientific & Engineering Research Volume 10, Issue 10, October-2019 1174, ISSN 2229-5518
12. Jubelt, B., Simionescu, L.E. (2019). Infectious Diseases of the Nervous System. In: Rosenberg, R. (eds) Atlas of Clinical Neurology. Springer, pp 597–667 Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-03283-8_12, ISBN978-3-030-03281-4
13. Petcu, L.C., Analiza statistica cu SPSS- Note de Curs, Ed. Ovidius University Press, Constanța, 2011, 1-303
14. Petcu, L.C., Petcu, A., Lupu, E.C., Informatica Aplicata si Statistica Experimentala, Ed. Ovidius University Press, Constanța, 2009, 1-195
15. Lupu, G., Petcu, L.C., Lupu, E.C., Matematici aplicate și Biostatistică, Ed. Virom, Constanța, 2006, 221-293
16. Britton JW, Frey LC, Hopp JLet al., authors; St. Louis EK, Frey LC, editors. Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants [Internet]. Chicago: American Epilepsy Society; 2016. Appendix 2. Principles of Digital EEG. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390353/>
17. Wirrell E.C. Prognostic significance of interictal epileptiform discharges in newly diagnosed seizure disorders. J. Clin. Neurophysiol. 2010;27:239–248. doi: 10.1097/ WNP. 0b013e3181ea 42 88.
18. Baud MO, Schindler K, Rao VR. Under-sampling in epilepsy: Limitations of conventional EEG. Clin Neurophysiol Pract. 2020 Dec 30;6:41-49. doi: 10.1016/j.cnp.2020.12.002. PMID: 33532669; PMCID: PMC7829106

Anexă- Lista publicațiilor

Lucrări personale elaborate din tematica tezei de doctorat ISI și BDI

1. Raluca-Ileana Rosioru (Istrate), Veronica-Violeta Rosioru, Lucian Cristian Petcu, Sorin Rugina, Considerations Over Cerebral Toxoplasmosis and Other Cerebral Disorders in HIV Infected Patients, Volume 30 (2024): Issue 1 (february 2024), pag. 5 – 11, doi: 10.2478/arism-2024-0002
2. Raluca-Ileana Rosioru(Istrate), Lucian Cristian Petcu, Aurelia Hangan, Sorin Rugina, Epileptic Seizures in People with HIV- Related Toxoplasmosis and Other Cerebral Disorders, Volume 30 (2024): Issue 1 (february 2024), pag. 19 – 23, doi: 10.2478/arism-2024-0004