

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ARAMĂ VICTORIA

**Student- doctorand:
COBASCHI MIHAELA**

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**EVALUAREA PARTICULARITĂȚILOR
MANIFESTĂRILOR OCULARE LA PACIENȚII CU
INFECȚIE HIV/SIDA DIN ROMÂNIA**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ARAMĂ VICTORIA

**Student- doctorand:
COBASCHI MIHAELA**

2024

CUPRINS

| | |
|---|----|
| Introducere | 1 |
| I Partea generală | 4 |
| Capitol 1. Etiopatogenia și epidemiologia infecției HIV/SIDA | 4 |
| 1.1 Infecția HIV - Scurt istoric..... | 5 |
| 1.2 Particularitățile infecției HIV în România | 5 |
| 1.3 Aspecte epidemiologice | 6 |
| 1.4 Etiopatogenia HIV/SIDA | 7 |
| 1.5 Tablou clinic și paraclinic | 9 |
| 1.6 Management terapeutic în infecția cu HIV | 11 |
| Capitol 2. Manifestări oculare la pacienții cu infecție HIV/SIDA | 14 |
| 2.1 Particularități epidemiologice ale afectării oculare la pacienții cu infecție HIV/SIDA..... | 14 |
| 2.2 Examinarea oftalmologică a pacienților cu infecție HIV | 14 |
| 2.3 Etiologia și etiopatologia afectării oculare la pacienții cu infecție HIV | 15 |
| 2.3.1 Afectarea anexelor globului ocular | 16 |
| 2.3.2 Afectarea polului anterior al globului ocular | 17 |
| 2.3.3 Afectarea polului posterior al globului ocular | 19 |
| 2.3.4 Afectarea neuro-oftalmologică..... | 22 |
| 2.3.5 Afectarea orbitară..... | 22 |
| 2.3.6 Efecte secundare oculare ale terapiei antiretrovirale | 23 |
| 2.3.7 Sindrom inflamator de reconstrucție imună | 23 |
| II Partea personală | 25 |
| Capitol 3. Evaluarea caracteristicilor clinice, biologice și viro-imunologice ale pacienților cu infecție HIV și manifestări oftalmologice: în lotul general de pacienți și la nivel de cohortă versus pacienți infectați pe alte căi de transmitere | 25 |
| 3.1 Obiectivele studiului | 25 |
| 3.2 Material și metodă | 25 |
| 3.3 Rezultate | 27 |
| 3.4 Discuții | 51 |
| 3.5 Concluzii | 55 |

| | |
|---|------------|
| Capitol 4. Particularitățile manifestărilor oftalmologice la pacienții cu infecție HIV din România..... | 56 |
| 4.1 Obiectivele studiului | 56 |
| 4.2 Material și metodă | 56 |
| 4.3 Rezultate | 58 |
| 4.3.1 Evaluarea afectării oculare a pacienților în lotul general, în lotul pacienților proveniți din cohortă versus lotul pacienților infectați pe alte căi de transmitere..... | 58 |
| 4.3.2 Evaluarea particularităților oculare ale pacienților cu infecție HIV în funcție de regiunea din care provin..... | 83 |
| 4.3.3 Aplicabilitatea teoretică și considerente practice, cazuri evidențiabile din practica curentă..... | 90 |
| 4.4 Discuții | 94 |
| 4.5 Concluzii | 104 |
| 4.6. Algoritm de management oftalmologic al pacientului cu infecție HIV..... | 105 |
| Capitolul 5. Concluzii și contribuții personale | 107 |
| Bibliografie | 111 |

LISTA DE LUCRĂRI PUBLICATE ÎN REVISTE DE SPECIALITATE

Articole avizate conform contractului încheiat cu școala doctorală:

1. **Cobaschi M**, Loghin II, Dorobăț VD, et al. Ophthalmological Manifestations in People with HIV from Northeastern Romania. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(9):1605. Published 2023 Sep 6. doi:10.3390/medicina59091605
Factor de impact 2.4
Disponibil la adresa:
<https://www.mdpi.com/1648-9144/59/9/1605>
(Lucrare cu corespondent în subcapitolul 4.3.2 Evaluarea particularităților oculare ale pacienților cu infecție HIV în funcție de regiunea din care provin)
2. **Cobaschi M**, Dorobăț CM, Dorobăț VD, et al. Ocular involvement in highly treatment-experienced patients with HIV. *Rom J Ophthalmol*. 2024;68(2):152-157. doi:10.22336/rjo.2024.28
Indexat PubMed
Disponibil la adresa:
<https://rjo.ro/ocular-involvement-in-highly-treatment-experienced-patients-with-hiv/>
(Lucrare cu corespondent în subcapitolul 4.3.1 Evaluarea afectării oculare a pacienților în lotul general, în lotul pacienților proveniți din cohortă versus lotul pacienților infectați pe alte căi de transmitere)
3. **Cobaschi M**, Negru AR, Dorobăț VD, et al. Miscellaneous ophthalmic conditions related to low CD4 cell count in HIV-positive patients. *Rom J Ophthalmol*. 2024;68(2):202-209. doi:10.22336/rjo.2024.38
Indexat PubMed
Disponibil la adresa:
<https://rjo.ro/miscellaneous-ophthalmic-conditions-related-to-lowcd4-cell-count-in-hiv-positive-patients/>
(Lucrare cu corespondent în subcapitolul 4.3.3 Aplicabilitatea teoretică și considerente practice, cazuri evidențiabile din practica curentă)

Alte lucrări publicate din aria tematică extinsă a tezei de doctorat:

4. Loghin II, Rusu ȘA, Vâță A, **Cobaschi M**, Cecan I, Manciu C, Dorobăț CM. Antiretroviral Therapy Switch in HIV-Infected Adults from a Regional HIV/AIDS Center in NE Romania. *Medicina*. 2024; 60(6):854.
<https://doi.org/10.3390/medicina60060854>
Factor de impact: 2.4
Disponibil la adresa:
<https://www.mdpi.com/1648-9144/60/6/854>

5. Loghin II, Vâță A, Miftode EG, **Cobaschi M**, Rusu ȘA, Silvaș G, Frăsinariu OE, Dorobăț CM. Characteristics of Tuberculous Meningitis in HIV-Positive Patients from Northeast Romania. *Clinics and Practice*. 2023; 13(6):1488-1500.
<https://doi.org/10.3390/clinpract13060131>
Factor de impact: 2.4
Disponibil la adresa:
<https://www.mdpi.com/2039-7283/13/6/131>

6. **Cobaschi M**, Loghin II, Silvaș G, et al. Interdisciplinary in managing HIV/AIDS infected patients – the importance of teamwork. *Revista Medico-Chirurgicala*. 2022;126. 495-503. 10.22551/MSJ.2022.04.05.
ESCI*, 2021 JCI**: 0.07.
Disponibil la adresa:
<https://www.revmedchir.ro/index.php/revmedchir/article/view/2661>

PARTE GENERALĂ

Capitol 1. Etiopatogenia și epidemiologia infecției HIV/SIDA

Virusul imunodeficienței umane (HIV) reprezintă agentul infecțios ce a condus la debutul pandemiei HIV în anul 1981. HIV este responsabil de infectarea a 88.4 milioane de persoane și decesul a 42.3 milioane atât prin acțiunea directă a virusului cât și prin complicațiile pe care le determină (World Health Organization, 2024; United Nations Programme on HIV/AIDS, 2024). Afectarea multisistemică determinată de infecția cu HIV este cunoscută sub numele de Sindromul Deficienței Imune Dobândite (SIDA) (Sudharsan et al, 2020; Patel et al., 2021).

Evoluția infecției HIV din România are anumite caracteristici, diferențiindu-se de profilul epidemiologic mondial. Primul caz diagnosticat cu infecție HIV a fost în anul 1985, însă debutul real al epidemiei în România a survenit în anul 1989 când aproximativ 10.000 de copii au fost diagnosticați cu infecție HIV, aceștia alcătuind ”cohorta pediatrică”. Calea de transmitere a HIV a fost parenterală, prin instrumentar medical nesterilizat corespunzător sau prin transfuzii de sânge. O altă particularitate pentru România a fost izoalarea subtipului F1 al HIV-1, fiind rar în Europa, dar mai frecvent întâlnit în America de Sud și Africa.

La nivel mondial, media vârstei pacienților care trăiesc cu infecție HIV a crescut datorită optimizării managementului terapeutic (Loghin et al, 2019). Din grupul considerat cohorta pediatrică alcătuit din adulți tineri, actualmente 40% dintre pacienți sunt în viață sub tratament antiretroviral (TARV).

În țările dezvoltate, managementul persoanelor care trăiesc cu infecție HIV a evoluat prin realizarea unui sistem complex de urmărire viro-imunologică și clinică multidisciplinară, care a permis creșterea ratei de supraviețuire de la ani la decenii (Hidalgo et al, 2000).

Introducerea regimurilor terapeutice antiretrovirale, în anul 1996, a reprezentat primul pas în controlul pandemiei HIV, reducând semnificativ rata de decese comparativ cu abordările terapeutice anterioare, dar și prevalența comorbidităților multisistemice. (Easterbrook and Meadway, 2001).

Capitol 2. Manifestări oculare la pacienții cu infecție HIV/SIDA

Afecțiunile oftalmologice apărute în contextul infecției HIV, unele având potențial de a conduce la pierderea vederii, au impact major asupra calității vieții pacienților, astfel încât diagnosticarea precoce și instituirea tratamentului adecvat sunt esențiale.

Patologia oculară întâlnită în rândul pacienților cu infecție HIV poate fi clasificată în două categorii: prima este cea asociată infecției HIV și tratamentului TARV, care este specifică și cea de a doua este prezentă în rândul populației generale care îi afectează și cei cu infecție HIV, independent de prezența virusului. Având în vedere evoluția TARV în ultimele 2 decade și creșterea speranței de viață, patologia oftalmologică întâlnită tot mai frecvent este data și de înaintarea în vârstă (Pathai et al, 2013).

Afectarea oculară observată la persoanele care trăiesc cu infecție HIV poate apărea prin mai multe mecanisme: acțiunea directă fie, prin apariția infecțiilor oportuniste favorizate de imunosupresia secundară indusă de HIV, cât și prin inflamația cronică ce poate conduce la neoplazii sau toxicitatea indusă de TARV. Manifestările oculare care apar în contextul infecției HIV pot afecta oricare din structurile globului ocular sau ale anexelor.

Afectarea anexelor globului ocular poate implica :

- Tricomegalia
- Blefarita
- Herpes zoster oftalmic
- Molluscum contagiosum
- Sarcomul Kaposi (palpebral, conjunctival)
- Afectarea glandelor lacrimale și căilor lacrimale (dacrioadenita, infiltrare limfocitară).
- Musculatura extraoculară (anomalii funcționale, pareze de nervi cranieni) (Dian, Ganiem and Ekawardhani, 2023; Almagro et al. 2003; Feroze and Wang, 2022; Nguyen, 2020; Venkateswaran, 2021; Pineles, 2012; Achdiat et al., 2023).

Afectarea segmentului anterior al globului ocular:

- Microvasculopatia conjunctivală
- Neoplaziile de suprafață oculară
- Keratoconjunctivita sicca,
- Keratita infectioasă, frecvent implicat virusul Herpes Simplex (HSV)

- Uveita anterioară (determinată de infecțiile oportuniste sau după inițierea TARV) (Feroze and Wang, 2023; Yang et al. 2023; Biswas and Sudharshan, 2008).

Afectarea segmentului anterior al globului ocular:

- Retinopatie HIV ;
- Retinita determinate de: cytomegalovirus (CMV), HSV, virus varicelo zosterian (VVZ), *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans* (Feroze & Wang, 2022; Koundanya and Tripathy, 2024; Freeman et al., 2008; Kalogeropoulos, 2022;).

Afectarea neuro-oftalmologică

- Edem papilar
- Papilită
- Nevrita optică
- Paralizii ale nervilor cranieni, (Feroze & Wang, 2022).

Afectarea orbitară

- Celulita orbitară
- Limfom orbitar
- Pseudotumori orbitare

Abordarea terapeutică a patologiei oculare depinde de tipul de afectare oculară prezentă (Govender et al., 2011)

Sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS) poate apărea în primele câteva luni de la inițierea TARV și este mai probabil să se manifeste în cazul pacienților cu valoare scăzută a CD4 la momentul inițierii TARV. Reconstituirea rapidă a imunității poate conduce la inflamație exacerbată în cazul afectării oculare preexistente sau la agravarea afecțiunilor oculare subclinice (Sereti, 2020).

Managementul patologiei oculare la pacienții infectați cu HIV este interdisciplinar, predictibilitatea tratamentului fiind obținută prin optimizarea colaborării și comunicării membrilor echipei interprofesionale care vor trebui să se asigure că manifestările oculare asociate infecției HIV sunt diagnosticate precoce și se depun toate eforturile pentru ameliorarea sau stoparea evoluției acestora.

PARTE PERSOANALĂ

Capitol 3. Evaluarea caracteristicilor clinice, biologice și viro- imunologice ale pacienților cu infecție HIV și manifestări oftalmologice: în lotul general de pacienți infectați, la nivel de cohortă versus pacienți infectați pe alte căi de transmitere

3.1 OBIECTIVELE STUDIULUI

Obiectivele studiului au fost următoarele:

- Evaluarea caracteristicilor clinice și paraclinice ale tuturor pacienților incluși în studiu la nivelul lotului general;
- Evaluarea comparativă a unor caracteristici ale pacienților infectați cu HIV din cohortă versus alte căi de transmitere (cale sexuală /utilizare de droguri intravenoase (IVDU)).

3.2 MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul retrospectiv a inclus 62 pacienți (dintr-un total de 1190 pacienți examinați), cu vârste peste 18 ani, diagnosticați cu HIV/SIDA care au prezentat diferite patologii oculare. Pacienții au fost selectați din două centre, București (24 din 915 pacienți evaluați) respectiv Iași (38 din 275 pacienți evaluați), iar perioada studiată a fost între 1 ianuarie 2019 - 1 decembrie 2023.

Diagnosticul infecției HIV a fost stabilit prin două teste imunoenzimaticice (ELISA), confirmate prin testul Western blot (WB).

”Cohorta” este definită ca grupul de pacienți adulți cu infecție HIV dobândită în copilărie, în anii 1985 -2000, pe cale parentrală.

Lotul de pacienți HIV cu infectare prin ”alte căi de transmitere” cuprinde pacienți infectați la vârsta adultă, pe cale sexuală și administrare intravenoasă de droguri.

Informațiile demografice (vârsta și sexului), antecedentele personale patologice, caracteristicile clinic și viro-imunologice, potențiale infecții oportuniste, stadiul bolii, istoricul tratamentului antiretroviral și evoluția pacienților cu infecție HIV/SIDA au fost incluse în baza de date. Stadializarea infecției HIV s-a realizat conform Centrului pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC): când nivelul de limfocite T CD4+ este peste 500 celule/mm³; stadiul 2, când acesta este între 200 - 499 celule/mm³; și stadiul 3, când acesta este sub 200 celule/mm³. Infecția cu HIV este reprezentată de stadiile 1 și 2, în timp ce SIDA

este reprezentată de stadiul 3. Viremia HIV a fost utilizată tehnică RT-PCR pentru HIV-1, încărcătura virală a fost mai mare de 40 copii/mL, a fost considerată detectabilă.

Evaluarea clinico-biologică și viro-imunologică: "inițial" a fost definit momentul diagnosticării infecției HIV, "în evoluție" a fost definită evaluarea corespunzătoare înrolării în studiu, iar "curent" a fost ultima evaluare documentată în 2023.

Au fost analizate următoarele date privind caracteristicile pacienților cu infecție HIV – din lotul total și din lotul provenit din cohorta: grupa de vârstă, sex, durată infecție HIV, valori CD4 și viremie HIV (VL HIV), co-infecțiile.

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul Software-ului Statistic pentru Excel (XLSTAT) versiunea 2019, a fost utilizat testul Pearson și au fost calculați coeficienții de corelație Kendall's Tau.

3.3 REZULTATE

Distribuția pe sexe nu arată diferențe semnificative ($p=0.07$), ponderea de bărbați este mai mare în lotul general de pacienți infectați HIV (59,7% versus 40,3%), aspect ce se menține și în sublotul prin transmitere sexuală (71% versus 29%), comparativ cu lotul din cohorta unde predomină sexul feminin (51,6%/48,4%). ($p=0.07$)

La nivelul lotului general, există diferențe semnificative în ceea ce privește ponderea pacienților din grupa de vârstă 30-39 ani și celelalte grupe de vârstă ($p<0,001^*$), în distribuția pe grupe de vârstă între cohorta și lotul de transmitere sexuală, cu o predominanță a persoanelor între 30-39 ani în cohorta (87,1%) și o distribuție mai echilibrată în lotul de transmitere sexuală.

Pacienții proveniți din cohorta au o durată mai lungă a infecției HIV comparativ cu lotul de pacienți infectați HIV prin transmitere sexuală/IVDU.

În ceea ce privește distribuția vârstei în funcție de calea posibilă de transmitere a infecției HIV arată diferențe semnificative între loturi. În cohorta, vârsta medie este de 34.06 ani, iar pentru lotul de pacienți infectați HIV pe cale sexuală, vârsta medie este mai mare, de 40.21 ani.

Comparând valorile medii ale distribuției duratei infecției HIV pentru pacienții din loturile investigate, în raport cu calea de transmitere, în cohorta, media duratei infecției HIV este de 23.71 ani, iar pentru lotul de pacienți infectați HIV pe cale sexuală, media duratei infecției HIV este semnificativ statistic mai mică, de 9.10 ani, iar pentru calea de transmitere prin droguri intravenoase, este prezentat un singur caz, cu o durată a infecției de 24 ani.

În ansamblu, media duratei infecției pentru toate loturile este de 16.58 ani. În ceea ce privește durata infecției HIV, lotul pacienților proveniți din cohortă are o durată mai mare a infecției HIV comparativ cu lotul de pacienți infectați HIV prin transmitere sexuală/IVDU

În lotul general de pacienți, la evaluarea inițială 46.8% dintre pacienți au avut valori ale limfocitelor CD4 sub 200 celule/mm³, în lotul pacienților proveniți din cohortă 45.2% dintre pacienți au avut valori CD4 inițiale sub 200 celule/mm³, în lotul de pacienți cu infecție HIV prin transmitere sexuală, 48.4% dintre pacienți, iar în lotul de pacienți cu transmitere necunoscută și IVUD, toți au avut valori CD4 inițiale sub 200 celule/mm³.

Distribuția valorilor CD4 în evoluție după inițierea TARV în lotul general 51.6% au avut valori peste 500 celule/mm³, în lotul pacienților proveniți din cohortă 64.5% au avut valori peste 500 celule/mm³ și în lotul de pacienți infectați HIV prin transmitere sexuală 38.7% au avut valori peste 500 celule/mm³.

Distribuția valorilor CD4 actuale în lotul general arată că 43.5% dintre pacienți au valori sub 200 celule/mm³, 37,1% au valori între 200-500 celule/mm³, în lotul de pacienți infectați HIV prin transmitere sexuală/IVDU 54.9% dintre pacienți au valori CD4 sub 200 celule/mm³, iar în lotul pacienților proveniți din cohortă 32,2% au valori CD < 200 celule/mm³.

Distribuția valorilor inițiale ale încărcăturii virale arată că 72.6% dintre pacienți au avut valori sub 1.000.000 copii/mL, iar 27.4% au avut valori între 1.000.000-10.000.000 copii/mL. (Chi² = 0.809, p = 0.847), nu s-au înregistrat diferențe semnificativ statistice între pacienții cu viremie < 1.000.000 copii/mL și cei cu viremie >10.000.000 copii/mL.

În ceea ce privește valorile viremiei HIV la evaluarea inițială, în lotul pacienților proveniți din cohortă, 77.4% dintre pacienți au avut valori inițiale ale încărcăturii virale sub 1.000.000 copii/mL, în lotul de pacienți infectați HIV prin transmitere sexuală/IVDU, 67.7% dintre pacienți au avut valori sub 1.000.000 copii/mL.

Distribuția valorilor în evoluție ale încărcăturii virale după inițierea TARV arată că 87.1% dintre pacienți din lotul general (au avut valori sub 1.000.000 copii/L (Chi² = 0.897, p = 0.639). Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între pacienții cu viremii sub 1.000.000 copii/mL și cei cu viremii peste 1.000.000 copii/mL.

La pacienții proveniți din cohortă, 83.9% dintre pacienți au avut valori de încărcătură virală sub 1.000.000 copii/mL, iar în lotul de pacienți infectați HIV prin transmitere sexuală, 90.3% dintre pacienți au avut valori sub 1.000.000 copii/mL.

Distribuția valorilor curente ale viremiei arată că 80,6.% dintre pacienți au avut valori sub 1.000.000 copii/mL (Chi² = 0.194, p = 0.907), în cazul pacienților aparținând cohorței,

87.1% dintre pacienți au valori ale încărcăturii virale sub 1.000.000 copii/mL, iar în lotul de pacienți infectați cu HIV prin transmitere sexuală/IVDU, 74.2% dintre pacienți au valori sub 1.000.000 copii/mL.

Media valorilor CD4 inițiale este mai mare la pacienții proveniți din cohortă (350.84) comparativ cu lotul de transmitere sexuală/IVDU (259.65), dar diferența nu este semnificativă statistic ($p = 0.134$). Valorile CD4 inițiale arată o variație considerabilă în ambele loturi, cu deviații standard mari. Media valorilor CD4 în evoluție sub TARV a crescut în ambele loturi, fiind mai mare la pacienții provenind din cohortă (444.61) comparativ cu lotul de transmitere sexuală/IVUD (382.66), diferența nefiind semnificativă statistic ($p = 0.290$).

Mediana valorilor CD4 în evoluție este de asemenea mai mare la pacienții proveniți din cohortă. Mediana valorilor CD4 curente este semnificativ mai mare la pacienții din cohortă (368.29) comparativ cu lotul de transmitere sexuală/IVDU (209.97), diferența fiind semnificativă statistic ($p = 0.038$). Aceasta indică o îmbunătățire mai consistentă a valorilor CD4 la pacienții din cohortă în comparație cu lotul de pacienți infectați HIV prin transmitere sexuală/IVDU. Atât în la evaluarea în evoluție cât și la evaluarea curentă, pacienții proveniti din cohortă au tendința de a avea valori CD4 mai mari decât lotul de transmitere sexuală/consum iv droguri.

Media valorilor inițiale ale încărcăturii virale este mai mică la pacienții proveniți din cohortă (1,008,334.71 copii/mL) comparativ cu lotul cu transmitere sexuală (1,950,979.58 copii/mL). Deviațiile standard sunt mari în ambele loturi, reflectând o variabilitate considerabilă. Medianele indică o valoare mai mare la pacienții proveniți din cohortă (522,000 cooii/mL) decât în lotul cu transmitere sexuală (288,000 copii/mL).

Media valorilor în evoluție a încărcăturii virale sub TARV a scăzut semnificativ în ambele loturi, fiind mai mare la pacienții proveniți din cohortă (347,983.77 copii/mL) comparativ cu lotul cu transmitere sexuală (222,735.67 copii/mL).

Mediana este egală în ambele loturi (40.00 copii/mL), indicând că tratamentul antiretroviral a redus încărcătura virală la niveluri foarte scăzute. Deviațiile standard au scăzut, reflectând o reducere a variabilității între pacienți.

Valoarea medie a încărcăturii virale la evaluarea curentă este mai mare la pacienții proveniți din cohortă (499,466.47 copii/mL) comparativ cu lotul cu transmitere sexuală (380,862.94 copii/mL).

Mediana este mai mică la pacienții proveniti din cohortă (29,100 copii/mL) comparativ cu lotul cu transmitere sexuală (62,500 copii/mL), indicând o distribuție diferită a valorilor

în cele două loturi. Deviațiile standard rămân mari, indicând variabilitatea răspunsului la tratament.

În cadrul studiului au fost evaluate și eventualele corelații între coinfecții și riscul de afectare oculară la pacienții cu infecție HIV. La nivelul lotului general, rata de coinfecție cu VHB este de 16.1%, ceea ce indică o medie între valorile ridicate ale pacienților proveniți din cohortă și cele scăzute din lotul cu transmitere sexuală/drog intravenos. La pacienții proveniți din cohortă, rata de coinfecție cu VHB este semnificativ mai mare (29.0%) comparativ cu lotul de transmitere sexuală/IVDU (3.2%).

Rata de coinfecție cu VHC este mai mare în lotul cu transmitere sexuală/drog intravenos (6.5%) comparativ cu cei proveniți din cohortă (3.2%). La nivel lotului general, rata de coinfecție este de 4.8%, indicând influența valorilor mai ridicate din lotul cu transmitere sexuală/drog intravenos.

Rata de coinfecție cu *Toxoplasma gondii* este similară în ambele loturi (3.2%). Rata de coinfecție cu CMV este considerabil mai mare în lotul de transmitere sexuală/drog intravenos (51,6.9%) comparativ cu cei proveniți din cohortă (41,9%). La nivelul lotului general, rata de coinfecție CMV este de 46.8%, indicând o medie între valorile mai ridicate din lotul de transmitere sexuală/drog intravenos și cele din cohorta pediatrică

3.4 DISCUȚII

În lotul general studiat am putut identifica procente asemănătoare cu cele raportate la nivel național respectiv 40,3% femei și 59,7% bărbați, observându-se predominanța sexului masculin, ce se menține inclusiv în lotul de pacienți evaluat (Cobaschi et al., 2024a).

În ceea ce privește lotul cohortă comparat cu lotul cu alte căi de transmitere se poate observa un echilibru în procentele referitoare la distribuția pe sexe pentru cei din cohortă și o predominanță a sexului masculin între cei care au dobândit HIV prin alte căi de transmitere, care se pliază pe raportările din România. Lotul cu pacienți proveniți din cohortă este un grup pentru care contractarea infecției HIV a avut loc în copilărie, în anii '90 pe cale parenterală, și care nu se suprapunea la momentul respectiv pe trendurile de transmitere raporte global. Actualmente din punct de vedere al căii de transmitere se observă o uniformizare a raportărilor în România cu cele la nivel european și global.

În ceea ce privește durata infecției HIV, este de așteptat ca lotul pacienților proveniți din cohortă să prezinte o durată mai mare a infecției HIV întrucât sunt considerați

supraviețuitori de lungă durată, acești pacienți având acces la medicație TARV încă din anii '90.

Încadrarea în stadiu de gravitate a infecției HIV, cât și monitorizarea ulterioară, s-a realizat în funcție de valoarea CD4 și încarcatura virală. La nivelul lotului general ponderea cea mai mare a fost a celor cu valori CD4 mai mici de 200 celule/mm³. În evoluție, pacienții aparținând cohortei au avut la momentul înrolării în studiu un procent considerabil mai mare a celor cu valori >500 celule CD4/mm³. Având în vedere statusul curent se poate observa creșterea procentului de pacienți cu valoare CD<200 celule/mm³ în lotul general, ceea ce ar putea fi un indicator al fatigabilității terapeutice.

Între co-infecțiile decelate la momentul diagnostic sau în evoluție la reevaluările periodice, remarcăm că cele mai comune sunt infecțiile cu VHB, VHC, *Toxoplasma gondii* și CMV.

Prevalența infecției cu CMV și a afectării oculare asociate este raportată la 30% în alte studii în cazul pacienților cu infecție HIV și valoarea CD4<50 celule/mm³ la nivel global (Tang, 2020). În ceea ce privește infecția cu VHB, la nivel global, 8-10% din persoanele care trăiesc cu HIV prezintă coinfectie, prezentând aceleași căi de transmitere cu HIV (Corcorran and Kim, 2023). Prevalența toxoplasmozei în Europa este ridicată (50%) însă prezintă o mare variabilitate geografică și populațională.

3.5 CONCLUZII

- Parametrii demografici observate în lotul general, dar și în subploturile studiate în funcție de calea de transmitere nu prezintă diferențe semnificative față de datele raportate de la nivel național, european și mondial.
- Se poate constata creșterea speranței de viață a pacienților HIV pozitiv din lotul aparținând cohortei, aceștia ajungând în prezent la decada 3 sau 4 de vârstă.
- Apariția oboselii terapeutice pentru unii pacienți și variabilitatea aderenței la tratament sugerată de oscilațiile valorilor CD și VL HIV pe parcursul monitorizării studiului, dovedesc necesitatea unei strategii complexe multidisciplinare pentru urmărirea dinamicii infecției HIV pe teritoriul României, din care să nu lipsească punctul de vedere al oftalmologului.

Capitol 4. Particularitățile manifestărilor oftalmologice la pacienții cu infecție HIV din România

4.1. OBIECTIVELE STUDIULUI

- Evaluarea frecvenței afectării oculare la pacienții cu infecție HIV din România;
- Identificarea particularităților oftalmologice la pacienții proveniți din cohortă comparativ cu lotul pacienților cu alte căi de transmitere;
- Identificarea unor corelații privind afectarea oculară și schemele de tratament
- Analizarea comparativă a două regiuni geografice din România, zona de nord-est și sud, pentru a identifica potențiale diferențe regionale;
- Cazuri evidențiabile din practica curentă.

4.2. MATERIAL SI METODA

Studiul retrospectiv a cuprins 62 de pacienți din două centre, București și Iași. Au fost incluși în studiu pacienții cu vârsta peste 18 ani, diagnosticați cu patologie oftalmologică și cu infecție HIV: prin două teste imunoenzimaticice (ELISA), confirmate de testul Western blot (WB). Studiul a acoperit perioada 1 ianuarie 2019 până la 31 decembrie 2023.

Lotul de studiu pentru regiunea nord-est a inclus 38 de pacienți (din 275 pacienți examinați), iar lotul de studiu din zona de sud a inclus 24 pacienți (din 915 pacienți evaluați oftalmologic), dintr-un total de 1190 pacienți examinați.

„Cohorta” definește grupul de pacienți adulți cu infecție HIV dobândită în copilărie pe cale parenterală.

Lotul prin „alte căi de transmitere” include pacienți care au contractat HIV pe cale sexuală sau administrare de droguri intravenoase.

Lotul de pacienți din regiunea de nord-est a României include pacienții diagnosticați și monitorizați în RCSPI Iași, iar pacienții din sudul României sunt cei în evidența INBIMB București.

Laboratorul de biologie moleculară a măsurat valoarea CD4 și VL HIV prin RT-PCR HIV, când a fost mai mare de 40 copii/mL, a fost considerată detectabilă. Stadiul infecției cu HIV a fost determinat folosind valoarea limfocitelor CD4 conform Centrului pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC).

Au fost analizate următoarele date privind caracteristicile pacienților HIV – generale și la nivelul cohorței: grupe de vârstă, sex, durată HIV, valori CD4, viremia HIV (VL), valori TGP, TGO, colesterol, HDL, LDL, trigliceride, creatinina, tratament urmat inițial și în evoluție, număr scheme de tratament, infecții oportuniste și diagnostice oftalmologice asociate. Periodic, starea clinică și biologică a fiecărei persoane care trăiește cu HIV și a fost înrolată în studiu, a fost evaluată pentru disfuncție metabolică sau afectare hepatică, fiind considerate prezente sau absente în analiza statistică.

Evaluarea oftalmologică a inclus determinarea acuității vizuale corectate, examinarea biomicroscopică a polului anterior (Zeiss), examinarea fundului de ochi cu lentilă Volk 78 dioptrii, determinarea tensiunii intraoculare ajustate la grosimea corneană (Topcon), test Schirmer (benzi), în studiu au fost introduse doar diagnostice oftalmologice de certitudine.

Au fost utilizate: testul Pearson în programul XLSTAT versiunea 2019, coeficienții de corelație Kendall's Tau, testele Mann-Whitney au fost utilizate pentru analiza datelor neparametrice.

Prin intermediul analizei statistice au fost determinate corelații între manifestarea oculară, vârstă, calea de transmitere, vechimea HIV, numărul de scheme de tratament, modificările metabolice, respectiv gradul de corelare a afectării oculare cu agravarea sa.

4.3. REZULTATE

4.3.1. Evaluarea afectării oculare a pacienților în lotul general, la nivelul cohorței versus alte căi de transmitere a infecției HIV

Corelarea afectării oculare cu calea de transmitere

Cele mai frecvente patologii au fost retinita CMV pentru 46.8% din cazuri și retinopatia HIV pentru 29.0% din cazuri. Distribuția în funcție de cale de transmitere arată că retinita CMV este cea mai prevalentă în toate categoriile, iar retinopatia HIV este prezentă în mod similar atât în cazul pacienților proveniți din cohortă, cât și în cazul transmiterii sexuale. Alte patologii oftalmologice mai puțin frecvente au inclus keratoconjunctivita sicca pentru 19.4%, toxoplasmoza oculară 3.2% și uveita tuberculoasă 1.6%.

Ponderile pentru retinita CMV și retinopatia HIV sunt similare între loturile pacienților aparținând cohortri și lotul pacienților alte căi de transmitere. De asemenea, keratoconjunctivita sicca este mai frecventă în cazul pacienților proveniți din cohortă (22.6%) comparativ cu alte căi de transmitere (16.1%). Toxoplasmoza oculară și uveita

tuberculoasă au fost diagnosticate în procente similare și scăzute în ambele grupuri (3.2% și respectiv 1.6%). Analiza Chi-pătrat pentru ambele tabele arată că nu există o diferență semnificativă statistic între calea de transmitere și tipul de patologie oftalmologică.

Corelarea afectării oculare cu grupa de vârstă

Retinita CMV este cea mai frecventă patologie oftalmologică, fiind predominantă în grupa de vârstă 30-39 de ani (48.6%). Retinopatia HIV prezintă prevalență crescută la pacienții de 50 de ani și peste (55.6%), keratoconjunctivita sicca este mai comună în grupele de vârstă 40-49 și ≥ 50 de ani (33.3% fiecare). Toxoplasmoza oculară și uveita tuberculoasă sunt mai rare, cu 3.2% și respectiv 1.6% din cazuri, fiind prezente doar în grupa de vârstă 30-39 de ani. În ceea ce privește pacienții aparținând coortei, retinita CMV este prezentă la pacienții cu vârsta de 30-39 de ani (44.4%). Retinopatia HIV și keratoconjunctivita sicca au ambele distribuție similară în diferite grupe de vârstă. În privința pacienților din lotul cu alte căi de transmitere, retinita CMV este cea mai frecventă patologie, având prevalență ridicată în grupele de vârstă <30 , 30-39 și 40-49 de ani. Retinopatia HIV apare mai frecvent la pacienții de 50 de ani și peste (55.6%). Keratoconjunctivita sicca prezintă prevalență mai mare în grupa de vârstă ≥ 50 de ani (33.3%). Toxoplasmoza oculară este rară, întâlnită în doar 3.2% din cazuri. Analiza Chi-pătrat arată că nu există o corelație semnificativă statistic între diagnosticul oftalmologic și grupa de vârstă în lotul general ($\text{Chi}^2 = 5.404$, $p = 0.943$), în lotul pacienților proveniți din cohortă ($\text{Chi}^2 = 3.622$, $p = 0.889$) sau în grupul de pacienți infectați HIV prin alte căi de transmitere a infecției HIV ($\text{Chi}^2 = 13.406$, $p = 0.145$).

Corelarea afectării oculare cu durata infecției HIV

Retinita CMV este cea mai frecventă la pacienții cu durată HIV de 1-4 ani și 5-9 ani (66.7% fiecare), dar frecvența scade semnificativ la cei cu o durată de ≥ 25 ani (15.4%). Retinopatia HIV este mai frecventă la pacienții cu durată HIV ≥ 25 ani (38.5%) și 20-24 ani (36.8%). Keratoconjunctivita sicca are prevalența mai mare la pacienții cu durată HIV de 10-19 ani (44.4%) și ≥ 25 ani (30.8%). Toxoplasmoza oculară este prezentă în 3.2% din cazuri, în timp ce uveita tuberculoasă este extrem de rară, întâlnită în doar 1.6% din cazuri. Analizând pacienții care provin din cohortă, retinita CMV este mai comună la pacienții cu durată a infecției HIV de 20-24 ani (60.0%). Retinopatia HIV și keratoconjunctivita sicca au distribuție similară între diferitele grupe de durată a infecției HIV.

Considerând prevalența patologiei oftalmologice în funcție de durata infecției HIV la pacienții cu cale de transmitere sexuală sau prin consum de droguri intravenoase. Retinita CMV este cea mai des întâlnită la pacienții cu durată a infecției HIV de 1-4 ani și 5-9 ani (66.7% fiecare). Retinopatia HIV este deosebit de frecventă la pacienții cu durată HIV de 20-24 ani (75.0%).

Analiza Chi-pătrat arată că nu există o corelație semnificativă statistic între diagnosticul oftalmologic și durata infecției HIV în lotul global ($\text{Chi}^2 = 23.165$, $p = 0.109$) și lotul pacienților proveniți din cohortă ($\text{Chi}^2 = 11.185$, $p = 0.191$). Totuși, în grupul cu cale de transmitere sexuală/consum de droguri intravenoase, corelația este semnificativă ($\text{Chi}^2 = 41.241$, $p < 0.001$), sugerând o posibilă influență a vechimii HIV asupra prevalenței anumitor patologii oftalmologice.

Corelarea afectării oculare cu numărul de scheme de tratament

Pacienții cu mai puțin de două scheme de tratament și cei cu 2-5 scheme de tratament au avut o prevalență similară a retinitei CMV (55.6% și 55.2%, respectiv). Cu toate acestea, prevalența scade semnificativ la pacienții cu mai mult de cinci scheme de tratament (20.0%). Retinopatia HIV a fost prezentă în 29.0% din cazuri, cu o ușoară creștere a prevalenței la pacienții cu mai mult de cinci scheme de tratament (33.3%). Keratoconjunctivita sicca a avut prevalență mai mare la pacienții cu mai mult de cinci scheme de tratament (26.7%). Toxoplasmoza oculară și uveita tuberculoasă au fost mai rare, întâlnite în 3.2% și 1.6% din cazuri.

În ceea ce privește pacienții proveniți din cohortă, prevalența retinitei CMV este mai mare la pacienții cu 2-5 scheme de tratament (60.0%), comparativ cu cei cu mai puțin de două scheme (33.3%) și mai mult de cinci scheme (23.1%). Retinopatia HIV și keratoconjunctivita sicca sunt ambele prezente având distribuție relativ constantă în funcție de numărul de scheme de tratament. Toxoplasmoza oculară și uveita tuberculoasă prezintă distribuție uniformă în toate categoriile de scheme de tratament.

Pentru pacienții cu infecție HIV cu altă cale de transmitere sexuală sau prin consum de droguri intravenoase, prevalența retinitei CMV scade de la 60.0% la pacienții cu mai puțin de două scheme de tratament la 50.0% la cei cu 2-5 scheme de tratament și nu este prezentă la pacienții cu mai mult de cinci scheme. Retinopatia HIV prezintă prevalență constantă în funcție de numărul de scheme de tratament. Analiza Chi-pătrat arată că nu există o corelație semnificativă statistic între tipul de patologie oftalmologică și numărul de scheme de tratament în lotul general ($\text{Chi}^2 = 13.108$, $p = 0.108$), pentru pacienții proveniți din cohortă

(Chi2 = 6.261, p = 0.618), iar în lotul de pacienți cu infecție HIV cu cale de transmitere sexuală/IVDU, corelația este semnificativă (Chi2 = 16.716, p = 0.010), indicând că numărul de scheme de tratament poate influența prevalența anumitor patologii oftalmologice în acest grup.

Corelarea afectării oculare cu modificările metabolice

În ceea ce privește corelația între diagnosticul oftalmologic al pacienților cu infecție HIV și prezența modificărilor metabolice, 55.6% din pacienții cu retinită CMV au prezentat modificări metabolice și la 33.3% din pacienții cu retinopatie HIV s-au observat modificări metabolice.

Luând în considerare tipurile de modificări metabolice în lotul general, retinita CMV este asociată în principal cu disfuncția hepatică (75.0%) și modificările metabolismului lipidic (33.3%). Retinopatia HIV este legată în principal de modificările metabolismului lipidic (44.4%). Keratoconjunctivita sicca apare mai rar și este asociată în special cu modificările metabolismului lipidic (22.2%).

În ceea ce privește pacienții proveniți din cohortă, retinita CMV prezintă prevalență mai mare a modificărilor metabolice (62.5%), iar pacienții cu retinopatie HIV, majoritatea sunt fără modificări metabolice (34.8%).

Analiza mai detaliată a modificărilor metabolice în lotul pacienților proveniți din cohortă, a sugerat că retinita CMV este asociată predominant cu disfuncția hepatică (100.0%). Keratoconjunctivita sicca și retinopatia HIV sunt legate de modificările metabolismului lipidic (50.0% și 25.0%).

Pentru pacienții cu transmitere sexuală/IVDU corelarea între patologii oftalmologice și modificările metabolice, au reliefat că modificările metabolice sunt prezente la jumătate din pacienții cu retinita CMV. Pacienții cu retinopatie HIV au prezentat frecvență mai mare a modificărilor metabolice, fiind prezente la 50.0% din cazuri. Keratoconjunctivita sicca este prezentă exclusiv la pacienții fără modificări metabolice. Analiza Chi-pătrat indică faptul că nu există o corelație semnificativă statistic între prezența sau absența modificărilor metabolice și tipul de patologie oftalmologică în lotul general (Chi2 = 2.698, p = 0.610), pentru pacienții proveniți din cohortă (Chi2 = 2.826, p = 0.587), cât și în lotul cu cale de transmitere sexuală/IVDU corelația este de asemenea nesemnificativă (Chi2 = 5.100, p = 0.165). Totuși, analiza detaliată a tipurilor de modificări metabolice sugerează că anumite patologii oftalmologice, cum ar fi retinita CMV și retinopatia HIV, pot fi mai frecvent asociate cu disfuncții hepatice și modificări ale metabolismului lipidic. Aceste rezultate

subliniază importanța unei evaluări metabolice detaliate la pacienții cu HIV pentru a identifica și gestiona eventualele complicații oftalmologice asociate.

Rezultate privind asocierea dintre protocoalele de tratament și diagnosticul oftalmologic la pacienții infectați HIV

În ceea ce privește pacienții diagnosticați cu retinită CMV, cele mai frecvente combinații TARV administrate ca tratament initial au fost INNRT + INRT (31.0%), urmate de INI + INRT și IP + INRT (24.1%). "One single tablet" (OST) a fost utilizat pentru 10.3% dintre pacienți. În ceea ce privește pacienții diagnosticați cu retinopatie HIV, cel mai frecvent tratament administrat inițial au fost INNRT + INRT și IP + INRT (27.8%), urmate de INI + INRT (16.7%). În ceea ce privește pacienții diagnosticați cu keratoconjunctivită sicca, combinația INNRT + INRT a avut cea mai frecventă administrare initial (50.0%), urmată de INNRT + 2INRT și IP + INRT (16.7%). Testul Pearson Chi-pătrat ($\chi^2 = 20.774$, $p = 0.652$) indică faptul că nu există o asociere semnificativă statistic între combinațiile TARV administrate ca tratament initial și diagnosticele oftalmologice.

Pentru pacienții diagnosticați cu retinită CMV, cele mai frecvente combinații TARV au fost OST (44.8%), urmate de IP + INRT (27.6%) și INI + INRT (20.7%). Pentru pacienții diagnosticați cu retinopatie HIV, cele mai frecvente combinații TARV au fost INI + INRT (33.3%), urmate de IP + INRT și OST (27.8%). Pentru pacienții diagnosticați cu keratoconjunctivită sicca, cele mai frecvente combinații TARV au fost INNRT + INRT (41.7%), urmate de INI + INRT, IP + INRT și OST (16.7%). Testul Pearson Chi-pătrat ($\chi^2 = 35.440$, $p = 0.309$) sugerează că nu există o asociere semnificativă statistic între familiile de scheme de tratament ARV și diagnosticele oftalmologice.

4.3.2. Evaluarea particularităților oculare ale pacienților în funcție de regiunile nord-est și sud ale României

În regiunea de nord-est a României, bărbații au fost cei care au experimentat cel mai frecvent aceste manifestări (65,7%) comparativ cu regiunea de sud, unde repartiția pe sexe a cazurilor a fost echilibrată (Cobaschi et al., 2023).

În regiunea de nord-est a României, majoritatea cazurilor au implicat adulți tineri cu vârste cuprinse între 30 și 39 de ani (65,8%), urmate de grupele de vârstă de 20-29 și de 40-49 de ani cu 4 pacienți (10,53%), 50-59 de ani - 2 pacienți (5,26%), peste 60 de ani - 2 pacienți (5,26%), 0-19 ani - 1 pacient (2,63%).

În regiunea de sud, București, majoritatea cazurilor au implicat adulți tineri cu vârste cuprinse între 30 și 39 de ani, 12 pacienți (50%), urmate de grupa de vârstă de 20-29 de ani cu 5 pacienți (20,83%), 50-59 de ani - 3 pacienți (12,5%) și grupele 40-49 și peste 60 de ani câte 2 pacienți (8,33%) .

În regiunea de nord-est a României, calea cea mai comună de transmitere a infecției HIV a fost parenterală, cu un total de 24 de cazuri (63,2%) proveniți din cohort, iar în regiunea sud a României, calea cea mai frecventă cale de transmitere a infecției HIV a fost cea sexuală, pentru 16 pacienți (67%).

În ceea ce privește comparația între prevalența diagnosticului oftalmologic între lotul nord-est și regiunea sud, prevalența retinitei CMV este similară în ambele centre, cu 47.4% în nord-est și 45.8% în sud. Aceasta indică o distribuție uniformă a acestui diagnostic între cele două grupuri. In cazul retinopatiei HIV, lotul din sudul țării are o prevalență mai mare a retinopatiei HIV (33.3%) comparativ cu regiunea nord-est (26.3%), sugerând o diferență (care nu este semnificativă statistic) în prevalența acestui diagnostic între cele două localități. În ceea ce privește keratoconjunctivita sicca, prevalența acesteia este mai mare în sud (20.8%) comparativ cu nord-est(18.4%) (Cobaschi et al., 2023).

În regiunea nord-est, coinjecțiile cu VHB au fost cele mai frecvente (21,05% dintre pacienții cu coinjecții), iar in sud coinjecțiile cu CMV au fost cele mai frecvente (61,5% dintre pacienții cu coinjecții).

4.3.3 Cazuri clinice evidențiabile din practica curentă

Primul caz prezentat este cel al unui pacient în vârsta de 34 de an, aparținând grupului cohortă, care în lipsa aderenței la TARV a dezvoltat complicații sistemice infecțioase și neurologice care au condus șa endoftalmita exogena cu *Pseudomonas aeruginosa* multirezistent.

Al doilea caz este al unui pacient cu infecție HIV nou diagnosticat si care a prezentat ls momentul diagnosticului afectare neuroretiniana cu CMV și care a condus la compromiterea totală a acuității vizuale.

Ultimul caz prezentat este cel al unui pacient care a manifestat concomitent infecție HIV, sifilis cât si doua episoade de herpes zoster, dintre care unul cu implicarea ramului oftalmic al nervului trigemen, determinând apariția afectării corneene la un ochi și inflamație oculară la ochiul congener (Cobaschi et al., 2024b).

4.4. DISCUȚII

Afectarea oftalmologică reprezintă una dintre complicațiile asociate infecției HIV și poate fi subestimată.

În urma analizei loturilor studiate, lotul general care a inclus toți pacienți înrolați, ulterior lotul cohortă, lotul cu pacienți infectați prin alte căi de transmitere și loturile pe centre HIV din România, s-a identificat frecvența tipurilor de afectare oftalmologică la pacienții cu infecție HIV.

Comparativ cu alte studii realizate privind frecvența afectării oftalmologice, se pot remarca similitudini referitoare la patologia oftalmologică cu prevalența cea mai mare în loturile analizate: keratoconjunctivita sicca, retinopatia HIV și retinita CMV având procentele cele mai mari.

În ceea ce privește afectarea oftalmologică în funcție de vârstă reprezintă o problemă complexă, vârsta joacă un rol important în modalitatea în care acestea se manifestă și evoluează.

Analizând distribuția patologiilor oftalmologice pe grupe de vârstă în lotul general retinita CMV este cea mai frecventă patologie oftalmologică, predominant în grupa de vârstă 30-39 de ani. Retinopatia HIV prezintă o prevalență crescută la pacienții de 50 de ani și peste (55.6%). Keratoconjunctivita sicca este mai comună în grupele de vârstă 40-49 și ≥ 50 de ani.

Valoarea CD4 este considerată factor de risc independent pentru patologia oculară la pacienții infectați HIV (Kim et al., 2015). Scăderea numărului de CD4 (numărul de CD4 < 200 celule/mm³) este un factor de risc și un predictor pentru patologia oculară (Bekele et al, 2013). În ceea ce privește valorile inițiale de încărcătură virală sunt similare între toate loturile.

Valorile inițiale ale încărcăturii virale au prezentat o distribuție similară, cu majoritatea pacienților având valori sub 1.000.000. În evoluție și la momentul curent, proporția pacienților cu valori de încărcătură virală sub 1.000.000 a crescut semnificativ în toate loturile, reflectând eficiența tratamentului.

În ceea ce privește co-infecțiile prezente în loturile investigate în prima parte, pacienții care provin din cohortă prezintă rate de coinfecție mai mari pentru VHB, dar similare pentru VHC.

În ceea ce privește asocierea dintre diagnosticul oftalmologic și modificările metabolice, nu am constatat existența unei corelații semnificative statistic între prezența sau

absența modificărilor metabolice și tipul de patologie oftalmologică în lotul general, la pacienții proveniți din cohortă sau în cazul celor cu alte căi de transmitere a infecției HIV.

CONCLUZII

- Identificarea afectării oculare la un procent cuprins între 40-50%, indiferent de forma clinică și calea de transmitere a infecției
- Vârsta înaintată, deși prin modificările inerente, reprezintă un posibil factor de risc pentru patologia oculară
- Statusul viro-imunologic este predictor important al evoluției fiind în strânsă legătură cu aderența la tratament.
- Utilizarea TARV din primele generații se corelează cu o prevalență crescută a interesărilor oculare.

Capitolul 5. Concluzii și contribuții personale

- Analiza realizată privind subloturile: cohorta și pacienții infectați pe alte căi (sexuală, drog intravenos) sau subloturile provenind din centre distincte, a conturat diferențele în modalitatea de abord medical, dar și particularități ale patologiei oftalmologice a acestora.
- Din datele noastre parametrii demografici ai lotului studiat nu prezintă diferențe semnificative față de datele raportate la nivel european și mondial.
- Raportat la durata de evoluție a infecției HIV aceasta este evident mai mare la pacienții proveniți din cohortă (medie 23,71 ani), cu valori între 18 și 31 de ani și mai mică la pacienții infectați pe alte căi, 5 ani cei cu transmitere prin administrare de drog intravenos, 10 ani pentru calea de transmitere sexuală.
- Statusul viro-imunologic a reprezentat un important element de urmărit de la momentul diagnosticului până în prezent. Dacă inițial valorile CD4 au fost sub 200 celule/mm³ pentru aproape jumătate din pacienți (46,8%) și 27,4% cu valori CD4 între 200-500 celule/mm³, ulterior evoluția este favorabilă, astfel că sub tratament 19,4% au sub 200 celule/mm³ și 29% între 200-500 celule/mm³, reliefând caracterul inițial de aderență la tratament, dar care ulterior se schimbă pe parcurs și influențează apariția afectării oculare.
- Prezența afectării oculare la un procent cuprins între 40-50% lotul general, indiferent de calea de transmitere, dovedește o dată în plus frecvența mare a afectării oftalmologice în rândul pacienților cu infecție HIV.
- Ca urmare a existenței fenomenului de "ageing", dar și a scăderii valorii CD4, prevalența afectării oculare prin modificări angiopatice, retinopatia HIV, este prezentă predominant în grupa de vârstă > 50 de ani.
- Prezența infecțiilor oportuniste (retinita CMV sau Toxoplasma gondii) este corelată cum era de așteptat cu momentul eșecului viro-imunologic.
- Din analiză se reliefează importanța statusului viro-imunologic, ca marker al stării de imunitate, care este determinantă în riscul de apariție a infecției oportuniste inclusiv la nivelul globului ocular.

- Studiul statistic ilustrat în tabele și figuri, este de natură să dovedească rolul important al afectării oculare la pacientul cu HIV și de aici necesitatea implicării medicului oftalmolog în managementul unui astfel de pacient.
- Indiferent dacă este vorba de modificări la nivelul globului ocular prin acțiunea directă a virusului sau prin infecțiile asociate – așa cum se poate constata prin cele 3 cazuri prezentate edificatoare în acest sens, apariția lor are un impact major și imediat asupra calității vieții pacientului (Cobaschi et al., 2024b).
- Consider că rezultatele obținute au reușit să contureze profilul oftalmologic al pacientului cu infecție HIV din România, facilitând înțelegerea incidenței patologiilor oculare asociate și importanța consultului oftalmologic inclusiv în evaluarea statusului imunologic și a aderenței la tratament. De asemenea predictibilitatea apariției manifestărilor oculare în funcție de parametri viro-imunologici, conduce la un management mai bun al pacienților cu HIV.
- Recomandarea de includere a consultului oftalmologic de screening în planul de investigare a pacientului cu infecție HIV, cu siguranță ar conduce la depistarea precoce a interesării oculare.
- Studiul statistic realizat a fost de natură să reliefeze importanța unor corelații cohorte versus alte căi de transmitere. Privind căile de transmitere putem considera că este o premieră, pacienții din cohortă reprezintă o particularitate pentru România (subcapitol 4.3.1). Acest grup social care alcătuiește cohorta reprezintă elementul de autenticitate a studiului, care marchează un exemplu de dinamica și evoluție temporală a infecției HIV/SIDA.
- Recomandarea de includere a consultului oftalmologic de screening în planul de investigare a pacientului cu infecție HIV, cu siguranță ar conduce la depistarea precoce a afectării oculare. În acest sens am elaborat un algoritm de management oftalmologic al pacientului cu infecție HIV/SIDA (subcapitol 4.6), cu scopul de a sintetiza etapele evaluării inițiale și monitorizării pe termen lung. În prezent, prognosticul favorabil al unui pacient cu HIV depinde de precocitatea diagnosticului, corectitudinea tratamentului, dar și de existența unei echipe și a bunei colaborări între specialitățile medicale congruente în managementul său.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Achdiat PA, Andiani S, Hindritiani R, et al. Molluscum Contagiosum in HIV Patient Treated with 20% Topical Glycolic Acid After Resistance with Topical Tretinoin. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:2749-2755. Published 2023 Sep 29. doi:10.2147/CCID.S423304
2. Almagro M, del Pozo J, García-Silva J, Martínez W, Castro A, Fonseca E. Eyelash length in HIV-infected patients. *AIDS*. 2003;17(11):1695-1696. doi:10.1097/00002030-200307250-00015
3. Bekele S, Gelaw Y, Tessema F. Ocular manifestation of HIV/AIDS and correlation with CD4+ cells count among adult HIV/AIDS patients in Jimma town, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Ophthalmol*. 2013;13:20. Published 2013 May 27. doi:10.1186/1471-2415-13-20
4. Biswas J, Sudharshan S. Anterior segment manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. *Indian J Ophthalmol*. 2008;56(5):363-375. doi:10.4103/0301-4738.42412
5. **Cobaschi M**, Dorobăț CM, Dorobăț VD, Loghin II, Macovei ML, Marinescu A, Aramă V. Ocular involvement in highly treatment-experienced patients with HIV. *Rom J Ophthalmol*. 2024a Apr-Jun;68(2):152-157. doi: 10.22336/rjo.2024.28. PMID: 39006338; PMCID: PMC11238857.
6. **Cobaschi M**, Loghin II, Dorobăț VD, Silvaș G, Rusu ȘA, Hârtie V, Aramă V. Ophthalmological Manifestations in People with HIV from Northeastern Romania. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Sep 6;59(9):1605. doi: 10.3390/medicina59091605. PMID: 37763724; PMCID: PMC10536229.
7. **Cobaschi M**, Negru AR, Dorobăț VD, et al. Miscellaneous ophthalmic conditions related to low CD4 cell count in HIV-positive patients. *Rom J Ophthalmol*. 2024b;68(2):202-209. doi:10.22336/rjo.2024.38
8. Corcorran MA, Kim N. Chronic hepatitis B and HIV coinfection. *Top Antivir Med*. 2023;31(1):14-22.)
9. Dian S, Ganiem AR, Ekawardhani S. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review. *Pathog Glob Health*. 2023;117(1):14-23. doi:10.1080/20477724.2022.2083977
10. Dwivedi R, Prakash P, Kumbhar BV, Balasubramaniam M, Dash C. HIV-1 capsid and viral DNA integration. *mBio*. 2024;15(1):e0021222. doi:10.1128/mbio.00212-22

11. Easterbrook P, Meadway J. The changing epidemiology of HIV infection: new challenges for HIV palliative care. *J R Soc Med.* 2001;94(9):442-448. doi:10.1177/014107680109400907
12. Feroze KB, Wang J. Ocular Manifestations of HIV. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441926/>
13. Feroze KB, Wang J. Ocular Manifestations of HIV. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 28722955.
14. Freeman WR, Van Natta ML, Jabs D, et al. Vision function in HIV-infected individuals without retinitis: report of the Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(3):453-462. doi:10.1016/j.ajo.2007.10.013
15. Gore MR. Orbital pseudotumor as a result of chronic sinusitis in an HIV-positive patient. *Clin Case Rep.* 2017;5(11):1793-1796. Published 2017 Sep 18. doi:10.1002/ccr3.1186
16. Govender-Poonsamy, Pirindhavellie & Hansraj, Rekha & Naidoo, Kovin & Visser, Linda. (2011). Ocular manifestations of HIV/AIDS: A literature review (Part 2)*. *African Vision and Eye Health.* 70. 10.4102/aveh.v70i2.97.
17. Hidalgo JA, MacArthur RD, Crane LR. An overview of HIV infection and AIDS: etiology, pathogenesis, diagnosis, epidemiology, and occupational exposure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 Apr;12(2):130-9.
18. Kalogeropoulos D, Sakkas H, Mohammed B, et al. Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches. *Int Ophthalmol.* 2022;42(1):295-321. doi:10.1007/s10792-021-01994-9
19. Kim YS, Sun HJ, Kim TH, Kang KD, Lee SJ. Ocular Manifestations of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Korean J Ophthalmol.* 2015 Aug;29(4):241-8.
20. Koundanya VV, Tripathy K. Syphilis Ocular Manifestations. [Updated 2023 Aug 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558957/>
21. Loghin I.I., Dorobăț C-M., Mărdărescu M. Cascada îngrijirilor medicale în infecția cu HIV (In : Abord Interdisciplinar în infecția cu HIV ;editori: Cercel A.S., Dorobăț C-M.). Edit.TehnoPress, Iasi, 2019.
22. Nguyen BN, Chung AW, Lopez E, et al. Meibomian gland dropout is associated with immunodeficiency at HIV diagnosis: Implications for dry eye disease. *Ocul Surf.* 2020;18(2):206-213. doi:10.1016/j.jtos.2020.02.003

23. Nguyen BN, Chung AW, Lopez E, et al. Meibomian gland dropout is associated with immunodeficiency at HIV diagnosis: Implications for dry eye disease. *Ocul Surf*. 2020;18(2):206-213. doi:10.1016/j.jtos.2020.02.003
24. Pathai S, Shiels PG, Weiss HA, et al. Ocular parameters of biological ageing in HIV-infected individuals in South Africa: relationship with chronological age and systemic biomarkers of ageing. *Mech Ageing Dev*. 2013;134(9):400-406. doi:10.1016/j.mad.2013.08.002
25. Pineles SL, Demer JL, Holland GN, Ransome SS, Bonelli L, Velez FG. External ophthalmoplegia in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *J AAPOS*. 2012;16(6):529-533. doi:10.1016/j.jaapos.2012.08.005
26. Sereti I. Immune reconstruction inflammatory syndrome in HIV infection: beyond what meets the eye. *Top Antivir Med*. 2020;27(4):106-111.
27. Sudharshan S, Nair N, Curi A, Banker A, Kempen JH. Human immunodeficiency virus and intraocular inflammation in the era of highly active anti retroviral therapy - An update. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(9):1787-1798. doi:10.4103/ijo.IJO_1248_20
28. Tang Y, Sun J, He T, et al. Clinical Features of Cytomegalovirus Retinitis in HIV Infected Patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:136. Published 2020 Apr 7 doi:10.3389/fcimb.2020.00136).
29. Venkateswaran N, Ramos JC, Cohen AK, et al. Spotlight on ocular Kaposi's sarcoma: an update on the presentation, diagnosis, and management options. *Expert Rev Ophthalmol*. 2021;16(6):477-489. doi:10.1080/17469899.2021.1962294
30. World Health Organization. (2024a). HIV data and statistics. Available at: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics> (Accessed: august 2024)
31. Yang M, Kamoi K, Zong Y, Zhang J, Ohno-Matsui K. Human Immunodeficiency Virus and Uveitis. *Viruses*. 2023;15(2):444. Published 2023 Feb 5. doi:10.3390/v15020444