

# ASPECTE PARTICULARE ALE BOLILOR DERMATOLOGICE LA PACIENȚII CU INFECȚIE HIV

## *Particular aspects of dermatological diseases in patients with HIV infection*

Anca Răducan<sup>1</sup>, Magdalena Constantin<sup>1,2</sup>, Irina Magdalena Dumitru<sup>3,4</sup>,  
Sorin Rugină<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Clinica a 2-a Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina, București, România

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

<sup>3</sup>Facultatea de Medicină generală a Universității „Ovidius”, Constanța, România

<sup>4</sup>Spitalul Clinic de Boli infecțioase, Constanța, România

### REZUMAT

**Obiective.** Descrierea aspectelor particulare ale dermatozelor la pacienții HIV seropozitivi și evaluarea corelațiilor clinico-terapeutice.

**Material și metode.** A fost realizată o analiză sistematică a literaturii medicale, însumând 49 de lucrări, pentru a evalua informații cu privire la următoarele patologii dermatologice: sifilis malign, erupție papulo-pruritică, molluscum contagiosum, infecții datorate virusului varicelo-zosterian sau human papiloma virus, histoplasmoză cutanată, sarcom Kaposi, carcinoame cutanate non-melanom, infecții ale pielii și țesutului celular subcutanat, prurit asociat HIV, afecțiuni asociate sindromului de reconstrucție imună (IRIS), vitiligo, lupus eritematos sistemic și scabie norvegiană.

**Rezultate.** Afecțiunile dermatologice se numără printre primele aspecte clinice manifeste ale SIDA, numărul pacienților cu dermatoze fiind invers proporțional cu nivelul CD4+ și direct proporțional cu stadiul bolii. Manifestările cutaneomucoase asociate infecției HIV-1 sunt clasificate în primare și secundare, însă patogenезa acestora nu este complet elucidată, iar complicațiile secundare asociate HIV au o prevalență mai scăzută de când HAART a devenit disponibilă.

**Concluzii.** Majoritatea bolilor dermatologice la pacienții HIV seropozitivi au un aspect clinic mai sever, o evoluție îndelungată, sunt rezistente la tratament, dau frecvent recurențe și se pot exacerba în primele luni de la inițierea HAART ca urmare a sindromului inflamator de reconstrucție imună.

**Cuvinte cheie:** HIV, afecțiuni dermatologice, sarcom Kaposi

### ABSTRACT

**Objectives.** To describe particular aspects of dermatoses in HIV-positive patients and assess clinical and therapeutical correlations.

**Material and methods.** A systematic review was performed of the medical literature, totaling 49 works, to evaluate information on the following dermatological diseases: syphilis malignant, pruritic papular eruption of HIV, molluscum contagiosum, infection due to varicella-zoster virus or human papilloma virus, cutaneous histoplasmosis, Kaposi's sarcoma, non-melanoma skin carcinomas, skin and soft tissue infections, HIV associated pruritus, HIV immune reconstruction syndrome (IRIS) associated dermatoses, vitiligo, lupus erythematosus, and Norwegian scabies.

**Results.** Dermatological conditions are among the first clinical manifestations of AIDS, the number of patients with dermatitis being inversely proportional to the CD4 + count and proportionate to the stage of disease. Mucocutaneous manifestations associated with HIV-1 infection are classified into primary and secondary, but their pathogenesis is not completely elucidated, and secondary complications are associated with a lower HIV prevalence since HAART has become available.

**Conclusions.** The majority of dermatological diseases in HIV positive patients have a clinically more severe course, with a prolonged evolution, are more resistant to treatment, tend to recur more frequently and may exacerbate during the first months of initiating HAART, due to immune reconstruction inflammatory syndrome.

**Keywords:** HIV, dermatoses, Kaposi's sarcoma

Autor corespondent:

Dr. Anca Răducan, Clinica a 2-a Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina, Șoseaua Ștefan cel Mare nr. 19-21, București  
E-mail: anca\_raducan@yahoo.com

## VIRUSUL HIV

HIV este un virus limfotrop, de tip ARN monocatenar, încapsulat, aparținând genului *Lentivirus* din familia *Retroviridae*, cu transmitere predominant pe cale sexuală; alte modalități de transmitere a infecției HIV includ expunerea la sânge infectat (calea hematologică) și transmiterea verticală de la mamă la făt în timpul sarcinii, la naștere sau prin alăptare (1).

De la debutul pandemiei HIV în anii 1980, aproximativ 70 de milioane de oameni au fost infectați cu virusul HIV și aproximativ 35 de milioane au murit de SIDA. La nivel global, în 2013 au fost estimate 35 milioane de persoane care trăiesc cu infecția HIV, cu o prevalență de 0,8% la categoria de vârstă 15-49 ani (2).

Cel mai frecvent întâlnit subtip HIV la nivel global este HIV-1, în timp ce subtipul HIV-2 este detectat în principal în Africa de Vest. Clinic nu se înregistrează diferențe notabile între cele două subtipuri, însă HIV-2 este corelat cu o progresie mai lentă a imunosupresiei, cu infecțiozitate mai scăzută, și prezintă rezistență la inhibitorii revers-transcriptazei non-nucleozidice (2).

Ținta principală a infecției HIV o reprezintă limfocitele T CD4+ și celulele CD4+ din linia monocitară, depleția celulelor T CD4+ fiind multifactorială și necesitând atât exprimarea moleculelor CD4 pe suprafața celulelor, cât și prezența unor coreceptori, CCR5 și CXCR4 (3). La adolescenți și adulți, cantitatea normală de celule CD4+ variază între 500-1.500 cel/mm<sup>3</sup> sânge. Depleția progresivă a celulelor T CD4+ se asociază cu progresia infecției HIV și cu creșterea numărului de infecții oportuniste sau alte manifestări clinice asociate HIV (2,3).

Diagnosticul de laborator al infecției HIV-1 se face fie prin identificarea anticorpilor anti-HIV, fie prin determinarea directă a antigenelor HIV sau a acizilor nucleici. Există o perioadă de 3-4 săptămâni, numită „fereastră serologică”, ce reprezintă intervalul de timp de la momentul infectării cu virusul HIV până la dezvoltarea anticorpilor. Antigenul p24 poate fi detectat cu câteva săptămâni anterior seroconversiei (1).

Diagnosticul infecției HIV la adulți și copii peste 18 luni se face pe baza anticorpilor anti-HIV pozitivi (la testarea rapidă sau ELISA, confirmat cu o a doua testare cu antigene diferite sau caracteristici tehnice diferite) și/sau pe baza testelor virusologice pozitive pentru HIV sau componentele sale ARN-HIV sau AND-HIV sau antigenele HIV p 24, de asemenea, confirmate cu o a doua testare virusologică obținută dintr-o determinare separată (1,2,3).

## STADIILE INFECȚIEI HIV

În funcție de nivelul celulelor T CD4+ și aspectele clinice determinate de infecția HIV (Tabelul 1), se stabilește clasificarea clinică a infecției HIV confirmate prin teste de laborator (Tabelul 2).

**TABELUL 1. Stadiile infecției HIV (1)**

Stadiu și aspecte clinice	Durata tipică	Nivel CD4+ (cel/mm <sup>3</sup> )
Sindrom retroviral acut (episod scurt tip mononucleoză)	1-2 săptămâni	1000-500
Asimptomatic (fără semne sau simptome altele decât limfadenopatie)	> 10 ani	750-500
Simptomatic timpuriu (infecții care nu pun viața în pericol, infecții cronice sau intermitente)	0-5 ani	500-100
Simptomatic tardiv (sindromul de imunodeficiență dobândită; simptome cu severitate crescută, infecții care pun viața în pericol, cancere)	0-3 ani	200-50
Avansat (risc crescut de deces, mai puține infecții transmisibile)	1-2 ani	50-0

**TABELUL 2. Clasificarea clinică WHO a infecției HIV confirmate (2)**

Simptome asociate HIV	Stadiul clinic WHO
Asimptomatic	1
Simptome ușoare	2
Simptome avansate	3
Simptome severe	4

Aproape toți pacienții HIV seropozitivi prezintă afecțiuni dermatologice cu spectru larg de-a lungul evoluției infecției HIV, ca urmare a imunodeficienței dobândite sau a tratamentului. Pacienții sub tratament antiretroviral (ART) au un parcurs clinic diferit al infecției HIV și implicit al manifestărilor dermatologice, cu condiția să se obțină restabilirea funcționalității sistemului imun (1).

SIDA, conform definiției CDC, apare la o persoană cu infecție HIV la care nivelul de celule T CD4+ este < 200/mm<sup>3</sup>, procentul de celule T CD4+ este < 14, sau pacientul prezintă oricare dintre afecțiunile considerate a fi markeri ai unui deficit sever în imunitatea mediată celular (4). Afecțiunile definitive pentru SIDA la un pacient la care a fost confirmată infecția HIV sunt listate în tabelul atașat (Tabelul 3).

Fiecare din stadiile A, B, C este subîmpărțit în 3 substadii 1, 2, și 3, în funcție de numărul limfocitelor CD4+/ml (Tabelul 4).

Scăderea rapidă a numărului de CD4 este un marker al progresiei infecției HIV. Când numărul de celule CD4 scade sub 200/mm<sup>3</sup>, chiar dacă tabloul clinic ar putea fi încadrat în grupele A sau B, se consideră a fi deja stadiul SIDA (5).

**TABELUL 3. Clasificarea clinică a infecției HIV la adulți (5)**

<b>Grupa A:</b> infecția HIV documentată, fără manifestări din grupa B sau C, cu:
– Primoinfecție HIV (sindrom retroviral acut) – Infecție HIV asimptomatică – Adenopatie persistentă generalizată
<b>Grupa B:</b> fără manifestări din grupa C, care întrunește următoarele criterii:
→ Manifestările clinice sunt datorate infecției cu HIV sau scăderii imunității celulare sau → Manifestările clinice sunt evolutive sau necesită asistență medicală
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiomatoză bacilară</li> <li>• Candidoză orofaringiană</li> <li>• Candidoză vulvovaginală (persistentă sau cu răspuns slab la terapie)</li> <li>• Displazie cervicală (moderată sau severă)</li> <li>• Carcinom cervical</li> <li>• Simptome constituționale (febră 38,5 °C, sau diaree cu durată &gt; 1 lună)</li> <li>• Leucoplakie păroasă orală</li> <li>• Herpes zoster (≥ 2 episoade sau ≥ 2 dermatoame)</li> <li>• Purpură trombocitopenică idiopatică</li> <li>• Listerioză</li> <li>• Boli inflamatorii pelvine (în special dacă sunt complicate cu abcese tubo-ovariene)</li> <li>• Neuropatie periferică</li> </ul>
<b>Grupa C – SIDA:</b> simptomatologie severă
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Candidoză esofagiană, traheală, bronșică, pulmonară</li> <li>▪ Micoze diseminate</li> <li>▪ Retinită CMV cu pierderea vederii</li> <li>▪ Cancer cervical invaziv</li> <li>▪ Pneumonie recurentă</li> <li>▪ Leucoencefalopatie multifocală progresivă</li> <li>▪ Infecții cu HSV: ulceratii cronice, esofagite, bronșite, pneumonii</li> <li>▪ Sarcom Kaposi</li> <li>▪ Limfom Burkitt, limfom primar cerebral, limfom imunoblastic</li> <li>▪ TBC pulmonară și extrapulmonară sau infecții cu micobacterii atipice</li> <li>▪ Pneumonie cu Pneumocystis carinii</li> <li>▪ Septicemie recurentă cu Salmonella</li> <li>▪ Toxoplasmoză cerebrală</li> <li>▪ Wasting syndrome</li> </ul>

**TABELUL 4. Clasificarea infecției HIV în funcție de numărul CD4 (5)**

CD4/ml	A	B	C
≥ 500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
≤ 200	A3	B3	C3

### ASPECTE PARTICULARE ALE DERMATOZELOR ÎN INFECȚIA HIV

Bolile cutaneomucoase se numără printre primele aspecte clinice manifeste ale SIDA. În cadrul unui studiu din India, cu durata de 1 an, s-a efectuat screeningul bolilor dermatologice la un lot de 352 de pacienți cu infecție HIV, grupați în funcție de stadiul bolii conform stadializării clinico-imunologice WHO, și în funcție de terapia antiretrovirală înalt activă (HAART) (pacienți care au inițiat HAART și cei care nu urmează tratament). Diagnosticul clinic a fost confirmat prin probe de laborator sau examen histopatologic. În evoluția in-

fecției HIV au fost monitorizate numărul de limfocite T CD4+, încărcătura și cultura virală.

Rezultatele au evidențiat un procent de 76,7% de manifestări cutaneomucoase, proporția pacienților cu dermatoze fiind invers proporțională cu nivelul CD4+ și direct proporțională cu stadiul bolii (6).

Cele mai frecvente infecții au fost, în ordinea prevalenței, candidoza (16,2%), mai ales la pacienții în stadiul 3 și 4, cu CD4+ < 350 cel/mm<sup>3</sup>, dermatofitiile (11,9%), infecțiile cu Herpes Simplex (10,2%), Herpes Zoster (8%), piodermitile (8%), infecțiile HPV (7,5%), scabia (5,1) și Molluscum contagiosum (4%). Numărul de dermatoze infecțioase a fost semnificativ mai mare în grupul de pacienți care nu primeau HAART (6).

Dintre dermatozele non-infecțioase, dermatita seboreică a fost cel mai frecvent întâlnită, în special la pacienții în tratament HAART (8,21%); s-au remarcat tulburări de pigmentare (6,3%), reacții adverse la medicamente (6,2%), modificări de culoare

la nivelul unghiilor (5,4%), xeroză (5,1%) și alopecie difuză (3,4%) (6).

Incidența bolilor cu transmitere sexuală a fost de 22,13%, cel mai frecvent fiind herpesul genital (9,65%), urmat de condilomatoza genitală (5,68%), molluscum contagiosum (3,98%) și candidoza vulvo-vaginală (1,2%) (6).

Un alt studiu raportează erupția papulo-pruritică drept cea mai des întâlnită dermatoză la pacienții cu infecție HIV (28%), fiind urmată de dermatita seboroică (24%), psoriazis (10%), molluscum contagiosum (10%) și reacții postmedicamentoase (8%) (7).

Afecțiunile dermatologice asociate infecției HIV-1 sunt clasificate în primare și secundare (Tabelul 5). Patogeneza complicațiilor secundare, precum infecții oportuniste și tumori cutanate, este în legătură directă cu numărul scăzut de celule T CD4+, dar etiologia unor manifestări primare asociate HIV este încă incomplet elucidată (8).

**TABELUL 5.** Clasificarea afecțiunilor cutanate asociate HIV (8)

Manifestări primare	Manifestări secundare	
	Infecțioase	Neoplazice
Dermatită seboroică	Herpes simplex	Sarcom Kaposi
Xeroză	Varicelă – Herpes Zoster	Limfom cu celule T
Dermatită atopică	Infecție HPV	Epiteliom bazocelular
Foliculită eozinofilică	Molluscum contagiosum	Carcinom spinocelular
Psoriazis	Infecție cu Stafilococ auriu: – Foliculită – Impetigo bulos – Ectimă	
Prurit asociat HIV1	Infecții mycobacteriene cutanate	
Reacții postmedicamentoase	Angiomatoză bacilară	
	Infecție cutanată cu P Aeruginosa	
	Candidoză	
	Dermatofitii	
	Histoplasmoză	
	Criptococoză	
	Pneumocistoză	

### Sifilisul malign

Infecția HIV poate modifica evoluția clasică a sifilisului, ducând la o creștere a incidenței sifilisului malign, un subtip particular de lues secundar (9).

Sifilisul malign reprezintă o formă rară de sifilis secundar frecvent întâlnită la pacienții cu infecție

HIV. Se manifestă prin leziuni cutanate extinse, atipice, diseminate, cu aspect polimorf. Leziunile sunt ulcerate și acoperite de cruste hemoragice, papuloase sau nodulare și sunt însoțite de simptome generale nespecifice (febră, artralгии, mialгии, cefalee) (10).

Stabilirea diagnosticului de sifilis malign poate constitui o provocare pentru medici datorită caracterului de raritate și prezentării clinice neobișnuite; diagnosticul de lues malign ar trebui luat în considerare în contextul unor leziuni cutanate ulcerative, acoperite de cruste, la un pacient febril, cu infecție HIV (10,11).

Diagnosticul diferențial se face cu histoplasmoză diseminată, tuberculoză miliară cutanată, herpes zoster diseminat, herpes simplex diseminat, sau erupții polimorfe postmedicamentoase (10).

Din punct de vedere histopatologic se evidențiază infiltrat perivascular cu celule plasmatice și formare de granulom cu celule epitelioide și gigante (11).

Diagnosticul de certitudine se stabilește pe criterii histopatologice, probe serologice pentru sifilis cu titru înalt, manifestări clinice frecvente de reacții Jarisch-Herxheimer la inițierea tratamentului și dispariția rapidă a leziunilor sub tratament adecvat (10).

Luesul malign are o evoluție mai agresivă în cazul pacienților cu infecție HIV, putând duce în lipsa tratamentului la apariția unor leziuni cutanate severe însoțite de simptome generale (12). Tratamentul de elecție se face cu benzatin penicilina G, cu evoluție favorabilă a leziunilor (10,11,13,14).

### Erupția papulo-pruritică (PPE)

PPE este o erupție cronică pruriginoasă, alcătuită din papule localizate la nivelul extremităților, trunchiului și feței, frecvent întâlnită la pacienții cu infecție HIV, în special în stadii avansate de imunosupresie (15). PPE apare în absența altor cauze de prurit la pacienții HIV pozitivi și este caracterizată prin distribuție simetrică a leziunilor (16, 17).

Un studiu menit să stabilească criteriile histopatologice și imunohistochimice de diferențiere a celor două entități asociate infecției HIV, PPE și foliculita eozinofilică, a indicat diferențe de ordin cantitativ, și nu calitativ, o diferențiere clară fiind posibilă numai în context clinic (18).

Terapia ARV duce la ameliorarea sau chiar vindecarea PPE prin restabilirea funcționalității sistemului imun. Se recomandă tratament simptomatic cu antihistaminice, fototerapie UVB și topice cu dermatocorticoizi, pentoxifilină și tacrolimus (15).

## Molluscum Contagiosum

Infecția virală cu poxvirusuri, al căror reprezentant cel mai des întâlnit este Molluscum contagiosum (MC), este o infecție benignă, ce apare în principal la copii, adulți activi sexual și imunosupresați. Leziunile au în general caracter autolimitat, însă în caz de imunodepresie severă pot persista timp îndelungat sau pot avea aspect clinic atipic, precum molluscum gigant (19).

Leziunile extensive de MC cu localizare la nivelul feței și gâtului sunt frecvent raportate la pacienții cu infecție HIV-1, fiind în legătură directă cu un nivel scăzut de CD4+. A doua localizare în ordinea frecvenței este cea genitală (19). Creșterea leziunilor de MC nu este întotdeauna exofitică, putând exista și leziuni endofitice (20). În unele cazuri, leziunile palpebrale de Molluscum contagiosum sunt un important semnal de alarmă deoarece pot fi prima manifestare SIDA (21).

La pacienții cu SIDA leziunile sunt extinse și ating dimensiuni gigante; și de aceea, în aceste cazuri diagnosticul trebuie confirmat histopatologic, putând mima infecții mai severe precum pneumocistoză cutanată, infecție cu histoplasma sau cryptococcus (19,22,23).

O leziune unică de MC cu diametrul > 1 cm și cu creștere exofitică la un pacient HIV pozitiv pune probleme de diagnostic diferențial cu keratoacantom, carcinom scuamocelular, carcinom bazocelular sau veruci vulgare (20).

Inițierea HAART conduce la ameliorarea leziunilor de Molluscum contagiosum (24,25), însă acestea se pot dezvolta în cadrul sindromului inflamator de reconstrucție imună (26).

## Histoplasmoza cutanată

Histoplasmoza este o infecție granulomatoasă determinată de *Histoplasma capsulatum* var. *Capsulatum* și apare cu precădere la pacienții cu infecție HIV și nivel de CD4+ < 50 cel/mm<sup>3</sup> (27). Afectarea pulmonară este cea mai frecventă manifestare a bolii, iar leziunile cutanate se întâlnesc la 10-25% dintre pacienții cu SIDA, cu histoplasmoză diseminată (28).

Clinic, histoplasmoza cutanată se caracterizează printr-o erupție maculo-papuloasă, uneori cu aspect acneiform sau asemănătoare leziunilor de Molluscum contagiosum, plăci cu sau fără cruste, pustule, noduli, leziuni purpurice și ulcere unice sau grupate. Se pot asocia leziuni ale cavității orale de tip eroziuni sau ulceratii (27,28). Uneori pot apărea forme localizate sau generalizate de dermatită cu aspect vegetant, eritem polimorf, sindroame eritrodermice,

pyoderma gangrenosum, paniculită, hiperpigmentări difuze, abcese și celulită (28).

Manifestările clinice generale includ febră, hepatosplenomegalie, afectare pulmonară și a sistemului nervos central, limfadenopatie (27).

Diagnosticul se stabilește pe criteriile clinice menționate, pe baza examenului histopatologic și a culturii. Din punct de vedere histopatologic se remarcă discret infiltrat perivascular, cu leucocite polimorfonucleare, limfocite și ocazional histiocite. Perivascular, în dermul superficial se evidențiază leucocitoclazie și arii de necroză în derm. În majoritatea cazurilor *Histoplasma capsulatum* este situat extracelular (29).

Histoplasmoza la debutul SIDA reprezintă în general o reactivare a unei infecții anterioare și este considerată marker de imunodepresie severă. Terapia ARV este de obicei amânată până la reducerea încărcăturii fungice, deoarece poate determina o agravare paradoxală a infecției în cadrul sindromului inflamator de reconstrucție imună (IRIS) (30).

Tratamentul cazurilor severe cu CD4+ < 100 cel/mm<sup>3</sup> sau cu stare generală profund afectată constă în administrarea de amfotericină B (1 mg/kg) până la remisiunea manifestărilor clinice, și tratament ulterior cu itraconazol sau fluconazol 200-300 mg/zi până la stabilirea unui nivel CD4+ de 150 cel/mm<sup>3</sup> (27).

## Sarcomul Kaposi

Sarcomul Kaposi este o neoplazie vasculară întâlnită sub două forme: clasică și epidemică. Forma epidemică a SK este o importantă cauză de morbiditate la pacienții HIV seropozitivi și reprezintă cea mai frecventă malignitate asociată cu SIDA (31).

În patogeneza SK epidemic este implicat virusul herpetic uman tip 8, care se transmite predominant prin salivă, dar și pe cale sexuală, vertical sau prin sânge (32).

Incidența actuală a sarcomului Kaposi la pacienții HIV seropozitivi a scăzut la mai puțin de 10% din valoarea raportată în urmă cu 20 ani. Majoritatea pacienților care dezvoltă sarcom Kaposi sub tratament HAART încep tratamentul având un număr absolut mic de celule CD4+, iar sarcomul Kaposi debutează în primele 6 luni de la inițiere. Se menține în continuare o incidență crescută a sarcomului Kaposi în rândul MSM (men-sex-men), precum și o incidență scăzută la pacienții cu nivel ridicat de CD4+ (33).

Caracteristic, principalele localizări în sarcomul Kaposi asociat cu SIDA includ fața, trunchiul și

mucoasa orală, regiunea peniană fiind foarte rar afectată. La nivelul penisului leziunile apar pe gland sub forma unor noduli confluenți, de culoare violacee, cu suprafața netedă și dimensiuni cuprinse între 5-10 mm diametru. Se pot evidenția multiple papule verucoase de culoarea pielii normale, cu diametrul între 2-5 mm, situate la nivelul glandului și prepuțului.

În cazul SK recent diagnosticat la pacienții cu infecție HIV naivi la terapia ARV, tratamentul de primă linie este HAART, în cea mai mare parte dintre cazuri fiind suficient pentru remisiunea completă a leziunilor, prin efectul de inhibare a replicării virusului HHV8 și prin restabilirea funcționalității sistemului imun.

Tratamentul local este utilizat cu succes, mai ales în scop cosmetic, și include crioterapie cu nitrogen lichid, radiații și injecții intralezionale cu sulfat de vinblastină și interferon- $\alpha$  (32).

### **Carcinoame cutanate non-melanom**

Odată cu creșterea speranței de viață și cu introducerea terapiei HAART, cancerul cutanat, în special carcinomul bazocelular, urmat de carcinomul spinocelular și melanom, au dobândit o incidență crescută comparativ cu sarcomul Kaposi. Multiple studii au evidențiat un risc crescut de carcanoame cutanate la pacienții cu imunopresie HIV, comparativ cu populația generală.

Factorii de risc includ expunerea cumulativă la radiații solare, vârsta avansată, reducerea capacității de reparare a ADN-ului și imunopresia, precum și pielea deschisă la culoare și istoricul familial pozitiv (34).

Au fost raportate cazuri de carcanoame bazocelulare eruptive la debutul infecției HIV, iar creșterea semnificativă a numărului de leziuni odată cu introducerea HAART poate sugera o legătură între sindromul de reconstrucție imună și evoluția neoplaziei (35).

### **Virusul varicelo-zosterian (VVZ)**

Virusul varicelo-zosterian reprezintă un virus neurotropic ubicuitar din clasa  $\alpha$  herpesvirusurilor, care rămâne cantonat sub formă dormantă în ramura posterioară a ganglionului nervos senzitiv, infectat în prealabil în urma unei infecții de tip varicelă, ce are loc de obicei în copilărie. Reactivat, virusul progresează înspre periferie de-a lungul traiectului nervos aferent unui singur dermatom, determinând distribuția caracteristică zosteriformă a veziculelor dureroase, aflate în tensiune (32).

Incidența actuală a herpesului zoster (HZ) în rândul pacienților HIV seropozitivi este mai mică decât în studiile anterioare, însă se menține de 4-11 ori mai crescută față de populația generală. Mai mult de 25% dintre pacienți prezintă complicații, procent îngrijorător având în vedere că vârsta medie de debut a HZ este de 35 de ani. Un important factor de risc îl reprezintă incapacitatea sistemului imun de a face față VVZ, ceea ce indică faptul că terapia ART poate reduce incidența HZ (36).

Conform unui studiu din 2013 efectuat pe un lot de 3.757 de pacienți HIV+ din Germania, principalii factori de risc asociați debutului unui episod inițial de HZ au fost tratamentul ART care nu conține inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (NNRTI) sau inhibitori ai proteazei (IP) și numărul scăzut de celule CD4+. 10,7% din toate cazurile de HZ au fost identificate la diagnosticarea HIV și pot reprezenta motivul testării HIV, în timp de 25,8% din toate cazurile au fost diagnosticate în primele 6 luni de la depistarea infecției HIV; din acestea, un procent de 26% s-a încadrat în categoria afecțiunilor asociate IRIS (37).

Un studiu retrospectiv din Franța a evidențiat ca pacienții sub tratament HAART pentru mai puțin de 6 luni au dezvoltat HZ sau infecții herpetice cu herpes simplex mai frecvent decât cei fără tratament antiretroviral sau decât pacienții care erau în tratament de peste 6 luni (38).

Episoadele de HZ la pacienții cu infecție HIV tind să fie mai severe decât în populația generală, implică episoade recurente, afectarea a mai mult de un dermatom, manifestări sistemice și complicații precum nevralgia postherpetică. Pacienții HIV+ care dezvoltă infecții HZ prezintă risc de progresie spre SIDA și deces (37).

### **Infecții ale pielii și țesutului celular subcutanat (Skins and soft tissue infections – SSTI)**

Conform unui studiu din 2011, s-a înregistrat o incidență crescută a infecțiilor pielii și țesutului celular subcutanat, un procent de 20% dintre pacienți având cel puțin o astfel de infecție pe o perioadă medie de 3,7 ani. Dintre pacienții HIV seropozitivi care au dezvoltat o primă infecție a pielii și a țesutului celular subcutanat, 30% au avut infecții recurente (39).

Factorii de risc pentru infecții ale pielii și țesutului celular subcutanat includ vârsta tânără, nivelul scăzut de celule CD4+, titrul înalt de ARN-HIV și lipsa tratamentului HAART. Rezultatele studiului subliniază efectul benefic al HAART în reducerea

riscului de infecții ale pielii și țesutului celular subcutanat, dar și necesitatea menținerii unui nivel ARN-HIV < 1.000 copii/mm<sup>3</sup> (39).

### Pruritul

Pruritul cronic, cu caracter continuu, este unul dintre cele mai frecvente simptome la pacienții cu infecție HIV (1 din 3 pacienți HIV seropozitivi asociază prurit), însă nu sunt suficiente studiile care să determine cu exactitate etiologia acestui simptom (1).

Un studiu asupra prevalenței și cauzelor pruritelui la pacienții cu infecție HIV, realizat în 2003 pe un lot de 303 pacienți HIV seropozitivi, evidențiază că 31% dintre pacienți au raportat prurit. Cele mai frecvente cauze au fost xeroza cutanată, dermatita seboreică și tinea interdigitală, pacienții având titruri mari ale încărcăturii virale (40).

Diagnosticul diferențial al pruritelui la pacienții seropozitivi include afecțiuni inflamatorii, boli infecțioase, disfuncții metabolice și sistemice, xeroză, dermatite (Tabelul 6).

### AFECȚIUNILE ASOCIATE SINDROMULUI DE RECONSTRUCȚIE IMUNĂ (IRIS)

Sindromul inflamator de reconstrucție imună – IRIS apare la pacienții HIV seropozitivi în primele 3-6 luni de la inițierea unui tratament eficient cu HAART, ca urmare a restaurării sistemului imunitar, și reprezintă o reacție inflamatorie paradoxală la infecțiile oportuniste ce apar la pacienții HIV+.

Factorii de risc asociați IRIS includ sexul masculin, un interval de timp scurt între inițierea tratamentului pentru infecții oportuniste și inițierea ART, o scădere rapidă a încărcăturii virale după inițierea ART, un nivel scăzut de CD4+ și o încărcătură virală bazală crescută pe durata tratamentului ART (1).

IRIS a fost raportat în asociere cu o diversitate de infecții, boli inflamatorii și neoplazii (Tabelul 7).

**TABELUL 7. Manifestările dermatologice ale sindromului inflamator de reconstrucție imună IRIS (1)**

Infecțioase	Inflamatorii	Neoplazice
Infecții cu mycobacterii	Sarcoidoză	Sarcom Kaposi
Cytomegalovirus	Artrită reumatoidă	Dermatofibrom
Hepatită virală	Lupus eritematos sistemic	
Virus varicelo-zosterian	Lupus tumidus	
Virus Herpes Simplex	Eczemă dishidroică	
Human papiloma virus	Foliculită eozinofilică	
Cryptococoză		
Histoplasmoză		
Leishmanioză		

### Human Papiloma Virus

Infecția cu HPV la pacienții HIV seropozitivi se manifestă în regiunea anogenitală cel mai frecvent prin condyloma acuminata benignă, dar și prin leziuni premaligne precum condyloma acuminata gigantă (Buschke-Loewenstein), neoplazie intraepitelială anală, peniană sau vulvo-vaginală, și leziuni maligne de tipul bolii Bowen și a carcinomului invaziv anal, penian sau vulvar. La nivelul pielii infecția HPV la pacienții seropozitivi se prezintă sub forma verucilor vulgare, a leziunilor de tip epidermodisplazie veruciformă și a cancerelor cutanate non-melanom (41).

Evoluția rapidă spre creștere în cadrul condilomatozei reprezintă o manifestare cutanată a IRIS, în special în primele 6 luni de la inițierea HAART (42).

### Vitiligo

Au fost raportate cazuri care susțin ipoteza IRIS la pacienții la care vitiligo a debutat după inițierea tratamentului ART, iar leziunile s-au repigmentat pe parcursul tratamentului (43,44,45).

### Lupusul eritematos sistemic

Lupusul eritematos sistemic este arareori corelat cu infecția HIV, însă pe o perioadă de 31 de ani au fost semnalate 55 astfel de cazuri, la majoritatea

**TABELUL 6. Diagnosticul diferențial al pruritelui la pacienții HIV seropozitivi (1)**

Boli inflamatorii	Boli infecțioase	Disfuncții sistemice și metabolice	Alte cauze
Erupție papulo-pruritică din HIV	Scabie	Boală obstructivă a ficatului	Xeroză
Foliculită eozinofilică	Înțepături de artropode	Insuficiență renală	Ihtioză vulgară
Dermatită atopică	Hepatită virală	Limfom	Dermatografism
Psoriazis			Dermatită alergică de contact
Dermatită seboreică			Fotodermatită
			Reacție adversă post-medicațională

pacienților infecția HIV fiind raportată anterior debutului lupusului eritematos sistemic.

Conform unui studiu recent, nivelul mediu de CD4+ la diagnosticul lupusului eritematos sistemic a fost de 361 celule/mm<sup>3</sup>, iar în 18,2% din cazuri manifestările de lupus eritematos sistemic au debutat după inițierea ART, însă progresia infecției HIV a fost paralelă cu remisiunea lupusului la 22,5% pacienți. Studiul demonstrează că bolile autoimune precum lupusul eritematos sistemic pot debuta în pofida imunodeficienței datorate infecției HIV (46).

### Scabia norvegiană (crustoasă)

Scabia norvegiană, o variantă foarte rară a scabiei clasice, este extrem de infecțioasă, pe tegumentul pacienților fiind un număr mult mai mare de paraziți decât în forma clasică (> 10.000 paraziți/g de scuame). Clinic, apar leziuni scuamo-crustoase, groase, în special pe extremități (scalp, mâini, picioare). Leziunile palmo-plantare sunt hiperkeratozice și fisurate, lama unghială putând fi îngroșată. Rar, scabia crustoasă poate induce eritrodermie și se însoțește de adenopatie generalizată și eozinofilie (47).

Deși scabia crustoasă este des asociată infecției HIV, aceasta nu a fost inclusă în lista afecțiunilor induse de IRIS, însă au fost raportate cazuri în care la scurt timp de la inițierea HAART la pacienți fără

leziuni cutanate, s-a dezvoltat o erupție cutanată extinsă, intens pruriginoasă, confirmată de examenul parazitologic ca fiind tributară infecției cu *Sarcoptes Scabiei* (48,49).

### CONCLUZII

Încă de la debutul pandemiei HIV afectarea dermatologică a pacienților seropozitivi a avut un impact negativ semnificativ asupra calității vieții pacienților, în special datorită stigmatizării.

Patogeneza afecțiunilor asociate HIV nu este complet elucidată, iar complicațiile secundare asociate HIV au o prevalență mai scăzută de când HAART a devenit disponibilă. Majoritatea bolilor dermatologice la pacienții HIV seropozitivi au un aspect clinic mai sever, o evoluție îndelungată, sunt rezistente la tratament, dau frecvent recurențe și se pot exacerba în primele luni de la inițierea HAART ca urmare a sindromului inflamator de reconstrucție imună.

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

### BIBLIOGRAFIE

1. Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrist B.A., Paller A.S., Leffell D.J., Wolff K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: 8th ed. McGraw-Hill; 2012.
2. World Health Organisation. www.who.int/gho/hiv/en/
3. Bologna J.L., Jorizzo J.L., Schaffer J.V. Dermatology. New York: 3rd ed. Elsevier; 2012
4. Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov
5. Nicoara E. Sindromul de imunodeficiența umană. In: Crisan A, Nicoara E. Boli infecțioase în imagini, Editura Excelsior Art, Timisoara: 2009, p.143-158
6. Sachin K., Amrinder J.K., Keshavamurthy V., Ajay W. Pattern of mucocutaneous manifestations in human immunodeficiency virus-positive patients in North India; *Indian J Sex Transm Dis.* 2013 Jan-Jun; 34(1): 19-24.
7. Halder S., Banerjee S., Halder A., Pal P.R. Skin diseases in HIV-infected patients: Impact of immune status and histological correlation. *Indian J Sex Transm Dis.* 2012 Jan; 33(1):65-7.
8. Cedeno-Laurent F., Gómez-Flores M., Mendez N., Ancer-Rodríguez J., Bryant J.L., Gaspari A.A. et al. New insights into HIV-1-primary skin disorders. *J Int AIDS Soc.* 2011 Jan 24; 14:5.
9. Pérez-Pérez L., Cabanillas M., Ginarte M., Sánchez-Aguilar D., Toribio J. Malignant syphilis in an HIV-infected patient. *Actas Dermosifiliogr.* 2007 Jun; 98(5):351-4.
10. Corti M., Solari R., De Carolis L., Figueiras O., Vittar N., Maronna E. Malignant syphilis in a patient infected by human immunodeficiency virus. Case report and literature review. *Rev Chilena Infectol.* 2012 Dec; 29(6):678-81.
11. Fernández-Guarino M., Aldanondo Fernández de la Mora I., González García C., Harto Castaño A., Moreno Izquierdo R., Jaén Olasolo P. Malignant syphilis in patients with human immunodeficiency virus (HIV). *Actas Dermosifiliogr.* 2006 Jul-Aug; 97(6):400-3.
12. Don P.C., Rubinstein R., Christie S. Malignant syphilis (lues maligna) and concurrent infection with HIV. *Int J Dermatol.* 1995 Jun; 34(6):403-7.
13. Wang H., Wang X., Li S. A case of lues maligna in an AIDS patient. *Int J STD AIDS.* 2012 Aug; 23(8):599-600.
14. Janier M., Hegyi V., Dupin N., et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Dec; 28(12):1581-93.
15. Bellavista S., D'Antuono A., Infusino S.D., Trimarco R., Patrizi A. Pruritic papular eruption in HIV: a case successfully treated with NB-UVB. *Dermatol Ther.* 2013 Mar-Apr; 26(2):173-5.
16. Ichihashi N., Seishima M., Takahashi T., Muto Y., Kitajima Y. A case of AIDS manifesting pruritic papular eruptions and psoriasiform lesions: an immunohistochemical study of the lesional dermal infiltrates. *J Dermatol.* 1995 Jun; 22(6):428-33.
17. Eisman S. Pruritic papular eruption in HIV. *Dermatol Clin.* 2006 Oct; 24(4):449-57, vi.



18. Afonso J.P., Tomimori J., Michalany N.S., Nonogaki S., Porro A.M. Pruritic papular eruption and eosinophilic folliculitis associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection: a histopathological and immunohistochemical comparative study. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Aug;67(2):269-75.
19. Massa A.F., Borges-Costa J., Soares-Almeida L., Sacramento-Marques M. Molluscum contagiosum eyelid lesions in an HIV-patient. *Dermatol Online J.* 2013 Jan 15;19(1):10.
20. Esser S., Schoefer H. HIV-associated skin and mucocutaneous diseases. In: Hoffmann C, editor. HIV 2011. *Medizin Fokus Verlag;* 2011. p.582-595
21. Leahey A.B., Shane J.J., Listhaus A., Trachtman M. Molluscum contagiosum eyelid lesions as the initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1997 Aug; 124(2):240-1
22. Mulugeta A. Giant molluscum contagiosum presenting as a tumour in an HIV-infected patient: case report. *Ethiop Med J.* 2000 Apr; 38(2):125-30.
23. Dlova N.C. Giant molluscum in an HIV-positive patient. *Skinmed.* 2010 Nov-Dec; 8(6):350
24. Schulz D., Sarra G., Koerner U. et al. Evolution of HIV 1-related conjunctival molluscum contagiosum under HAART: report of a bilaterally manifesting case and literature review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242 (11): 951-5.
25. Calista D., Boschini A., Landi G. Resolution of disseminated molluscum contagiosum with Highly Active Anti-retroviral therapy (HAART) in patients with AIDS. *Eur J Dermatol* 1999; 9 (3):211-3.
26. Pereira B., Fernandes C., Nachiambo E., Catarino M.C., Rodrigues A., Cardoso J. Exuberant molluscum contagiosum as a manifestation of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Dermatol Online J.* 2007 May 1; 13(2):6.
27. Orsi A.T., Nogueira L., Chrusciak-Talhari A., et al. Histoplasmosis and AIDS co-infection. *An Bras Dermatol.* 2011 Sep-Oct; 86(5):1025-6.
28. Chang P., Rodas C. Skin lesions in histoplasmosis. *Clin Dermatol.* 2012 Nov-Dec; 30(6):592-8.
29. Eidbo J., Sanchez R.L., Tschen J.A., Ellner K.M. Cutaneous manifestations of histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1993 Feb; 17(2):110-6.
30. Friedman A., Solomon G., Segal-Maurer S., Pereira F. Sudden onset of verrucous plaques to the face and trunk: a case of reactivation cutaneous histoplasmosis in the setting of HIV. *Dermatol Online J.* 2008 Jan 15; 14(1):12.
31. Pinto-Almeida T., Torres T., Rosmaninho A., Sanches M., Alves R., Caetano M., et al. Letter: Penile Kaposi sarcoma: A case of complete resolution with highly active antiretroviral therapy alone. *Dermatol Online J.* 2011 Jun 15; 17(6):12.
32. Porras B.H., Cockerell C.J. Dermatologic manifestations of HIV infection. In: Armstrong D, Cohen J. *Infectious diseases.* Mosby-Wolfe; 1999.
33. Mocroft A., Kirk O., Clumeck N., et al. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994–2003. *Cancer,* 100: 2644–2654.
34. Crum-Cianflone N., Hullsiek K.H., Satter E., Marconi V., Weintrob A., Ganesan A., et al. Cutaneous malignancies among HIV-infected persons. *Arch Intern Med.* 2009 Jun 22; 169(12):1130-8.
35. Gordon Spratt E.A., Fischer M., Kamino H. Eruptive basal-cell carcinomas in the setting of human immunodeficiency virus infection. *Dermatol Online J.* 2012 Dec 15;18(12):1.
36. Blank L.J., Polydefkis M.J., Moore R.D., Gebo K.A. Herpes zoster among persons living with HIV in the current antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 Oct 1; 61(2):203-7.
37. Jansen K., Haastert B., Michalik C., et al. Incidence and risk factors of herpes zoster among hiv-positive patients in the german competence network for HIV/AIDS (KompNet): a cohort study analysis. *BMC Infect Dis.* 2013 Aug 10; 13:372
38. Sarazin E., Nacher M., Toure Y., Clyti E., El Guedj M., Aznar C., et al. Dermatologic manifestations associated with immune reconstitution syndrome in HIV+ patients starting HAART: a retrospective study in French Guiana. *Bull Soc Pathol Exot.* 2005 Sep; 98(3):187-92.
39. Crum-Cianflone N.F., Grandits G., Weintrob A., et al. Skin and soft tissue infections among HIV-infected persons in the late combination antiretroviral therapy era. *Int J STD AIDS.* 2012 Jul; 23(7):507-11
40. Blanes M., Belinchón I., Portilla J., et al. Pruritus in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy: a study of its prevalence and causes. *Int J STD AIDS.* 2012 Apr; 23(4):255-7.
41. Gormley R.H., Kovarik C.L. Dermatologic manifestations of HPV in HIV-infected individuals. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2009 Aug; 6(3):130-8.
42. Weiss D.A., Yang G., Myers J.B., Breyer B.N. Condyloma overgrowth caused by immune reconstitution inflammatory syndrome. *Urology.* 2009 Nov; 74(5):1013-4.
43. Defo D., Kouotou E.A., Bissek A.C., Mboua J.B. A case of vitiligo occurring after initiation of antiretroviral treatment and disappearing during this treatment: autoimmune IRIS syndrome?. *Ann Dermatol Venereol.* 2012 Nov; 139(11):736-8.
44. Seyedalinaghi S.A., Karami N., Hajiabdolbaghi M., Hosseini M. Vitiligo in a patient associated with human immunodeficiency virus infection and repigmentation under antiretroviral therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Jul; 23(7):840-1
45. Antony F.C., Marsden R.A. Vitiligo in association with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003 Jul; 17(4):456-8.
46. Carugati M., Franzetti M., Torre A., et al. Systemic lupus erythematosus and HIV infection: a whimsical relationship. Reports of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2013 Sep; 32(9):1399-405.
47. Guldbakke K.K., Khachemoune A. Crusted scabies: a clinical review. *J Drugs Dermatol.* 2006 Mar; 5(3):221-7.
48. Fernández-Sánchez M., Saeb-Lima M., Alvarado-de la Barrera C., Reyes-Terán G. Crusted scabies-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *BMC Infect Dis.* 2012 Nov 26; 12:323.
49. Chopra S., Arora U. Skin and Mucocutaneous Manifestations: Useful Clinical Predictors of HIV/AIDS. *J Clin Diagn Res.* 2012 Dec; 6(10):1695-8.