

## SINDROMUL LIPODISTROFIC LA COPIII INFECTAȚI CU HIV

Manuela Arbune<sup>1</sup>, Voichița Mogoș<sup>2</sup>, E. Zbranca<sup>2</sup>, Cristina Cristea<sup>2</sup>, M. Huțanu<sup>3</sup><sup>1</sup> Spitalul de Boli Infecțioase Galați<sup>2</sup> Clinica de Endocrinologie - UMF Iași<sup>3</sup> Spitalul de Urgență Galați**Cuvinte cheie**

sindrom lipodistrofic, HIV

Studiul a evaluat timp de 3 ani apariția sindromului lipodistrofic (SLD) la 148 pacienți cu vârste între 11 și 16 ani, infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV), tratați cu diferite scheme antivirale. SLD nu s-a constatat sub vârsta de 12 ani. SLD a apărut la 41,5% pacienți, la vârsta medie de 14.7 ani. Predomină cazurile cu pubertate declanșată (89%), fără corelație cu un anumit stadiu pubertar. Dislipidemiile (↑trigliceride +/- ↓HDL-colesterol) se întâlnesc mai frecvent decât SLD, ambele entități fiind corelate cu administrarea unor clase de ARV. SLD este favorizat de imunodepresia bazală severă și de eficiența recuperării imune după terapie. Gușa se asociază la 62.5% dintre pacienții cu SLD. Nu se poate susține dacă gușa este favorizată de SLD sau este o manifestare a reconstrucției imune independentă de SLD.

**Keywords**

lipodystrophy syndrome, HIV

**Lipodystrophy syndrome to the children HIV infected**

The present study evaluates the development of lipodystrophy syndrome (LDS) during 3 years, to 148 HIV infected children between 11 and 16 years old. They were treated with more antiretroviral (ARV) combinations. LDS was not found to any child under age 12, but has been developed by 41.5% children on media age of 14.7. 89% of LDS patients have experienced the puberty onset, but there is no correlation with a certain pubertal stage. The dyslipidemia is more frequent than LDS and they both are correlated with certain ARV. The severe baseline immunosuppression and the efficiency of immune reconstruction after ARV are associated with LDS. Goiter was found to 62.5% patients with LDS but it is not clear either it is favoured by LDS or the goiter and LDS are independent manifestations of the immune reconstruction.

**Introducere**

Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) se caracterizează prin deteriorarea imunologică progresivă, până în stadiul final de sindrom de imunodeficiență dobândită (SIDA), manifestat prin infecții oportuniste specifice și/sau cașexie. Regimurile terapeutice înalt active (highly active antiretroviral treatment, HAART) au transformat infecția HIV/SIDA dintr-o fatalitate într-o boală cronică. După apariția clasei inhibitorilor de protează (IP) în terapia HIV s-a constatat creșterea frecvenței unor tulburări metabolice pre-

cum hiperlipidemia, sindromul lipodistrofic (SLD), acidoza lactică, rezistența la insulină, osteopenia - osteoporoza (5, 6). SLD a fost asociat inițial cu administrarea IP, ulterior și cu unii inhibitori nucleozidici (INRT).

Lipodistrofia constă în redistribuția țesutului adipos, fiind descrise trei tipuri clinice: *lipoatrofie* periferică sau generalizată, *lipohipertrofie* predominant la nivelul țesutului adipos visceral asociată deseori cu hipertrofie mamară și uneori cu „cocoașă de bizon” și *sindromul mixt* cu lipoatrofie periferică și lipohipertrofie centrală. Spre deosebire de cașexie, în SLD masa slabă este păstrată și infecția HIV este

bine controlată.

Diagnosticul SLD se bazează pe modificări clinice. Metodele subiective de monitorizare a lipodistrofiei sunt măsurarea pliului subcutanat la nivelul anumitor regiuni anatomice sau a unor circumferințe. Scăderea pliurilor tricipital, gambier sau fesier evidențiază lipoatrofia membrelor, în timp ce creșterea raportului dintre circumferința taliei și a șoldurilor > 0,95 la bărbați și >0.80 la femei indică acumulare de țesut gras intraabdominal (5).

Evaluarea obiectivă a lipodistrofiei se poate face prin mai multe metode:

1. Tomografie computerizată și rezonanța magnetică pentru măsurarea *țesutului adipos subcutanat (SAT)* periferic și a *țesutului adipos visceral (VAT)*
2. Absorbția bifotonică (DXA) pentru determinarea masei slabe și grase a membrelor
3. Bioimpedanța pentru determinarea compoziției corporale totale și evaluarea redistribuției grăsimilor, cu utilitate limitată.

Mecanismele SLD asociat HIV continuă să fie controversate. Nu s-a precizat dacă tulburările metabolice sunt efectul direct al terapiei antivirale (ARV) sau o manifestare în cadrul reconstrucției imune care însoțește paradoxal terapia ARV eficientă. Patogenia SLD este complexă și gravitează în jurul relației macrofag-adipocit, care coexistă în țesutul adipos și în măduva osoasă, au precursori comuni, dar căi de diferențiere deosebite (10). Lipodistrofia pare să aibă o componentă inflamatorie, fiind dovedit că IP stimulează secreția TNF- $\alpha$  și IL6, cu rol de inhibiție a diferențierii a adipocitelor, inhibiție a esterificării trigliceridelor cu depunerea lor în adipocite, inițiere a lipolizei și creșterea rezistenței la insulină (5, 10). În cazul INRT (d4T) s-a identificat un mecanism de toxicitate mitocondrială, evidențiat prin scăderea ADN mitocondrial, scăderea capacității enzimatică respiratorii, scăderea volumului adipocitelor și creșterea stromei intercelulare (4, 5).

Alte studii au evidențiat asocieri ale SLD cu deficitul hormonului de creștere legat de forma hipertrofică a SLD (prin scăderea lipolizei) și cu creșterea cortizolului și scăderea DHEA, legată de hiperlipidemie și creșterea nivelului seric de interferon (8).

Deși frecvența și severitatea SLD par să fie mai reduse înainte de pubertate, lipodistrofia a fost constatată și la copiii cu HIV(4). Prevalența SLD la copiii infectați vertical variază după diferite studii între 20% și 80% (8, 9). Consecințele SLD pe termen

îndelungat la copii sunt accelerarea aterosclerozei și creșterea riscului cardiovascular.

Studiile efectuate în scopul tratării lipodistrofiei au evidențiat că GHRh ameliorează fracția masei slabe și greutatea pentru perioade limitate de timp (10), în condițiile unor costuri ridicate și administrării incomode (9). Perspectiva utilizării IGF-1 pare motivată de scăderea in vitro a apoptozei celulelor T, mai ales a celor TH-1. Tratamentul combinat cu GHRh și IGF-1 pare mai eficient decât GHRh singur. Analogii de leptină sunt în atenția diferitelor companii farmaceutice pentru investigarea și tratamentul lipoatrofiei (5).

SLD nu a fost evaluat la copiii cu HIV infectați orizontal.

### Ipoteza studiului

- SLD se manifestă la copiii infectați orizontal cu HIV, tratați cu antivirale, favorizat de pubertate și de asocierea gușei.

### Obiective

- Determinarea frecvenței SLD și dislipidemiilor la nivelul întregului grup de pacienți cu infecție HIV precum și diferențiat după diferite clase de medicamente antivirale utilizate
- Stabilirea corelațiilor între SLD și dezvoltarea pubertară, statusul imunologic și gușa

### Pacienți și metode

#### A. Pacienți

Studiul s-a desfășurat în perioada 01.06.2001-01.06.2004 prin monitorizarea unui număr de 145 de copii (82 băieți și 64 fete), născuți în perioada 1988-1990, care au fost infectați orizontal cu HIV în primii ani de viață (probabil prin tratamente injectabile cu ace contaminate sau transfuzii), considerați supraviețuitori de lungă durată. Tratamentele antiretrovirale (TARV) administrate constau în combinații de 2 inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (INRT) cu IP (66%) sau cu INNRT (inhibitorii non-nucleozidici de reverstrascriptază) (34%) și au fost inițiate la vârste diferite, între 9 și 15 ani. 67% dintre copii au experimentat mai mult de o schemă terapeutică, 39.3% (47) dintre ei schimbând schema terapeutică în intervalul de timp menționat, din cauza eșecului imunologic și viral sau a efectelor adverse metabolice / digestive / hematologice severe. În cursul studiului au

ieșit din evidență 11/145 copii prin deces (9) sau pierdere din evidență (2). Conform protocolului clasic de TARV, IP se administrează cu precădere la pacienți naivi terapeutic cu imunodepresie severă sau după eșec terapeutic, în timp ce INNRT sunt preferați la naivi cu imunodepresie moderată sau ca alternativă în cazul rezistenței la IP și efectelor adverse la IP.

## B. Metode

### Metode clinice și paraclinice de diagnostic

- "CDC 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults" și "CDC 1994 revised classification system for HIV infection in children less than 13 years of age" pentru stadializarea infecției cu HIV
- *Scala Tanner* pentru aprecierea clinică a stadiului pubertății (bianual)
- Palparea tiroidei și pentru diagnosticul clinic de gușă (clasificarea OMS, Perez et al.1992)
- Metodele standard de măsurare a taliei cu taliometrul și a greutateii cu cântarul (la 3 luni interval), pentru calcularea indexului masei corporale ( $ICM=G/T^2$ )
- Metoda flow-cytometrică pentru imunitatea celulară exprimată prin numărul limfocitelor CD4 (bianual)
- Tehnica *polymerase chain reaction* (PCR) pentru numărului de copii ARN-HIV în plasmă (încărcătura virală, IV) (bianual)
- Analiza impedanței bioelectrice (BIA) bazată pe analiza rezistenței electrice pe care o opun țesuturile corpului atunci când sunt străbătute de un curent electric slab (aparat OMRON BF 302 cu circuit corporal superior) pentru procentul grăsimilor corporale
- metoda colorimetrică pentru lipidograma serică (bianual)
- Diagnosticul SLD s-a susținut pe baza a cel puțin 5 criterii (clinice, antropometrice sau biochimice) persistente mai mult de 3 luni.

**Examenul clinic** a semnalat scăderea țesutului adipos facial la nivel temporal, nazolabial și genian, apariția „cocoasei de bizon”, creșterea adipozității supraclaviculare și axilare, precum și evidența venelor subcutanate la nivelul coapselor.

**Măsurătorile antropometrice** efectuate la intervale de 3 luni, au inclus circumferințele brațului, coapsei, toracelui, taliei și șoldului, folosind pamblica metrică. *Scăderea țesutului adipos periferic*

se referă la scăderea persistentă a circumferințelor membrelor și atrofia țesutului adipos genian. *Creșterea țesutului adipos central am apreciat-o după creșterea circumferințelor bustului, taliei și șoldurilor.*

**Modificările biochimice** semnificative au fost scăderea HDL colesterolului și creșterea trigliceridelor serice.

Principalele dificultăți ale evaluării au fost diferențierea SLD central de obezitatea prin aport, lipoatrofiei de emaciarea HIV și SLD central asociat sau nu hipotiroidiei.

### Analiza statistică

Analizele statistice s-au realizat computerizat cu ajutorul programelor software „Microsoft EXCEL with Statistical Analysis ToolPack” și „XLStat” și au fost alese în funcție de tipul variabilelor, numerice (Num) sau categoriale (Cat).

## Rezultate, discuții

### 1. Frecvența și vârsta apariției SLD

*Nici unul dintre pacienți nu prezenta semne de lipodistrofie la începutul studiului.*

După 3 ani de supraveghere în perioada pubertară, SLD a fost diagnosticat la 62 dintre pacienții tratați, într-o proporție mai mare la fete (46,42%) față de băieți (34,72%).

*Vârsta medie de apariție a SLD* a fost de 14.7 ani, atât la băieți cât și la fete. Minima vârstei de depistare a SLD este mai mare cu 1 an la băieți, datorită decalajului debutului pubertar.

Cunoscând că SLD este rezultatul perturbărilor metabolismului lipidic, influențat de terapia cu IP și unii INRT (dintre care rolul d4T a fost dovedit de unele studii), am luat în considerare câțiva parametri care pot influența manifestarea SLD (Tabel I).

### 2. Dislipidemia și SLD

Incidența dislipidemiei (DL) este mai crescută decât a SLD, 73% dintre fete și 84% dintre băieți înregistrând cel puțin un parametru în afara limitelor normale. Cele mai frecvente modificări sunt scăderea HDL și creșterea trigliceridelor serice.

HDL-col este scăzut la 71% dintre fete și 78% dintre băieți cu infecție HIV. Trigliceridele crescute se înregistrează la 36% dintre fete și 35% dintre băieți. Scăderea HDL combinată cu creșterea trigliceridelor s-a înregistrat la 29% băieți și 34% fete.

SLD se corelează pozitiv cu scăderea HDL la fete și

	↓ HDL	↑ TG	Trend BIA***			Nivel BIA			D4T >6l	IP >6l	Gușa+
			A	C	D	S	N	C			
<b>Băieți</b>											
SLD+(n=31)	22/31	13/31	8/31	0/31	23/31	8/31	14/31	9/31	19/31	27/31	20/31
SLD-(n=40)	26/40	9/40	2/40	27/40	11/40	11/40	10/40	19/40	21/40	12/40	15/40
<b>Total(n=71)</b>	<b>48/71</b>	<b>22/71</b>	<b>10/71</b>	<b>27/71</b>	<b>34/71</b>	<b>19/71</b>	<b>24/71</b>	<b>28/71</b>	<b>70/71</b>	<b>39/71</b>	<b>35/71</b>
<b>Fete</b>											
SLD+(n=31)	24/31	13/31	9/31	5/31	17/31	4/31	6/31	21/31	20/31	26/31	20/31
SLD-(n=31)	20/31	11/31	1/31	5/31	25/31	8/31	5/31	20/31	5/31	11/31	17/31
<b>Total</b>	<b>44/62</b>	<b>24/62</b>	<b>10/62</b>	<b>10/62</b>	<b>42/62</b>	<b>12/62</b>	<b>11/62</b>	<b>41/62</b>	<b>25/62</b>	<b>37/62</b>	<b>37/62</b>

Tabel I Frecvența factorilor care pot influența manifestarea SLD

\*A= Ascendent; C= Constant; D= Descendent

\*\*\*S (scăzut) &lt;10%; N (normal) [10-20%]; C (crescut) &gt;20%

cu creșterea trigliceridelor la băieți, rezultând diferențe legate de sex în profilul lipidic asociat SLD.

### 3. Procentul grăsimilor corporale și SLD

SLD se corelează cu IMC, apărând mai frecvent la pacienții care au recuperat deficitul de greutate înregistrat înainte de începerea terapiei antivirale (p=0.002).

Procentul grăsimilor corporale mediu (băieți 18.38%; fete 22.34%) și median (băieți 14.55%; fete 23.5%) au fost în limite normale. Nu s-a constatat un procent "critic" al grăsimilor corporale pentru apariția SLD.

Trendul BIA a fost considerat între ultimele 2 determinări (6 luni) înaintea apariției SLD la pacienții cu acest sindrom și între ultimele 6 luni înainte de finalul studiului, la pacienții fără SLD. Trendul descrescător al BIA s-a înregistrat semnificativ mai frecvent la băieți SLD+ (74%) față de

testul BIA, nu se corelează cu modificările lipidelor sanguine.

### 4. Stadiul pubertar și SLD

Apariția SLD nu este dependentă de un anumit stadiul pubertar (băieți: p=0.231; fete: p=0.832). Numărul cazurilor apărute după debutul pubertății (stadiile Tanner II, III, IV și V) este mai mare decât la copiii prepuberi, cu semnificație statistică mai mare în cazul fetelor (băieți: p=0.003; fete: p=0.001), probabil datorită creșterii hormonilor sexuali la această vârstă, cu rol în metabolismul lipidic.

### 5. Durata, tipul terapiei antivirale, dislipidemia și SLD

Analiza SLD în funcție de durata cumulativă a administrării diferitelor clase de medicamente antiretrovirale evidențiază diferențe legate de sex. Lipodistrofia apărută la un moment dat este

	Băieți			Fete		
	D4T	IP	INNRT	D4T	IP	INNRT
P (T- test))	0.009	0.007	0.450	0.0004	0.001	0.021

Tabel II Rezultatele corelației (p) între SLD și durata terapiei

	D4T-Tg↑	D4T-HDL↓	IP- Tg↑	IP-HDL↓	INNRT-Tg↑	INNRT-HDL↓
ANOVA (p)	0.005	0.317	0.0006	0.05	0.051	0.110
2T-test	3.028	-1.037	3.188	1.881	-1.803	-1.422
DF	28	46	31	39	32	32
p	0.002	0.152	0.001	0.033	0.04	0.082

Tabel III Teste statistice ale corelațiilor dintre diferite tipuri de ARV și modificările lipidelor la băieți

SLD-(27.5%), în timp ce la fete trendul descrescător a predominat atât în grupul SLD+ (55%) cât și SLD-(81%). Procentul grăsimilor corporale, exprimat de

consecința efectelor medicației curente, cumulate cu efectele medicației anterioare. Dintre pacienții monitorizați, 67% au experimentat mai mult de o

schemă antivirală. Pacienții tratați cu IP, la nivelul întregului lot, au dezvoltat mai frecvent SLD, constituind primul factor de risc ( $\chi^2$  (n = 128; DF 1) = 7.43; OR=3.075; p=0.006)

	D4T-Tg↑	D4T-HDL↓	IP- Tg↑	IP-HDL↓	INNRT-Tg↑	INNRT-HDL↓
ANOVA (p)	0.144	0.027	0.411	0.619	0.14	0.92
2T-test	-1.349	2.80	0.203	0.324	-1.670	0.089
DF	31	53	41	25	54	27
p	0.09	<b>0.003</b>	0.203	0.329	<b>0.050</b>	0.460

Tabel IV Teste statistice ale corelațiilor dintre diferite tipuri de ARV și modificările lipidelor la fete

Am determinat durata cumulativă a utilizării medicamentelor din clasa INRT(d4T), IP și INNRT la pacienții cu și fără SLD, cu vârste peste 11 ani.

Utilizarea TARV la băieții asociază mai frecvent dislipidemia decât la fete.

- D4T se asociază cu scăderea HDL-col la fete și cu creșterea trigliceridelor la băieți
- Administrarea IP la băieți se însoțește de scăderea atât a HDL cât și de creșterea trigliceridelor, în timp ce la fete IP nu se corelează cu modificarea lipidelor.
- Între INNRT și creșterea trigliceridelor există corelație inversă, atât la fete cât și la băieți, sugerând că INNRT „protejează” împotriva hipertrigliceridemieii.

Rezultatele analizei statistice a SLD raportat la durata terapiei cu diferite medicamente ARV, corespund datelor verificate la adulți privind legătura între apariția SLD și tratamentul cu d4T și IP. Asocierea SLD cu INNRT la fete are semnificație statistică redusă.

Asocierea INNRT la d4T nu influențează statistic apariția SLD nici la fete, nici la băieți.

Asocierea IP și d4T este mai frecvent în cazul SLD+ (16/31 băieți, 19/26 fete) decât în cazul SLD- (15/40 băieți și 3/31 fete), sugerând că această combinație crește riscul dezvoltării SLD, probabil prin scurtarea duratei de expunere până la apariția semnelor clinice caracteristice. Manifestarea SLD diferită la băieți și fete se poate datora susceptibilității diferite la mecanismele de toxicitate induse medicamentelor. Sexul masculin pare mai sensibil la mecanismele inflamatorii adipocitare induse mai ales de IP, în timp mecanismele toxicității mitocondriale induse de INRT (d4T) și în mai mică măsură de INNRT afectează mai mult sexul feminin.

## 6. Imunitatea, dislipidemia și SLD

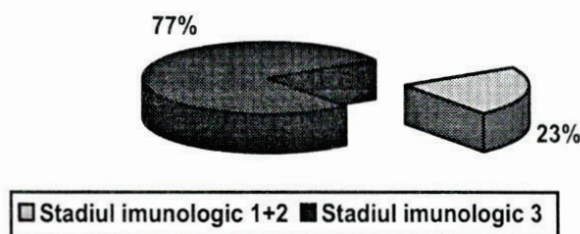
Stadiul imunologic este impus de cea mai mică

valoare (bazală) a limfocitelor CD4 înregistrată de pacient de la data diagnosticului infecției HIV. După gradul imunodepresiei se cunosc 3 stadii imunologice: 1 (CD4>500/mm3), 2 (500<CD4<200/mm3)

și 3 (CD4<200/mm3). Apariția SLD este dependentă de stadiul imunologic. Corelația este mai puternică la băieți ( $\chi^2$  (n = 71; DF 2) = 0.705 ; p=0.007) decât la fete ( $\chi^2$  (n = 62; DF 2) = 3.37; p=0.018).

		Stadiu imunologic		
		Total	3	1+2
Băieți	SLD-	40	26	14
	SLD+	31	24	7
Fete	SLD-	31	17	14
	SLD+	31	24	7

Tabel V Repartiția cazurilor cu și fără SLD după stadiul imunologic



Grafic 1

Se deduce că stadiul imunologic 3 predispune la dezvoltarea SLD (Tabel V).

Cu cât CD4 bazal are nivel mai scăzut la fete, cu atât scăderea HDL colesterolului și creșterea trigliceridelor sunt mai frecvente. Lipidele nu sunt influențate de nivelul CD4 bazal la băieți.

Imunitatea (nivelul CD4) se reabilitează în cursul TARV. După tratamente cu IP, dar și cu INNRT, pacienții SLD+ de ambele sexe au nivele mai crescute ale CD4 decât cei SLD-. Valoarea crescută a CD4 la momentul constatării SLD semnifică reabilitarea imunologică, argumentând încadrarea SLD în cadrul evenimentelor legate de reconstrucția imună prin terapie antivirală eficientă.

	Fete		Băieți	
	CD4 minim-HDL↓	CD4 minim-Tg↑	CD4 minim-HDL↓	CD4 minim-Tg↑
ANOVA (p)	0.019	0.069	0.206	0.435
2 T-test	-1.965	-2.088	-1.256	-0.791
DF	22	55	41	41
p	0.031	0.020	0.107	0.216

Tabel VI Teste statistice de corelație între CD4 bazal și modificarea lipidelor

	Băieți				Fete			
	IP		INNRT		IP		INNRT	
	SLD+	SLD-	SLD+	SLD-	SLD+	SLD-	SLD+	SLD-
Număr pacienți	23	28	1	19	18	16	8	14
Media	489.17	361.07	742	477	461.55	338.65	505.14	484.84
Mediana	384	376.5	742	528	309.5	247.5	632.75	427
Max	916	916	846	1013	1348	1196	893	874
Min	15	15	638	6	57	16	195	140

Tabel VII Nivelul imunității (numărul CD4) la pacienți SLD+/SLD- după sex și tipul medicației ARV

Există corelație negativă între nivelul CD4 și apariția dislipidemiilor, riscurile hipertrigliceridemiei la fete și scăderii HDL-colesterolului la băieți scăzând cu cât nivelul CD4 este mai mare.

Frecvența gușei este mai mare la pacienții care au și SLD (gușă+SLD+: 20/34 băieți, 20/31 fete; gușă- SLD: băieți 25/40, fete 14/31)

Gușa se asociază cu hipertrigliceridemie la fete

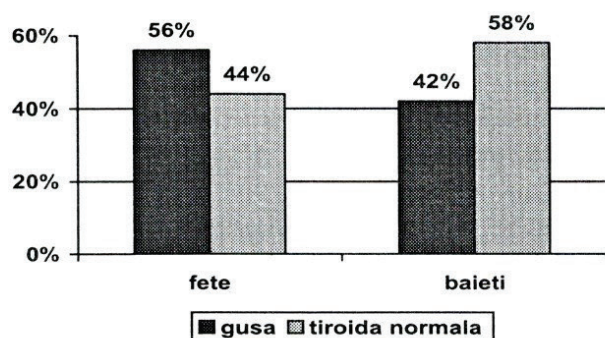
	Fete		Băieți	
	CD4 final-HDL↓	CD4 final-Tg↑	CD4 final-HDL↓	CD4 final-Tg↑
2T-test (DF)	-1.503(30)	-1.600(50)	-2.491(41)	-0.278(39)
p	0.071	0.050	0.008	0.390

Tabel VIII Teste statistice de corelație între CD4 și modificările lipidelor

## 7. Gușa clinic manifestă și SLD

Cunoscând rolul d4T în apariția gușei hipotiroidiene observat în unele studii la adulți, precum și creșterea necesarului de iod în perioada pubertară, este previzibilă apariția gușei la pacienții cu HIV de vârstă pubertară.

Dintre 148 pacienți monitorizați clinic, cu vârste între 11 și 16 ani, gușa gradul I/II s-a diagnosticat clinic palpator la 71 de pacienți (49%). Frecvența a fost mai mare la sexul feminin.



dar nu și la băieți. Prezența gușei la copiii cu HIV între 11 și 16 ani nu este influențată de scăderea HDL colesterolului și nici de creșterea trigliceridelor. Creșterea trigliceridelor este previzibilă în cazul gușei cu hipotiroidie, din cauza depresiei lipoproteinlipazei indusă de stressul metabolic.

Fete		Băieți	
gușă-HDL↓	gușă-Tg↑	gușă-HDL↓	gușă-Tg↑
$\chi^2(1)=3.733$	$\chi^2(1)=1.658$	$\chi^2(1)=1.823$	$\chi^2(1)=0.188$
p=0.05	p=0.197	p=0.176	p=0.664

Tabel IX Corelații ale gușei cu modificările lipidelor

În cazul pacienților monitorizați, după utilizarea d4T în medie 10 luni (6; 46 luni), rezultatele testului 2T nu sunt semnificative pentru corelația cu gușa (băieți: Test 2T (DF 67) = 1.453; p=0.07; fete: Test 2T (DF 40) = -0.769; p=0.22), spre deosebire de rezultatele altor studii efectuate la adulți.

**Observații**

- Iodul urinar nu a putut fi dozat
- Clinic, pacienții apar eutiroidieni, predominând cazurile cu gușă gradul I
- Nu s-au efectuat studii recente asupra incidenței gușei în populația generală și la adolescenți în zona Galați, astfel încât nu se poate aprecia în ce măsură frecvența gușei este mai mare la pacienții cu HIV. Totuși, procentajul pacienților cu HIV și gușă este de aproape 9 ori mai mare decât pragul de endemicitate (5%).

Nu se poate afirma o relație de cauzalitate între SLD și gușă. Este posibil ca ambele entități să se dezvolte independent, ca urmare a reconstrucției imune după TARV. Sunt necesare studii experimentale și clinice care să confirme rolul de "sanctuar" pentru HIV și comportamentul tiroidei în cursul reconstrucției imune.

**8. Particularități ale SLD după forma clinică**

SLD s-a diagnosticat la 62 pacienți, 31 fete și 31 băieți. La fete predomină forma mixtă de SLD în timp ce la băieți forma lipoatrofică (tabel X)

	SLD cu lipoatrofie	SLD cu hipertrofie	SLD mixt
<b>Băieți</b>	21/31	3/31	7/31
<b>Fete</b>	6/31	8/31	17/31

Tabel X Distribuția pacienților după tipul SLD

Nu sunt diferențe statistice semnificative între profilul lipidic (scăderea HDL-col sau creșterea trigliceridelor) și tipul clinic de SLD.

Inhibitorii de protează (IP) sunt asociați cu forma lipoatrofică a SLD la băieți (20/21) și cu forma mixtă la fete (16/17). Nu sunt relații semnificative între INNRT și INRT (d4T) și tipul SLD.

Asocierea gușei este diferită după tipul clinic de SLD. Toate fetele cu forma hipertrofică centrală de SLD asociază gușă, impunând câteva mențiuni:

- La toate fetele și toți băieții cu formă hipertrofică de SLD s-a efectuat ecografie tiroidiană, care

a confirmat mărirea difuză a tiroidei.

- Numărul mic al cazurilor și distribuția neomogenă a tipurilor de SLD nu permit interpretări statistice ale datelor.
- Nu s-au efectuat dozări ale hormonilor tiroi-dieni decât într-un număr mic de cazuri, interpretările statistice fiind nerelevante.

**Concluzii:**

- SLD a apărut în perioada pubertară cu frecvență de 46%, la vârsta medie de 14.7 ani, fără legătură cu un anumit stadiu puberar.
- Dislipidemiile sunt mai frecvente la pacienții cu HIV și SLD față de cei fără SLD.
- SLD la pubertate este favorizat de administrarea TARV, mai ales a IP.
- SLD este favorizat de imunodepresia bazală severă și de eficiența reconstrucției imune după TARV.
- Gușa clinic se asociază la 62.5% pacienții cu HIV și SLD.

**Bibliografie**

1. Beltran S et al - "Increased prevalence of hipothyroidism among human immunodeficiency virus infected patients: a need for screening", *Clin Infect Dis*, 2003, 37: 579-583
2. Billaud E et al - "High prevalence of thyroid abnormalities in the era of highly active antiretroviral therapy", *HIV i-Base Treatment Bulletin*, 2001, 10 (2)
3. Centers for Disease Control and Prevention: "1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults", *MMWR Morb MORTAL Wkly Rep.*, 1993, 41:984-989
4. Chantry C, Cervia J et al - "Body composition and biochemical changes in children starting or switching antiretroviral therapy", *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Alexandria, 2003, Abstract 775: 337
5. Girard P M, Katlama Christine, Pialoux G - *VIH*, 6<sup>e</sup> Edition, Doin Editeurs groupe Liaison, Paris, 2004
6. Jaquet D et col - "Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children", *AIDS*, 2000, 14(14): 2123-8
7. Lambert M et col - "Thyroid dysfunction in HIV infection", *Baillieres Clin Endocrinol Metab.*, 1994, 8 (4): 825-35
8. Vigano A, Bricalli D et al - "HAART- associated changes in body fat distribution are detectable in HIV infected children even in the absence of clinical evidence of lipodystrophy", *J. AIDS*, 2003, 32: 482-489
9. Wedekind Cynthia A, Pugatch D - "Lypodystrophy Syndrome in Children Infected With Human Immunodeficiency Virus", *Pharmacotherapy*, 2001, 21(7): 861-866
10. Weinberg GA - "Pediatric Human Immunodeficiency Virus Infection", *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th Edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, 1467-1478

	SLD atrofic		SLD hipertrofic		SLD mixt	
	Gușă+	Gușă-	Gușă+	Gușă-	Gușă+	Gușă-
<b>Băieți</b>	14	7	2	1	4	3
<b>Fete</b>	3	3	0	8	9	11

Tabel XI Repartiția gușei după tipul SLD