

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

***ASPECTE IMAGISTICE CEREBRALE LA PACIENȚII INFECTAȚI CU  
VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE DOBÂNDITE  
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT***

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. PETRE IACOB CALISTRU**

**Student-doctorant  
STOIAN MIRCEA**

**2020**

## CUPRINS

|   |    |
|---|----|
| 1. STADIUL CUNOAȘTERII DESPRE PATOGEN.....  | 9  |
| 1.1. Istoric.....   | 9  |
| 1.2. Virusul imunodeficienței umane (HIV).....  | 12 |
| 1.2.1. Epidemiologie.....   | 13 |
| 1.2.2. Structura genomică a HIV-1.....  | 14 |
| 1.2.3. Grupuri și subtipuri virale.....   | 15 |
| 1.2.4. Structura particulei virale.....   | 15 |
| 1.2.5. Infecția celulelor gazdă umană de către HIV.....   | 16 |
| 1.2.6. Capacitatea de supraviețuire a HIV în mediul extern.....                                 | 18 |
| 1.2.7. Capacitatea infectantă a HIV prin sânge și derivate.....                                 | 18 |
| 1.3. Infecția cu virusul HIV.....   | 19 |
| 1.3.1. Metode de detecție paraclinică bioumorală.....   | 20 |
| 1.3.2. Transmisibilitatea.....  | 20 |
| 1.3.3. Corelația între numărul de celule CD4 <sup>+</sup> și aspectul clinic.....               | 20 |
| 1.4. Infecții și neoplasme asociate infecției HIV în stadiul clinic SIDA.....                   | 21 |
| 1.5. Sisteme de detectare HIV.....  | 22 |
| 1.5.1. Teste imunologice de screening.....  | 22 |
| 1.5.2. Teste imunologice de confirmare.....   | 22 |
| 1.5.3. Identificarea virusului prin metode imuno-genetice.....                                  | 23 |
| 1.6. Răspunsul imunologic la HIV – rezistență, imunitate pre-existentă, factori<br>exogeni..... | 24 |
| 1.6.1. Vaccinarea împotriva virusului HIV.....  | 24 |
| 1.7. Severitatea și cursul afecțiunii.....  | 24 |
| 1.8. Tratamentul infecției cu HIV / SIDA.....   | 25 |
| 2. PATOGENIA HIV LA NIVELUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL.....                                      | 28 |
| 2.1. Neuroinvazia și proliferarea la nivelul SNC.....   | 28 |
| 2.2. Rezervorul HIV la nivelul SNC. Rolul proteinelor virale.....                               | 29 |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 2.3.   | Rolul moleculelor inflamatorii în leziunile induse de HIV la nivel neuronal..... | 31 |
| 2.4.   | Lichidul cefalorahidian în contextul neurodegenerării HIV.....                   | 32 |
| 2.5.   | Rolul neuroimagingului în contextul neurodegenerării SIDA.....                   | 32 |
| 3.     | TOXOPLASMOZA CEREBRALĂ ÎN CONTEXTUL INFECȚIEI HIV.....                           | 34 |
| 3.1.   | Morfologia parazitului.....  | 34 |
| 3.2.   | Patogeneza infecției cu <i>T. gondii</i> .....                                   | 35 |
| 3.3.   | Epidemiologie.....   | 35 |
| 3.4.   | Simptomatologie clinică. Diagnostic diferențial și pozitiv.....                  | 36 |
| 3.5.   | Diagnosticul neuroimagingului.....   | 37 |
| 3.6.   | Biopsia cerebrală în raport cu investigațiile neuroimagingului.....              | 40 |
| 3.7.   | Terapie și prevenție a neurotoxoplasmozei la pacienții HIV.....                  | 42 |
| 4.     | LIMFOMUL PRIMAR CEREBRAL ÎN CONTEXTUL INFECȚIEI HIV.....                         | 43 |
| 4.1.   | Etiologia LPSNC. Caracteristici morfopatologice.....                             | 43 |
| 4.2.   | Tablou clinic al LPSNC în relație HIV.....                                       | 44 |
| 4.3.   | Diagnosticul LPSNC.....  | 45 |
| 4.4.   | Neuroimagingul în LPSNC.....   | 45 |
| 4.4.1. | Aspect RMN și CT în LPSNC.....   | 46 |
| 4.4.2. | Imagingul SPECT cu <sup>201</sup> Thallium.....                                  | 48 |
| 4.5.   | Imagingul PET cu F-18-fluorodeoxiglucoză.....                                    | 49 |
| 4.6.   | Opțiuni terapeutice pentru pacienții HIV pozitivi cu LPSNC.....                  | 49 |
| 5.     | LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ.....                                   | 51 |
| 5.1.   | Date epidemiologice la începuturile terapiei HIV/SIDA.....                       | 51 |
| 5.2.   | Virusul John Cunningham (JCV) – patogenie.....                                   | 52 |
| 5.3.   | Criterii de diagnostic LEMP.....   | 53 |
| 5.4.   | Elemente clinico-diagnostice ale LEMP.....                                       | 54 |
| 5.5.   | Neuroimagingul în LEMP.....  | 55 |
| 5.6.   | Principii de terapie și perspectivă la pacienții cu LEMP asociat HIV-SIDA.....   | 56 |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 6.     | IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE.....   | 59 |
| 7.     | METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII.....  | 61 |
| 7.1.   | Criteriile de includere în studiu.....  | 61 |
| 7.2.   | Achiziția de imagini diagnostice prin radioimagnostică magnetică nucleară.....  | 62 |
| 7.3.   | Studiul clinico-statistic.....  | 63 |
| 7.4.   | Interpretarea rezultatelor statistice:.....   | 66 |
| 8.     | CORELAȚIILE CLINICO-IMAGISTICE PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ<br>NUCLEARĂ LA PACIENȚI INFECTAȚI HIV.....  | 69 |
| 8.1.   | Statistica descriptivă.....   | 69 |
| 8.2.   | Structura bazei de date pentru analiza statistică.....  | 73 |
| 8.3.   | Evaluarea statistică a elementelor RMN pentru pacienții cu toxoplasmoză<br>cerebrală.....   | 75 |
| 8.3.1. | Evaluarea riscului de dezvoltare a toxoplasmozei cerebrale la pacienții<br>infecțați HIV/SIDA în raport cu sexul anatomic.....                                | 77 |
| 8.3.2. | Evaluarea statistică a pacienților cu toxoplasmoză cerebrală și diagnostic<br>anterior de tuberculoză (TBC).....  | 79 |
| 8.3.3. | Localizarea leziunilor toxoplasmozice la nivelul creierului mare și al<br>cerebelului (supratentorial și subtentorial).....                                   | 79 |
| 8.3.4. | Afectarea corticală la pacienții cu toxoplasmoză cerebrală.....   | 81 |
| 8.3.5. | Analiza clinico-statistică a afectării emisferelor cerebrale la pacienții cu<br>toxoplasmoză.....   | 83 |
| 8.3.6. | Afectarea ganglionilor bazali și a talamusului la pacienții cu toxoplasmoză<br>cerebrală.....   | 85 |
| 8.3.7. | Caracteristici imagistice RMN ale cazurilor cu diagnostic de toxoplasmoză<br>cerebrală.....   | 91 |
| 8.4.   | Rezultate și evaluarea statistică a cazurilor cu leucoencefalopatie multifocală<br>progresivă (LEMP) diagnosticată RMN la pacienții cu infecție HIV/SIDA..... | 94 |
| 8.4.1. | Evaluarea apariției LEMP la pacienții infectați HIV/SIDA în raport cu sexul<br>anatomic.....  | 97 |

|        |  |     |
|--------|--|-----|
| 8.4.2. | Evaluarea statistică a pacienților cu LEMP care au co-diagnosticate alte patologii asociate infecției HIV/SIDA.....    | 98  |
| 8.4.3. | Localizarea leziunilor RMN din LEMP la nivelul creierului mare și al cerebelului (supratentorial și subtentorial)..... | 98  |
| 8.4.4. | Localizarea leziunilor la nivel cerebral la pacienții cu LEMP în contextul HIV/SIDA.....                               | 99  |
| 8.4.5. | Caracteristici imagistice RMN ale cazurilor cu diagnostic LEMP.....  | 103 |
| 8.5.   | Analiza cazurilor cu limfom primar al sistemului nervos central la pacienții cu infecție HIV/SIDA.....                 | 106 |
| 8.6.   | Analiza cazurilor care prezintă encefalită HIV/SIDA în contextul infecției HIV.<br>107                                 |     |
| 8.6.1. | Evaluarea riscului de apariție a demenței la pacienții cu encefalită HIV/SIDA în raport cu sexul anatomic.....         | 110 |
| 8.6.2. | Evaluarea pacienților cu encefalită HIV/SIDA care sunt diagnosticați cu alte co-morbidități.....                       | 111 |
| 8.6.3. | Localizarea leziunilor descrise la pacienții cu encefalită HIV/SIDA în raport cu fosele cerebrale.....                 | 112 |
| 8.6.4. | Asocierea dintre leziunile RMN la nivel cortical și cea structurilor bazale cerebrale în encefalita HIV/SIDA.....      | 113 |
| 8.6.5. | Caracteristicile imagistice RMN ale leziunilor cerebrale la cazurile cu encefalită HIV/SIDA.....                       | 118 |
| 9.     | DISCUȚII.....  | 121 |
| 10.    | CONCLUZII.....   | 127 |
| 11.    | BIBLIOGRAFIE.....  | 132 |

## Metadata

Teza de Doctorat pe care am elaborat-o include Cuprinsul, Lista de lucrări din cadrul studiilor doctorale, Lista de abrevieri, Stadiul actual al cunoașterii despre infecția HIV/SIDA și aspectele radiologice RMN întâlnite la pacienții cu necomplianță la tratamentul acestei infecții cât și la cazurile nedepistate, Contribuțiile persoanele, Concluziile, Bibliografia tezei. Astfel, volumul general al Tezei de Doctorat este de 155 de pagini, dintre care 48 de pagini corespund la Stadiul actual al cunoașterii a lucrării (ie, partea generală) iar 107 pagini sunt ocupate de Contribuțiile personale, sau partea originală a tezei de doctorat. Bibliografia include 263 referințe și ocupă 24 pagini. Teza de doctorat prezintă o iconografie științifică de 18 de figuri, 16 fiind în partea personală ele prezentându-se sub formă de grafice. Deasemenea, sunt de 67 tabele în cuprinsul părții de Contribuții personale care evidențiază calculele statistice, epidemiologice și formulele utilizate pentru verificarea și cuantificarea ipotezelor statistice de lucru.

## LISTA DE LUCRĂRI PUBLICATE ÎN CADRUL TEZEI DE DOCTORAT

1. **Stoian M.**, Erscoiu S. M., Calistru P.I. Imagery diagnostic difficulties: toxoplasmosis, primary lymphoma, progressive multifocal leukoencephalopathy. Case report and review of literature. *Medicine in Evolution*. 2019; 25(4): 339-349. ISSN 2065-376X. Timișoara, Romania.  
[http://medicineinevolution.umft.ro/2019/4\\_2019\\_final.pdf](http://medicineinevolution.umft.ro/2019/4_2019_final.pdf)
2. **Stoian M.**, Erscoiu S. M., Calistru P.I. Progressive multifocal leukoencephalopathy(PML).A case report and review of literature. *Medicine in Evolution*. 2020; 26(1): 14-18. ISSN 2065-376X. Timișoara, Romania.  
[http://medicineinevolution.umft.ro/2020/1\\_2020-cu\\_coperta\\_4.pdf](http://medicineinevolution.umft.ro/2020/1_2020-cu_coperta_4.pdf)

## **Obiectivul tezei de doctorat**

Patologia de la nivel cerebral a pacienților infectați cu virusul HIV devine un diagnostic problemă în cadrul investigațiilor imagistice, mai ales când se pune problema sub-diagnosticului diferențial dintre toxoplasmoză, limfomul primar și leucoencefalopatia multifocală progresivă în localizările de la acest nivel – cele mai frecvente patologii neurologice cu posibilitate de cuantificare și diagnosticare prin metode de radioimagică complexe, accesibile la nivel mondial.

## **Importanța și actualitatea tezei de doctorat**

Diagnosticul diferențial dintre leucoencefalopatia multifocală progresivă, toxoplasmoză și limfomul primar este practic imposibil folosind vechile metode imagistice. Eficiența investigațiilor de imagistică nucleară (RMN) diagnostice s-a dovedit a fi de un real ajutor în conformitate cu atitudinea medicală tot mai importantă care are la bază știința argumentată de evidențe statistice și morfopatologice. Cu toate acestea, la nivelul literaturii de specialitate nu sunt date clare privind corelația dintre caracteristicile cuantificabile morfologice – întindere, localizare, intensitate, structuri implicate – pe secțiunile RMN și gravitatea evolutivă a afecțiunii la momentul examinării, fapt care este parțial elucidat în prezenta teză de doctorat.

## **Stadiul actual al cunoașterii – Partea generală a tezei de doctorat**

În capitolul 1 se documentează istoricul descoperirii și evoluției epidemiologice a sindromului imunodeficienței umane dobândite (SIDA) ca urmare a infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), punându-se accent pe stadializarea evoluției afecțiunii și căile de transmitere, alături de ultimele cunoștințe acceptate în literatura de specialitate privind structura particulei virale și structura genomică a HIV alături de explicarea în detaliu a infecției celulelor gazdă umane de către HIV, cât și algoritmul de diagnosticare serologică și clinică. În capitolul 2 sunt prezentate date din literatura specifică privind neuropatologia infecției HIV / SIDA și acțiunea virală la nivelul celulelor nervoase. În capitolul 3 este prezentat stadiul actual al cunoașterii privind toxoplasmoza cerebrală în contextul infecției HIV alături de elementele și metodele neuroimagistice de diagnostic al toxoplasmozei ca și indicator de înaltă probabilitate pentru infecția HIV. Limfomul primar cerebral (LPSNC) apărut în condițiile infecției HIV, datele epidemiologice în contextul terapiei înalt antiretrovirale (HAART) elementele de diagnostic radiologic și paraclinic cât și tratamentul afecțiunii sunt prezentate în capitolul 4, iar în capitolul 5 este prezentată leucoencefalopatia multifocală progresivă ca și neuropatologie caracteristică HIV/SIDA.

## **Construcțiile personale ale tezei de doctorat**

Sunt prezentate mai multe subcapitole în cadrul capitolului 8 privind corelațiile clinico-imagistice observate prin intermediul imagisticii de rezonanță magnetică nucleară la pacienții infectați HIV cu elementele neuropatologice caracteristice;

- Subcapitolul 8.3 prezintă evaluarea statistică a elementelor RMN pentru pacienții cu toxoplasmoză cerebrală;
- Subcapitolul 8.4 prezintă evaluarea și rezultatele statistice ale cazurilor cu leucoencefalopatie multifocală progresivă;
- Subcapitolul 8.5 prezintă evaluarea descriptivă a cazurilor cu limfom primar al sistemului nervos central la pacienții cu infecție HIV/SIDA;
- Subcapitolul 8.6 prezintă analiza și evaluarea statistică a cazurilor care prezintă encefalită HIV/SIDA în contextul infecției HIV/SIDA.

Discuțiile privind rezultatele studiului cât și explicarea acestora în raport cu literatura de specialitate privind rezultatele altor studii similare sunt desfășurate în capitolul

9 , iar capitolul 10, Concluziile centralizeaza rezultatele ca urmare a contribuțiilor tezei de doctorat.

## CAPITOLUL 8 - CORELAȚII CLINICO-IMAGISTICE PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ NUCLEARĂ LA PACIENȚII INFECTAȚI HIV

Din lotul de pacienți general, am selectat un număr de 47 de pacienți la care s-au efectuat investigații imagistice prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) la nivel cerebral, fie pentru control al unei afecțiuni deja existente, fie pentru clarificare diagnostică a unei simptomatologii cerebrale preexistente. Vârsta medie a pacienților selectați pentru subplotul imagistic a fost de  $31,2963 \pm 14,0707$  ani pentru pacienții de sex feminin cu valori cuprinse între minimum 15 ani și maximum 59 de ani, cu o mediană de 26. Totodată, vârsta medie a pacienților de sex masculin a fost de  $34,2 \pm 13,7481$  ani cu valori între vârsta minimă de 16 ani și maximum de 68 de ani având o mediană în jurul vârstei de 31.

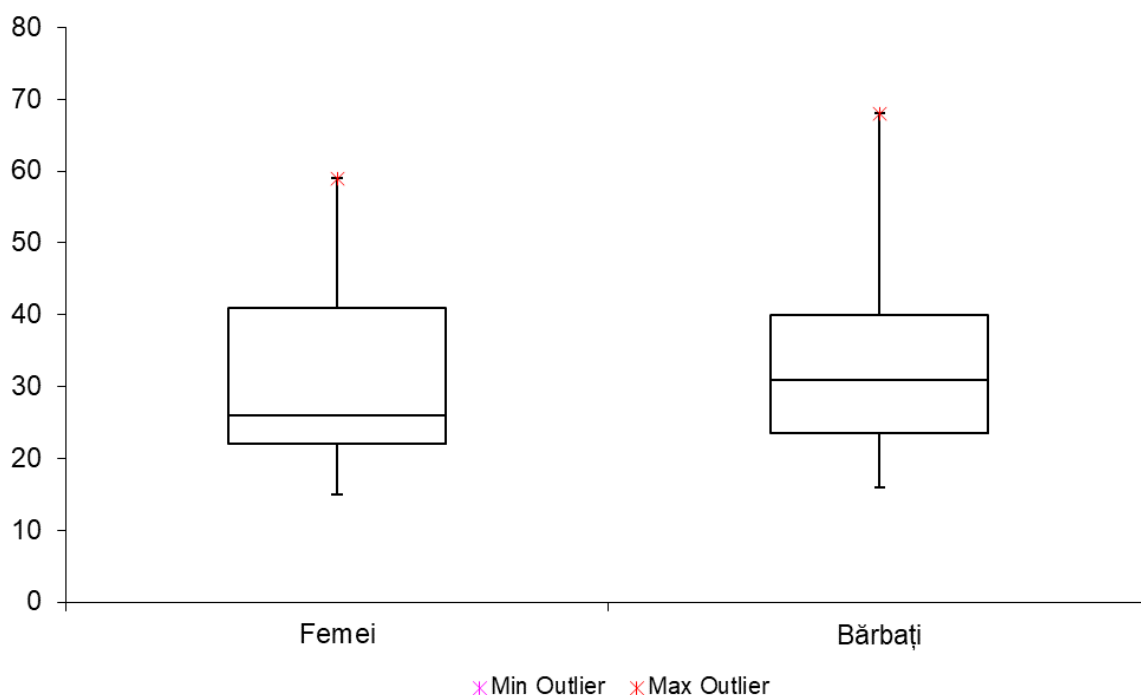


Figura 8.2. Reprezentarea grafică a distribuției quartilare a vârstelor pe sexe.

În cadrul studiului pe care l-am efectuat, pacienții infectați HIV cu elemente neuropatologice caracteristice SIDA, se pare că procentul tinerilor adulți, adolescenți și copii, în subplotul selectat sunt de până la 53,19% corespunzător segmentului de vârstă cuprins între 15 și 29 de ani.

## **Rezultatele studiului pentru pacienții cu toxoplasmoză cerebrală în cadrul infecției HIV/SIDA**

Am identificat un număr de 17 cazuri diagnosticate sau cunoscute cu toxoplasmoză cerebrală, celelalte 30 fiind încadrate cu alte patologii cerebrale. Vârsta medie a cazurilor diagnosticate este 31,64 ani  $\pm$  16,59, mediana situându-se la 26,00 ani în intervalul de minimum 15 ani și maximum 68 de ani. Pe de altă parte, cazurile fără elemente radioimagistice de toxoplasmoză au o vârstă medie de 33,033 ani  $\pm$  12,33 ani cu vârste cuprinse între minimum de 15 ani și maximum de 59 de ani cu o mediană de 31 de ani. Dintre acești pacienți, doar 3 cazuri – 2 bărbați și o femeie – au prezentat diagnostic de tuberculoză în evoluție sau tratată – din totalul de 10 pacienți infectați cu HIV/SIDA cu antecedente T.B.C cu diverse patologii, inclusiv toxoplasmoza cerebrală. Din analiza statistică a cazurilor pe care am efectuat-o, se pare că există un risc posibil pentru pacienții HIV/SIDA de sex feminin de a se îmbolnăvi cu toxoplasmoză cerebrală față de bărbați. Acest factor de risc ar fi însuși sexul feminin ( $0,05 < p < 0,5$ ) cu OR = 1,3580 cu interval de încredere 99% cuprins între 0,60 și 3,05. Totodată, un număr de 4 pacienți cu toxoplasmoză cerebrală prezintă leziuni supra și subtentoriale concomitente (23,52%), un caz având leziuni strict subtentoriale iar restul de 12 (70,59%) cazuri fiind supratentoriale fără leziuni ale cerebelului. Restul de 94,12% din cazuri prezintă cel puțin o leziune supratentorială identificată în contextul examenului RMN. Așadar, există o asociere statistică între localizarea supratentorială a leziunilor la cazurile cu toxoplasmoză, mai evidențiată la cazurile cu multiplicitate lezională, în timp ce cazurile monolezionale au șanse să aibă localizare subtentorială ( $p < 0,005$ ). În majoritatea cazurilor pe care le-am diagnosticat cu toxoplasmoză cerebrală în contextul infecției HIV/SIDA a existat și implicarea cortexului frontal cu implicarea neuropatologică a lobilor frontali, însoțite de anomalii de comportament și psihotice, existând o asociere statistică cauzală, indisolubilă ( $p < 0,005$ ).

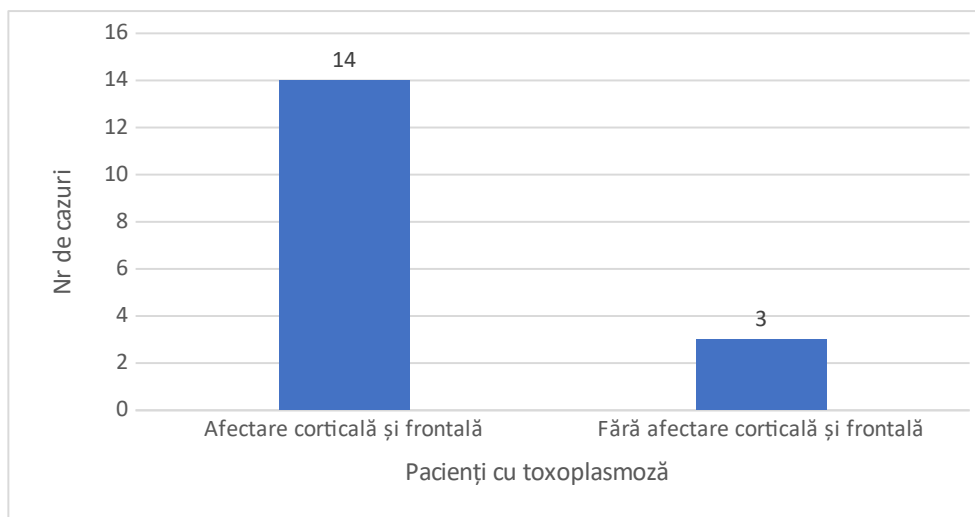


Figura 8.6. Reprezentarea grafică a distribuției cazurilor diagnosticate cu toxoplasmoză cerebrală cu afectare corticală frontală

Totodată, având în vedere implicarea celor două emisfere cerebrale în procesul patologic lezional, se pare că cele mai multe cazuri au avut câte 2 leziuni la nivelul emisferului stâng – 9 cazuri (52,94%) și – 2 leziuni la nivelul emisferului drept – 6 cazuri (37,50%).

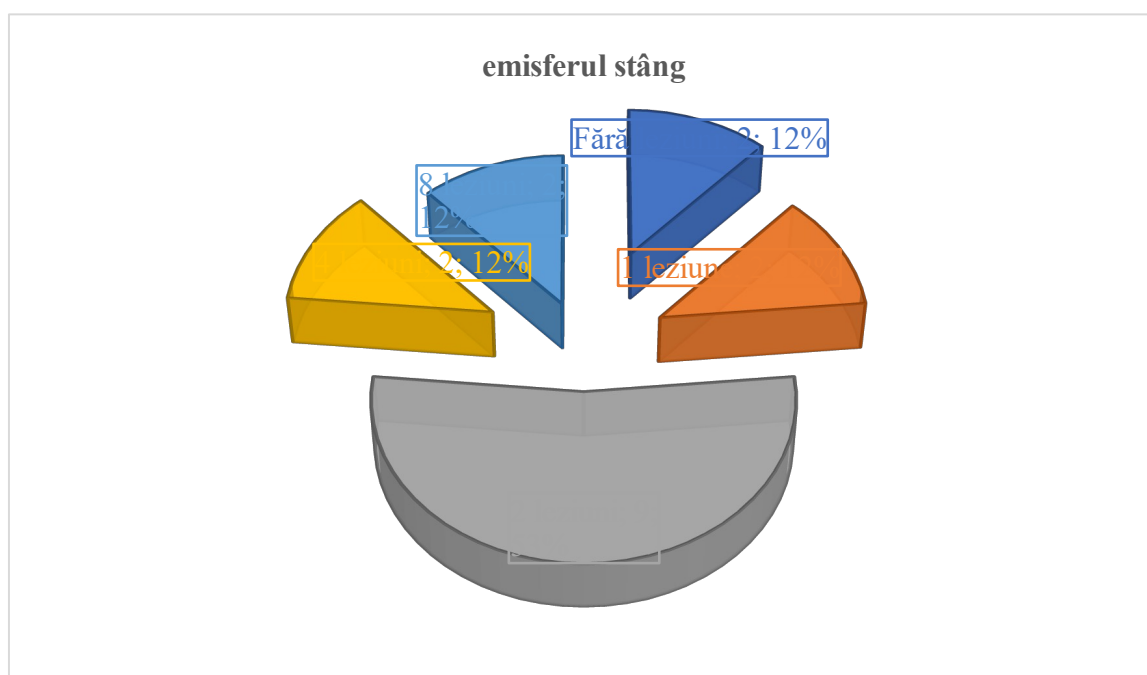


Figura 8.1. Reprezentarea grafică a distribuției numărului de leziuni la nivelul emisferului stâng la cazurile cu toxoplasmoză cerebrală.

Mai mult decât atât, un număr de 10 cazuri (58,82%) au prezentat afectarea zonei profunde cerebrale, în special în regiunea ganglionilor bazali, 9 cazuri (58,82% sau 90,00%) fiind de sex feminin și doar un singur caz de sex masculin (52,94% sau 10,00%). Asocierea dintre toxoplasmoza cerebrală și afectarea a ganglionilor bazali, identifică o legătură statistică semnificativă, apropiată de pragul de înaltă semnificație privind

implicare ganglionilor bazali și a structurilor adiacente în cazul pacienților cu toxoplasmoză cerebrală în contextul HIV / SIDA ( $p < 0,05$ ). Totodată, există o puternică asociere a leziunilor bazale cerebrale la pacientele – sex feminin – sunt aproape înalt semnificative statistic ( $p < 0,05$ ). Existența efectului de masă în cazul existenței leziunilor la nivelul talamusului este mult mai pregnantă, cel puțin din punct de vedere statistic, în cazul pacienților cu afectare la acest nivel, cu toate că în studiul nostru nu am identificat pacienți cu toxoplasmoză care să aibă leziuni detectabile la nivel talamic, ci doar în imediata vecinătate a acestuia cu implicare a celorlalte structuri bazale. În același timp, am observat și cuantificat faptul că leziunile cât mai apropiate de talamus și cu dimensiuni cât mai mici vor produce un efect de masă tot mai semnificativ în raport cu omoloagele lor din aria cortico-subcorticală ( $p < 0,005$ ). Literatura de specialitate evidențiază faptul că leziunile talamice provocate de toxoplasmoza cerebrală în contextul infecției HIV/SIDA sunt evenimente deosebit de rare pe secțiunile RMN, afirmație pe care am confirmat-o în studiul din această teză de doctorat ( $p < 0,0005$ ).

Edemul perilezional a fost detectabil și cuantificabil la 14 examinări RMN (82,35% - [CI95: 56,57;96,20%]), element caracteristic pentru leziunile de toxoplasmoză cerebrală; celelalte 3 cazuri (17,65% - [CI95:3,80;43,43%]) nu au prezentat elemente evidente RMN ale edemului perilezional, existând suspiciuni în privința acestuia astfel, fiind relevată o asociere cu o înaltă probabilitate statistică potrivit căreia edemul perilezional este asociat cu priza la contrast periferică prin mecanism direct ( $p < 0,005$ ).

### **Rezultatele studiului pentru pacienții cu leucoencefalopatie multifocală progresivă (LEMP) în cadrul infecției HIV/SIDA**

Din totalul cazurilor evaluate radioimagic am identificat un număr de 6 cazuri (12,77%; [CI95:4,83;25,74%]) care au prezentat elemente diagnostice imagistice pentru leucoencefalopatie multifocală progresivă (LEMP), aceasta fiind o patologie înalt asociată cu infecția HIV/SIDA cunoscută în literatura de specialitate ca atare. Distribuția pe sexe s-a dovedit a fi egală, raportul M:F fiind 1:1 – 3 femei și 3 bărbați, cu procente egale (50,00%). Vârsta medie a pacientelor cu LEMP a fost de  $29,33 \pm 7,23$  de ani, valorile fiind cuprinse între un minimum de 21 de ani și un maximum de 37 de ani, iar la pacienții de sex masculin media a fost de  $26,667 \pm 9,07$  ani cu valori cuprinse între minimum 23 de ani și maximum 37 de ani, cu o mediană de 33 de ani, respectiv, 23 de ani. Raportul pacienților de sex masculin cu LEMP la ceilalți pacienți bărbați cu alte patologii cerebrale este de un

caz la 8 cazuri, iar cel al pacienților de sex feminin cu diagnostic LEMP la celelalte paciente cu alte maladii este de 1:5,66 cazuri.

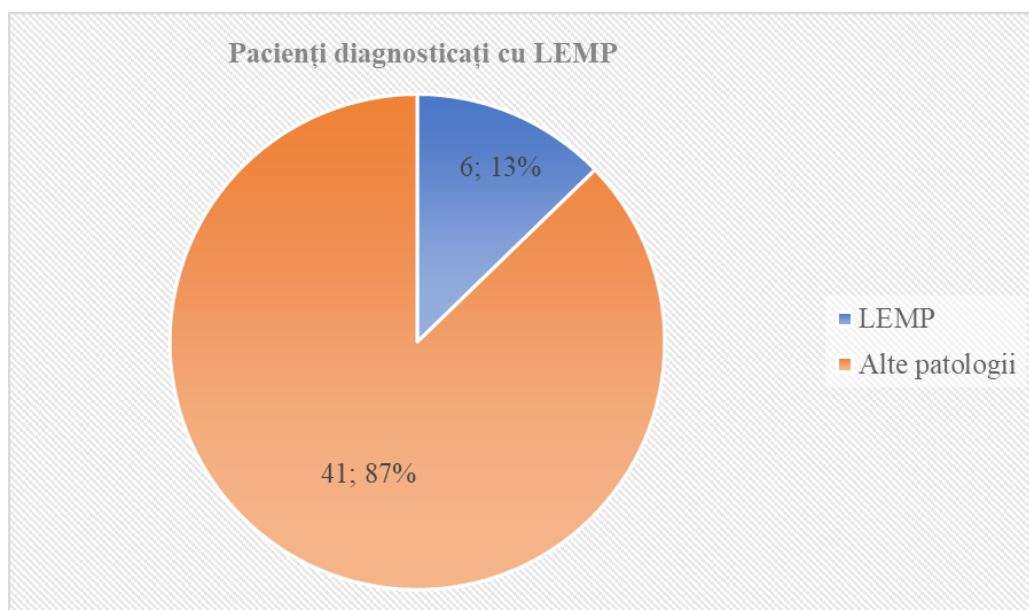


Figura 8.2. Reprezentarea grafică a distribuției cazurilor diagnosticate LEMP din lotul selectat pentru studiul RMN al leziunilor cerebrale asociate HIV/SIDA.

Am identificat 4 cazuri care au prezentat leziuni subtentoriale (66,67%), în timp ce la 5 cazuri au fost obiectivabile leziuni supratentoriale (83,33%). Dintre acestea 2 cazuri nu au avut leziuni subtentoriale, doar supratentoriale, iar un singur caz a prezentat doar leziuni cerebeloase. Totodată, un număr de 3 cazuri (50%) au prezentat coexistența leziunilor atât la nivel supratentorial cât și subtentorial. În același timp, cazurile LEMP identificate prin metode radioimagistice RMN au prezentat afectare, implicare sau leziuni independente ale cortexului cerebral, în special la nivelul cortexului lobilor frontali. Spre exemplu, la un caz, s-a identificat, spre exemplu, existența unor leziuni sub forma unor plaje mari extinse, la nivelul lobului frontal medial stâng, frontal superior stâng cu extinderea la nivel capsulo-lenticular, talamic drept, peduncul cerebelos mijlociu, dar și cerebelos bilateral. Așadar, pacienții cu afectarea capului nucleului caudat și a talamusului au demonstrat pe secțiunile RMN leziuni bilaterale la lobi frontali, leziuni capsulo-lenticulare; dintre aceștia, s-au remarcat un caz care a avut leziuni subtentoriale la nivelul pedunculilor cerebeloși mijlocii, iar altul, cu leziuni în plaje care s-au extins la nivelul lobilor occipitali, preponderent în jurul cornului occipital cu arii de glioză.

Mai mult decât atât, am observat că afectarea talamică este favorizată de implicarea nucleului caudat în plajele lezionale descrise pe secțiunile RMN, probabilitatea ca talamusul să fie implicat în leziune fiind strâns corelată cu extinderea procesului

patologic către profunzimea creierului pe traiectul fibrelor în *U*. Pe de altă parte, bilateralitatea leziunilor cerebrale la pacienții diagnosticați cu LEMP în contextul HIV/SIDA este ubicuitară indiferent de vârstă, sex sau localizarea acestora în raport cu fibrele *U* cerebrale, dovedindu-se o relație semnificativă între numărul de leziuni la nivelul emisferului stâng față de cel drept, gradul de afectare al emisferului cerebral stâng fiind în interrelație cu gradul de afectare al emisferului controlateral ( $p < 0,005$ ) întinderea plajelor lezionale la nivelul fiecărui emisfer cerebral fiind corelat cu al celuilalt ( $p < 0,05$ ).

Ca urmare a acestor date, am observat că plajele lezionale cu cât sunt mai mari cu implicarea mai multor structuri, eventual, cu potențială bilateralitate a leziunilor la ambele emisfere și extindere la nivel subtentorial, cu atât efectul de masă devine tot mai probabil, chiar vizibil, fiind vizibilă pe secțiunile RMN captarea elementelor de contrast în periferia acestora, acest lucru fiind înalt asociat cu implicarea nucleului caudat în plajele LEMP ( $p < 0,005$ ).

### **Rezultatele studiului pentru pacienții cu limfom primar (LPSNC) în cadrul infecției HIV/SIDA**

Am reușit să identific pentru studiul doctoral privind acest tip de patologie (ie, LPSNC) doar două cazuri a căror evoluție și diagnostic radioimagic le-am prezentat în subcapitolul 8.5 intitulat „Analiza cazurilor cu limfom primar al sistemului nervos central la pacienții cu infecție HIV/SIDA”. Așadar am documentat următoarele : (1) o femeie în vârstă de 59 de ani și (2) un bărbat în vârstă de 28 de ani, amândouă cazuri cu leziuni supratentoriale.

(1) La pacientul în vârstă de 28 de ani s-a efectuat un RMN cerebral nativ și cu administrare de substanță de contrast, în combinație cu angio-RMN cerebral evidențiindu-se o leziune la nivelul substanței cortico-subcorticale frontale superioare drepte o leziune rotund-ovalară cu contur neregulat, cu diametru axial de 19/13 mm și cranio-caudal pe 16 mm cu structura neomogenă cu semnal intermediar în secvența T1, T2 / FLAIR în centrul leziunii, și periferia leziunii în hipersemnal T2/FLAIR, cu restricție inelară de difuzie a apei și priza periferică de contrast.

(2) Pacienta în vârstă de 59 de ani a prezentat la nivelul substanței albe cortico-subcorticale fronto-parietale bilaterale, precum și la nivelul corpului calos, multiple plaje lezionale cu contur șters, în hiposemnal T1, hipersemnal T2/FLAIR cu restricție de difuzie a apei și cu progresivă de substanță de contrast. Totodată am observat o ușoară dilatare a

sistemului ventricular simetric cu dimensiuni mai mari pe linia mediană. Am documentat spectroscopia RMN centrată la nivelul genunchiului corpului calos care a evidențiat creșterea semnificativă a colinei cu inversarea raportului colina/creatina, corelat cu celularitatea crescută a leziunii având în vedere scăderea valorilor pentru N-acetil-aspartat – ca marker neuronal – și creșterea concomitentă, semnificativă, a vârfului concentrației lactatului ca urmare a producerii glicolizei anaerobe. Ca urmare a spectroscopiei, am observat că spectrul generat de voxel-ul descris la spectro-RMN este înalt sugestiv pentru LPSNC.

### **Rezultatele studiului pentru pacienții cu encefalită în cadrul infecției HIV/SIDA**

În cadrul lotului selectat pentru analiza elementelor RMN a patologiilor cerebrale asociate infecției HIV/SIDA, am documentat 22 de cazuri fără alte neuropatologii – cum ar fi toxoplasmoza, LEMP sau LPSNC – doar elementele de atrofie cerebrală și leziuni ale substanței cerebrale sugestive pentru evoluției demenței și a encefalopatiei în contextul HIV/SIDA. Acești pacienți s-au încadrat între 15 și 59 de ani cu vârsta medie de  $32,95 \pm 12,47$  ani - 12 cazuri au fost pacienți de sex feminin (54,54%) - vârsta medie de  $31,6667 \pm 14,8956$  ani cu o mediană de 24 de ani, vârstele fiind cuprinse între o minimă de 15 ani și o maximă de 59 de ani - și 10 pacienți de sex masculin (45,45%) - o vârstă medie de  $34,5 \pm 9,3363$  ani cu o minimă de 16 ani și o maximă de 48 de ani.

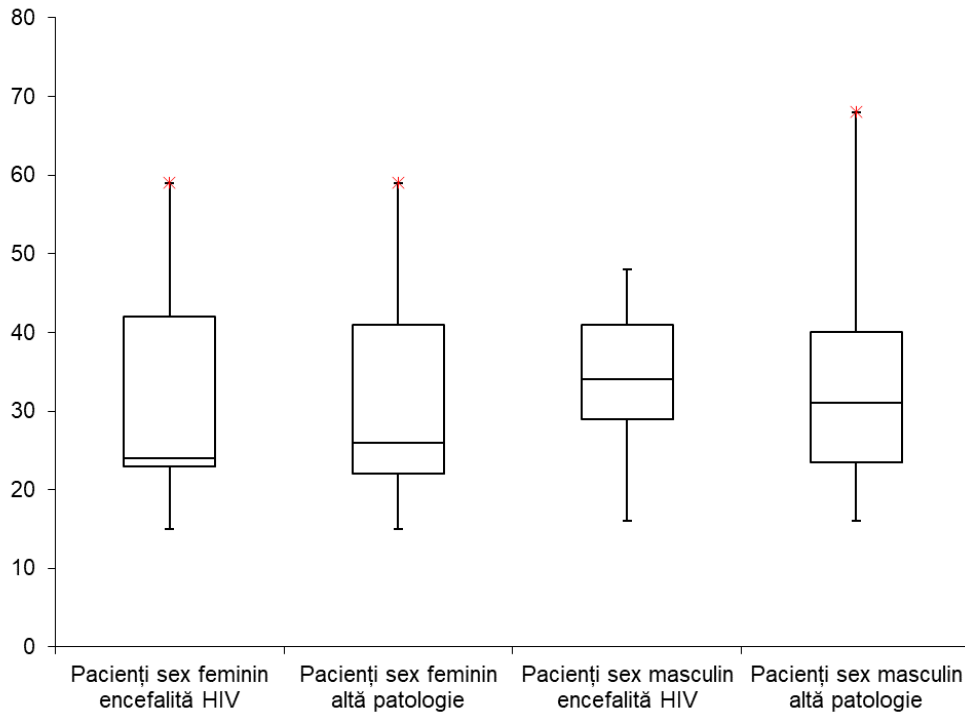


Figura 8.3. Reprezentarea quartilară a vârstelor după sex și diagnosticul leziunilor cerebrale în lotul selectat pentru studiul RMN cerebral.

Am observat că există o interrelație între sexul pacienților și gradul de afectare corticală la pacienții cu encefalită HIV/SIDA, acest lucru fiind intercondiționat de prezența și a altor factori, fiind necesar un studiu mult mai amplu cu un număr mai mare de pacienți incluși pentru a avea o valoare de înaltă semnificație statistică, rezultatul pe care l-am obținut fiind în imediata vecinătate a pragului de semnificație statistică ( $p < 0,05$ ). Un număr de 6 pacienți (27,27%; CI95% [10,73; 50,22%]) au prezentat un diagnostic de tuberculoză pulmonară în antecedentele personale patologice – 4 femei și 2 bărbați. Având în vedere că și la acești pacienți se pot identifica leziuni – plaje lezionale pe secțiuni RMN, am documentat un număr de 20 cazuri au prezentat leziunile cuantificate, obiectivate prin tehnici imagistice RMN la nivelul fosei supratentoriale, iar alte 10 (45,45%) cazuri au avut, de asemenea, leziuni la nivelul fosei posterioare (subtentoriale) fără a exista însă vreo asociere semnificativă statistică între localizările anatomice ale acestora ( $p > 0,05$ ).

În cadrul pacienților cu encefalită HIV/SIDA și leziuni talamice, am documentat cazurile a 4 femei (18,18%) și a 3 bărbați (13,63%), fără a putea dovedi o interrelație între existența leziunilor imagistice RMN la nivel talamic în contextul encefalitei HIV/SIDA ( $p > 0,05$ ). Se pare că doar 5 cazuri (22,72%) au prezentat atât leziuni la nivelul talamsului cât și la nivelul structurilor bazale cerebrale – nucleul caudat, nuclei bazali – dar și la

nivelul nucleului lenticular. Din cele 22 de cazuri cu encefalită HIV, la doar două cazuri au fost descrise leziuni strict la nivelul talamusului (9,09%), fără a putea dovedi o interrelație semnificativă statistic între existența leziunilor la nivelul talamusului și a structurilor bazale cerebrale ( $p > 0,05$ ). Pe de altă parte, am putut demonstra interrelația între prezența leziunilor talamice decelabile pe secțiunile RMN și categoriile de vârstă prin valori interval diferite, această relație fiind semnificativă statistic cu relevarea diferențe notabile între vârstele pacienților cu encefalită HIV/SIDA și leziuni talamice față de cei care nu prezintă aceste leziuni ( $p > 0,05$ ).

## CONCLUZII

Concluziile trase în urma studiului realizat în cadrul acestei teze de doctorat sunt:

1. Au fost selectați un număr de 47 de pacienți cărora li s-au efectuat investigații imagistice prin rezonanță magnetică nucleară la nivel cerebral.
2. Lotul selectat pentru analiza statistică a elementelor și caracteristicilor radioimagistice pe imagerie magnetică nucleară (RMN) este omogen și reprezentativ pentru populația pacienților infectați cu virusul HIV ajunși în stadiul de evoluție SIDA.
3. Raportul între pacienții de sex masculin și cei de sex feminin a fost de 1 : 1,35, cu o ușoară predominanță a pacientelor – 27 de femei (57,45%) și 20 de bărbați (42,55%).
4. Vârsta medie a pacienților de sex feminin a fost de  $31,2963 \pm 14,0707$  ani cu valori între 15 ani și 59 de ani, și o mediană de 26 ani.
5. Vârsta medie a pacienților de sex masculin a fost de  $34,2 \pm 13,7481$  ani cu valori între 16 și, respectiv, 68 de ani cu o mediană de 31.
6. În studiul realizat există un procent ridicat pentru tinerii adulți infectați cu virusul HIV/ SIDA – vârsta 22, 23 de ani ( 8,51% ) și, respectiv, pentru 24 de ani (6,38%) – urmată de un vârf la pacienții cu vârste cuprinse între 39 și 41 de ani.
7. Pacienții infectați HIV cu elemente neuropatologice imagistice caracteristice imunodeficienței avansate s-au încadrat în segmentul de vârstă de la 15 până la 29 de ani, reprezentând 53,19% din totalul pacienților incluși în studiu.
8. Distribuția frecvenței vârstei între pacienții de sex feminin și masculin este aproximativ egală cu discrete variante între aceștia.
9. Din toate cazurile incluse în studiu, doar 17 cazuri (36,17%) au fost diagnosticate cu toxoplasmoză cerebrală pe secțiunile RMN efectuate.
10. Vârsta medie a cazurilor diagnosticate cu toxoplasmoză cerebrală a fost de 31,64 ani  $\pm$  16,59 cu o mediană de 26 de ani, pacienții situându-se în intervalul de vârstă 15 – 68 de ani; testul parametric ANOVA relevă reprezentativitatea lotului cu acest diagnostic ( $p=0,7457$ ;  $F$ -statistic = 0,1065).
11. Lotul pacienților cu toxoplasmoză cerebrală este subîmpărțit în 11 pacienți de sex feminin (64,7%) și 6 cazuri de sex masculin (35,29%).
12. Vârsta medie a pacienților de sex masculin diagnosticați cu toxoplasmoză cerebrală a fost de  $36,66 \pm 21,96$  ani.

13. Vârsta medie a pacienților de sex feminin diagnosticați cu toxoplasmoză cerebrală a fost de  $28,90 \pm 13,26$  ani .
14. Vârsta majorității cazurilor cu diagnosticul de toxoplasmoză cerebrală este aglomerată în jurul valorii de 26 de ani.
15. Apariția leziunilor de toxoplasmoză cerebrală la pacientele infectate HIV este mai probabilă decât la cazurile de sex masculin, sexul feminin fiind însuși un factor favorizant al acestui diagnostic aproape semnificativ statistic în lotul studiat ( $p \leq 0,05$ ).
16. Leziunile de toxoplasmoză cerebrală a fost prezente la nivel supra- și subtentorial concomitent la 4 cazuri (23,52%), un caz a fost strict subtentorial iar restul au prezentat leziuni doar la nivel supratentorial – 12 cazuri (70,59%).
17. Cazurile cu toxoplasmoză cerebrală – în contextul infecției HIV/SIDA – care prezintă multiplicitate lezională supratentoriale au șanse mai mari de a dezvolta leziuni multiple subtentoriale ( $p < 0,005$ ).
18. Afectarea la nivel cortical și a lobilor frontali – a fost prezentă la majoritatea celor diagnosticați cu toxoplasmoză cerebrală – 14 cazuri, 82,35%.
19. Există o interrelație înalt semnificativă statistic între diagnosticul de toxoplasmoză cerebrală în contextul HIV/SIDA și afectarea concomitentă a lobilor frontali, cât și a cortexului cerebral ( $p < 0,005$ ).
20. În rândul cazurilor cu diagnostic de toxoplasmoză cerebrală pe secțiunile RMN s-au prezentat mai multe leziuni la nivelul emisferului drept față de emisferul stâng per caz; nu există o interrelație semnificativă statistic între numărul de leziuni la nivelul emisferului drept față de cel stâng ( $p > 0,05$ ).
21. Un număr de 10 cazuri cu infecție HIV/SIDA (58,82%) au prezentat leziuni de toxoplasmoză cerebrală cu implicarea ariilor profunde cerebrale – structuri bazale și talamus; dintre aceștia, 9 cazuri au fost de sex feminin.
22. Există o predispoziție cu înaltă probabilitate statistică între afectarea ariilor profunde, bazale cerebrale la pacienți cu toxoplasmoză cerebrală în contextul HIV/SIDA la pacienții cu multiplicitate lezională ( $p < 0,05$ ).
23. Efectul de masă la pacienții cu toxoplasmoză cerebrală în contextul HIV/SIDA este evident la pacienții cu leziuni întinse care sunt tot mai profunde, care să implice nucleul caudat, nucleii bazali sau în imediata vecinătate a acestora ( $p < 0,05$ ).
24. Leziunile talamice în toxoplasmoza cerebrală în contextul infecției HIV/SIDA sunt foarte rar identificate pe secțiunile RMN de diagnostic ( $p < 0,005$ ).

25. Restricția pentru difuzia apei (DWI) a fost pozitivă la 5 cazuri diagnosticate cu toxoplasmoză cerebrală (29,41% - interval de încredere 95% : 10,31 - 55,96%).
26. Priza la contrast a fost pozitivă la 12 pacienți cu toxoplasmoză cerebrală pe secțiunile RMN (70,59% - interval de încredere 95%: 44,04 - 89,69%).
27. Toate cazurile au prezentat leziuni hipointense în WIT1 (100%), majoritatea fiind hiperintense în WIT2 – 15 pacienți (88,24% - interval de încredere 95%: 63,56 - 98,54% ) – în timp ce la doi pacienți leziunile au fost hipointense (11,76% - interval de încredere 95% :1,46 - 36,44% ).
28. Edemul perilezional a fost detectabil și cuantificabil la 14 pacienți cu toxoplasmoză cerebrală pe secțiunile RMN (82,35% - interval de încredere 95%: 56,57 - 96,20% ), element caracteristic pentru acest diagnostic.
29. Edemul perilezional este asociat aproape indisolubil cu priza la contrast periferică pe secțiunile RMN la pacienții cu toxoplasmoză cerebrală în contextul HIV/SIDA ( $p < 0,005$ ).
30. La cazurile cu toxoplasmoză cerebrală în contextul infecției HIV/SIDA asocierea dintre edemul cerebral perilezional și priza la contrast periferică a fost indisolubilă și exclusivă ( $p < 0,005$ ).
31. Din totalul cazurilor evaluate radioimagic prin RMN (47 cazuri, 100%), un număr de 6 cazuri (12,77%; interval de încredere 95% : 4,83 - 25,74% ) au prezentat elemente diagnostice imagistice pentru leucoencefalopatie multifocală progresivă (LEMP).
32. Între cazurile diagnosticate cu LEMP, raportul sex masculin: sex feminin (M:F) fiind 1:1 – 3 femei și 3 bărbați.
33. Vârsta medie a cazurilor de sex feminin infectate HIV cu LEMP pe secțiunile RMN a fost de  $29,33 \pm 7,23$  de ani, cu valori între 21 de ani și 37 de ani.
34. Vârsta medie la pacienții de sex masculin infectați HIV cu LEMP pe secțiunile RMN a fost de  $26,667 \pm 9,07$  ani cu valori cuprinse între 23 de ani și 37 de ani.
35. La nivelul cazurilor cu leziuni LEMP pe secțiunile RMN, 4 pacienți au prezentat leziuni subtentoriale (66,67%), în timp ce 5 cazuri au avut leziuni supratentoriale (83,33%).
36. Dintre pacienții cu LEMP pe secțiunile RMN, 2 cazuri au avut doar leziuni supratentoriale și, respectiv, un caz, doar leziuni subtentoriale.
37. Nu există o asociere semnificativă statistic între localizările leziunilor, numărul și dimensiunile acestora LEMP la nivelul foselor cerebrale ( $p \approx 0,47$ ;  $p > 0,05$ ).

38. Nu există asociere semnificativă între implicarea lezională a nucleului caudat și a lobului frontal pe secțiunile RMN – uni- sau bilateral – la pacienții cu LEMP este apropiată de pragul maxim al semnificației statistice ( $p > 0,05$ ).
39. Nu există asociere semnificativă între implicarea lezională a talamusului și a nucleului caudat pe secțiunile RMN – la pacienții cu leziuni LEMP este apropiată de pragul maxim al semnificației statistice ( $p > 0,05$ ).
40. Numărul de plaje lezionale identificate pe secțiunile RMN la pacienții LEMP aproximativ egal pentru cele două emisfere cerebrale, fiind documentate în total 12 leziuni în emisferul drept, respectiv, 13 leziuni în cel stâng.
41. Numărul de plaje lezionale identificate pe secțiunile RMN la pacienții cu LEMP la nivelul unei emisfere cerebrale este strâns corelat cu numărul de leziuni identificate la nivelul celeilalte emisfere ( $p < 0,005$ ).
42. Gradul de întindere a plajelor lezionale la nivelul unui emisfer cerebral este strâns cu cel la nivel controlateral ( $p < 0,005$ ).
43. Existo o asociere indisolubilă și exclusivă între implicarea nucleului caudat în plajele lezionale din LEMP și apariția efectului de masă la pacienții infectați HIV/SIDA, pe secțiunile RMN ( $p < 0,005$ ).
44. Existența efectului de masă și a prizei la contrast periferică a plajelor lezionale la pacienții infectați HIV/SIDA și diagnosticați cu LEMP pe secțiuni RMN sunt indisolubile și exclusive ( $p < 0,05$ ).
45. În lotul de pacienți selectați pentru prezentul studiu – 47 de cazuri infectate HIV/SIDA – doar 2 cazuri au prezentat pe secțiunile RMN leziuni sugestive de limfom primar al sistemului nervos ulterior confirmate prin biopsie cerebrală: o femeie în vârstă de 59 de ani și un bărbat în vârstă de 28 de ani, amândouă având plaje lezionale supratentoriale.
46. În cadrul lotului selectat pentru studiul RMN al patologiilor cerebrale asociate infecției HIV/SIDA, s-au identificat un număr de 22 de cazuri cu encefalită HIV/SIDA (46,80%) cu o vârstă medie de  $32,95 \pm 12,47$  ani, vârstele fiind situate în intervalul 15 și 59 de ani cu o mediană de 31 de ani.
47. În rândul pacienților cu elemente de encefalită HIV/SIDA pe secțiunile RMN, 12 cazuri au fost pacienți de sex feminin (54,54%) cu vârsta medie de  $31,6667 \pm 14,8956$ , situate în intervalul de 15-59 ani, iar alții 10 pacienți au fost de sex masculin (45,45%) cu o vârstă medie de  $34,5 \pm 9,3363$  ani în intervalul 16-48 de ani.

48. Dintre pacienții cu encefalită HIV/SIDA, 6 pacienți (27,27%) au prezentat un diagnostic de tuberculoză pulmonară – aflat în evoluție sau remis – în antecedentele personale patologice, fără să existe o interrelație statistică semnificativă ( $p > 0,05$ ).
49. Există o interrelație semnificativă statistic între sexul pacienților și gradul de afectare corticală în contextul encefalitei HIV/SIDA ( $p \leq 0,05$ ).
50. Localizarea plajelor lezionale pe secțiunile RMN la pacienții cu encefalită HIV/SIDA la nivelul foselor cerebrale nu este corelată semnificativ statistic cu nici-un alt parametru radioimagic ( $p > 0,05$ ).
51. Localizarea plajelor lezionale pe secțiunile RMN la pacienții cu encefalită HIV/SIDA la nivelul structurilor profunde cerebrale – talamus, nucleu caudat, nuclei bazali – nu este influențată de vârsta sau sexul anatomic al pacienților incluși în studiu ( $p > 0,05$ ).

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med. 1981 Dec;305(24):1425–31.
2. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981 Jul;30(25):305–8.
  3. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting--United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1985 Jun;34(25):373–5.
  4. Hirsch M, Kaplan J. The biomedical impact of the AIDS epidemic. In: Broder S, Merigan T, Bolognesi D, editors. Textbook of AIDS Medicine. Baltimore; 1994. p. 3–12.
  5. Institute of Medicine (US) Committee for the Oversight of AIDS Activities. CDC Classification System for HIV Infections and Revised Case Definition for AIDS. In: Confronting AIDS. 1998.
  6. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports. 1992 Dec;41(RR-17):1–19.
  7. Luciw P. Human immunodeficiency viruses and their replication. In: Fields B, editor. Virology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 1881–952.

8. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011 Sep;1(1):a006841.
9. Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature.* 1999 Feb;397(6718):436–41.
10. Piot P, Quinn TC. Response to the AIDS pandemic--a global health model. *N Engl J Med.* 2013 Jun;368(23):2210–8.
11. Lemey P, Pybus OG, Wang B, Saksena NK, Salemi M, Vandamme A-M. Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 May;100(11):6588–92.
12. Tebit DM, Arts EJ. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect Dis.* 2011 Jan;11(1):45–56.
13. Robbins KE, Lemey P, Pybus OG, Jaffe HW, Youngpairoj AS, Brown TM, et al. U.S. Human immunodeficiency virus type 1 epidemic: date of origin, population history, and characterization of early strains. *J Virol.* 2003 Jun;77(11):6359–66.
14. van de Laar MJ, Likatavicius G, Stengaard AR, Donoghoe MC. HIV/AIDS surveillance in Europe: update 2007. *Eurosurveillance.* 2008;13(50):19066.
15. HIV infection among heterosexuals at increased risk--United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013 Mar;62(10):183–8.
16. HIV-2 Infection Surveillance--United States, 1987-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 Jul;60(29):985–8.
17. Bello G, Afonso JM, Morgado MG. Phylodynamics of HIV-1 subtype F1 in Angola, Brazil and Romania. *Infect Genet Evol.* 2012 Jul;12(5):1079–86.
18. Sauter D, Unterweger D, Vogl M, Usmani SM, Heigele A, Kluge SF, et al. Human tetherin exerts strong selection pressure on the HIV-1 group N Vpu protein. *PLoS Pathog.* 2012 Dec;8(12):e1003093.
19. Kuiken C, Leitner T, Hahn B, Mullins J, Wolinsky S, Foley B, et al. HIV Sequence Compendium 2012. Los Alamos, NM: Los Alamos National Lab;
20. Vicenzi E, Poli G. Novel factors interfering with human immunodeficiency virus-type 1 replication in vivo and in vitro. *Tissue Antigens.* 2013 Feb;81(2):61–71.
21. Peeters M, Sharp PM. Genetic diversity of HIV-1: the moving target. *AIDS.* 2000;14 Suppl 3:S129-40.
22. Vallari A, Holzmayer V, Harris B, Yamaguchi J, Ngansop C, Makamche F, et al. Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon. *J Virol.* 2011 Feb;85(3):1403–7.

23. Simon F, Maucelere P, Roques P, Loussert-Ajaka I, Muller-Trutwin MC, Saragosti S, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med.* 1998 Sep;4(9):1032–7.
24. Ward MJ, Lycett SJ, Kalish ML, Rambaut A, Leigh Brown AJ. Estimating the rate of intersubtype recombination in early HIV-1 group M strains. *J Virol.* 2013 Feb;87(4):1967–73.
25. McCutchan FE. Understanding the genetic diversity of HIV-1. *AIDS.* 2000;14 Suppl 3:S31-44.
26. Vanden Haesevelde M, Decourt JL, De Leys RJ, Vanderborcht B, van der Groen G, van Heuverswijn H, et al. Genomic cloning and complete sequence analysis of a highly divergent African human immunodeficiency virus isolate. *J Virol.* 1994 Mar;68(3):1586–96.
27. Gurtler LG, Hauser PH, Eberle J, von Brunn A, Knapp S, Zekeng L, et al. A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon. *J Virol.* 1994 Mar;68(3):1581–5.
28. Gelderblom HR. Assembly and morphology of HIV: potential effect of structure on viral function. Vol. 5, *AIDS (London, England)*. England; 1991. p. 617–37.
29. Parren PW, Moore JP, Burton DR, Sattentau QJ. The neutralizing antibody response to HIV-1: viral evasion and escape from humoral immunity. *AIDS.* 1999;13 Suppl A:S137-62.
30. Gelderblom HR, Reupke H, Pauli G. Loss of envelope antigens of HTLV-III/LAV, a factor in AIDS pathogenesis? Vol. 2, *Lancet (London, England)*. England; 1985. p. 1016–7.
31. Selhorst P, Gruppung K, Tong T, Crooks ET, Martin L, Vanham G, et al. M48U1 CD4 mimetic has a sustained inhibitory effect on cell-associated HIV-1 by attenuating virion infectivity through gp120 shedding. *Retrovirology.* 2013 Feb;10:12.
32. Levy JA. Virus-host interactions in HIV pathogenesis: directions for therapy. *Adv Dent Res.* 2011 Apr;23(1):13–8.
33. Chang M, Gottlieb GS, Dragavon JA, Cherne SL, Kenney DL, Hawes SE, et al. Validation for clinical use of a novel HIV-2 plasma RNA viral load assay using the Abbott m2000 platform. *J Clin Virol.* 2012 Oct;55(2):128–33.
34. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science.* 1996 May;272(5263):872–7.

35. Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikmets R, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CCR5* structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE . Science. 1996 Sep;273(5283):1856–62.
36. Stein BS, Gowda SD, Lifson JD, Penhallow RC, Bensch KG, Engleman EG. pH-independent HIV entry into CD4-positive T cells via virus envelope fusion to the plasma membrane. Cell. 1987 Jun;49(5):659–68.
37. Sousa R, Chung YJ, Rose JP, Wang BC. Crystal structure of bacteriophage T7 RNA polymerase at 3.3 Å resolution. Nature. 1993 Aug;364(6438):593–9.
38. Zeng M, Southern PJ, Reilly CS, Beilman GJ, Chipman JG, Schacker TW, et al. Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naive T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy. PLoS Pathog. 2012 Jan;8(1):e1002437.
39. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science. 1996 Mar;271(5255):1582–6.
40. Moudgil T, Daar ES. Infectious decay of human immunodeficiency virus type 1 in plasma. J Infect Dis. 1993 Jan;167(1):210–2.
41. Herbein G, Van Lint C, Lovett JL, Verdin E. Distinct mechanisms trigger apoptosis in human immunodeficiency virus type 1-infected and in uninfected bystander T lymphocytes. J Virol. 1998 Jan;72(1):660–70.
42. Zhang YJ, Fadeel B, Hodara V, Fenyo EM. Induction of apoptosis by primary HIV-1 isolates correlates with productive infection in peripheral blood mononuclear cells. AIDS. 1997 Aug;11(10):1219–25.
43. Pruss A, Kao M, Kiesewetter H, von Versen R, Pauli G. Virus safety of avital bone tissue transplants: evaluation of sterilization steps of spongiosa cuboids using a peracetic acid-methanol mixture. Biologicals. 1999 Sep;27(3):195–201.
44. Martin LS, McDougal JS, Loskoski SL. Disinfection and inactivation of the human T lymphotropic virus type III/Lymphadenopathy-associated virus. J Infect Dis. 1985 Aug;152(2):400–3.
45. Mohr H, Steil L, Gravemann U, Thiele T, Hammer E, Greinacher A, et al. A novel approach to pathogen reduction in platelet concentrates using short-wave ultraviolet light. Transfusion. 2009 Dec;49(12):2612–24.

46. Spire B, Dormont D, Barre-Sinoussi F, Montagnier L, Chermann JC. Inactivation of lymphadenopathy-associated virus by heat, gamma rays, and ultraviolet light. *Lancet* (London, England). 1985 Jan;1(8422):188–9.
47. Kim IS, Choi YW, Kang Y, Sung HM, Shin JS. Dry-heat treatment process for enhancing viral safety of an antihemophilic factor VIII concentrate prepared from human plasma. *J Microbiol Biotechnol*. 2008 May;18(5):997–1003.
48. Archin NM, Sung JM, Garrido C, Soriano-Sarabia N, Margolis DM. Eradicating HIV-1 infection: seeking to clear a persistent pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2014 Nov;12(11):750–64.
49. Zanetti AR, Bodini U, Clerici M, Romano L, Paolini E, Biasin M, et al. Transfusion of red blood cells from an HIV-RNA-positive/anti-HIV-negative donor without HIV infection in the recipient. Vol. 47, *Transfusion*. United States; 2007. p. 1328–9.
50. Pauls E, Jimenez E, Ruiz A, Permanyer M, Ballana E, Costa H, et al. Restriction of HIV-1 replication in primary macrophages by IL-12 and IL-18 through the upregulation of SAMHD1. *J Immunol*. 2013 May;190(9):4736–41.
51. Demirkhanyan L, Marin M, Lu W, Melikyan GB. Sub-inhibitory concentrations of human alpha-defensin potentiate neutralizing antibodies against HIV-1 gp41 pre-hairpin intermediates in the presence of serum. *PLoS Pathog*. 2013;9(6):e1003431.
52. Arrildt KT, Joseph SB, Swanstrom R. The HIV-1 env protein: a coat of many colors. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012 Mar;9(1):52–63.
53. Grivel J-C, Elliott J, Lisco A, Biancotto A, Condack C, Shattock RJ, et al. HIV-1 pathogenesis differs in rectosigmoid and tonsillar tissues infected ex vivo with CCR5- and CXCR4-tropic HIV-1. *AIDS*. 2007 Jun;21(10):1263–72.
54. Maher D, Wu X, Schacker T, Horbul J, Southern P. HIV binding, penetration, and primary infection in human cervicovaginal tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Aug;102(32):11504–9.
55. Bourlet T, Cazorla C, Berthelot P, Grattard F, Cognasse F, Fresard A, et al. Compartmentalization of HIV-1 according to antiretroviral therapy: viral loads are correlated in blood and semen but poorly in blood and saliva. *AIDS*. 2001 Jan;15(2):284–5.
56. Liuzzi G, Chirianni A, Clementi M, Bagnarelli P, Valenza A, Cataldo PT, et al. Analysis of HIV-1 load in blood, semen and saliva: evidence for different viral compartments in a cross-sectional and longitudinal study. *AIDS*. 1996 Dec;10(14):F51-6.

57. Burin des Roziers N, Sotto A, Arnaud A, Saissi G, Nasar O, Jourdan J. Kinetics of detection of antibodies to HIV-1 and plasma p24 antigens during a severe primary HIV-1 infection. Vol. 9, AIDS (London, England). England; 1995. p. 528–9.
58. Chun T-W, Shawn Justement J, Murray D, Kim CJ, Blazkova J, Hallahan CW, et al. Effect of antiretroviral therapy on HIV reservoirs in elite controllers. *J Infect Dis*. 2013 Nov;208(9):1443–7.
59. Vermeulen M, Coleman C, Mitchel J, Reddy R, van Drimmelen H, Fickett T, et al. Comparison of human immunodeficiency virus assays in window phase and elite controller samples: viral load distribution and implications for transmission risk. *Transfusion*. 2013 Oct;53(10 Pt 2):2384–98.
60. Lindback S, Thorstensson R, Karlsson AC, von Sydow M, Flamholc L, Blaxhult A, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. Karolinska Institute Primary HIV Infection Study Group. *AIDS*. 2000 Oct;14(15):2333–9.
61. Shao J, Chen J, Shen Y, Wang J, Zhang R, Zheng Y, et al. Identification of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) transmission from a 29-year-old daughter to her mother in Shanghai, China. *Arch Virol*. 2013 Jan;158(1):11–7.
62. Gurtler LG, Eberle J, Bader L. HIV transmission by needle stick and eczematous lesion--three cases from Germany. *Infection*. 1993;21(1):40–1.
63. Hawkins DA, Asboe D, Barlow K, Evans B. Seroconversion to HIV-1 following a needlestick injury despite combination post-exposure prophylaxis. *J Infect*. 2001 Jul;43(1):12–5.
64. Oksenhendler E, Harzic M, Le Roux JM, Rabian C, Clauvel JP. HIV infection with seroconversion after a superficial needlestick injury to the finger. Vol. 315, *The New England journal of medicine*. United States; 1986. p. 582.
65. Mocroft A, Johnson MA, Phillips AN. Factors affecting survival in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Vol. 10, AIDS (London, England). England; 1996. p. 1057–65.
66. Iwuji CC, Churchill D, Gilleece Y, Weiss HA, Fisher M. Older HIV-infected individuals present late and have a higher mortality: Brighton, UK cohort study. *BMC Public Health*. 2013 Apr;13:397.
67. Brettle RP, Gore SM, Bird AG, McNeil AJ. Clinical and epidemiological implications of the Centers for Disease Control/World Health Organization reclassification of AIDS cases. *AIDS*. 1993 Apr;7(4):531–9.

68. Soriano V, Vispo E, Fernandez-Montero JV, Labarga P, Barreiro P. Update on HIV/HCV coinfection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2013 Sep;10(3):226–34.
69. Burbelo PD, Kovacs JA, Wagner J, Bayat A, Rhodes CS, De Souza Y, et al. The Cancer-Associated Virus Landscape in HIV Patients with Oral Hairy Leukoplakia, Kaposi's Sarcoma, and Non-Hodgkin Lymphoma. *AIDS Res Treat.* 2012;2012:634523.
70. Mitchell EO, Stewart G, Bajzik O, Ferret M, Bentsen C, Shriver MK. Performance comparison of the 4th generation Bio-Rad Laboratories GS HIV Combo Ag/Ab EIA on the EVOLIS automated system versus Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo, Ortho Anti-HIV 1+2 EIA on Vitros ECi and Siemens HIV-1/O/2 enhanced on Advia Centaur. *J Clin Virol.* 2013 Dec;58 Suppl 1:e79-84.
71. Gurtler L, Muhlbacher A, Michl U, Hofmann H, Paggi GG, Bossi V, et al. Reduction of the diagnostic window with a new combined p24 antigen and human immunodeficiency virus antibody screening assay. *J Virol Methods.* 1998 Nov;75(1):27–38.
72. Janssen RS, Satten GA, Stramer SL, Rawal BD, O'Brien TR, Weiblen BJ, et al. New testing strategy to detect early HIV-1 infection for use in incidence estimates and for clinical and prevention purposes. *JAMA.* 1998 Jul;280(1):42–8.
73. Kilembe W, Keeling M, Karita E, Lakhi S, Chetty P, Price MA, et al. Failure of a novel, rapid antigen and antibody combination test to detect antigen-positive HIV infection in African adults with early HIV infection. *PLoS One.* 2012;7(6):e37154.
74. Dalmau J, Puertas MC, Azuara M, Marino A, Frahm N, Mothe B, et al. Contribution of immunological and virological factors to extremely severe primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis.* 2009 Jan;48(2):229–38.
75. Rabenau HF, Bannert N, Berger A, Donoso Mantke O, Eberle J, Enders M, et al. [Not Available]. Vol. 58, *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* Germany; 2015. p. 1025.
76. Muhlbacher A, Schennach H, van Helden J, Hebell T, Pantaleo G, Burgisser P, et al. Performance evaluation of a new fourth-generation HIV combination antigen-antibody assay. *Med Microbiol Immunol.* 2013 Feb;202(1):77–86.
77. Blut AK. Votum 2 (1994) Bewertung des HIV-1-p24-Antigen-Test bei Blut-und Plasmaspenden. *Bundesgesundheitsblatt.* 3:143.
78. Holmes H, Davis C, Heath A. Development of the 1st International Reference Panel for HIV-1 RNA genotypes for use in nucleic acid-based techniques. *J Virol Methods.* 2008 Dec;154(1–2):86–91.

79. Roth WK, Busch MP, Schuller A, Ismay S, Cheng A, Seed CR, et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang*. 2012 Jan;102(1):82–90.
80. Salles NA, Levi JE, Barreto CC, Sampaio LP, Romano CM, Sabino EC, et al. Human immunodeficiency virus transfusion transmission despite nucleic acid testing. Vol. 53, *Transfusion*. United States; 2013. p. 2593–5.
81. Wittek M, Sturmer M, Doerr HW, Berger A. Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2007 May;7(3):237–46.
82. Mourez T, Simon F, Plantier J-C. Non-M variants of human immunodeficiency virus type 1. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Jul;26(3):448–61.
83. Norrgren H, Andersson S, Biague AJ, da Silva ZJ, Dias F, Naucler A, et al. Trends and interaction of HIV-1 and HIV-2 in Guinea-Bissau, west Africa: no protection of HIV-2 against HIV-1 infection. *AIDS*. 1999 Apr;13(6):701–7.
84. Altfeld M, Allen TM, Yu XG, Johnston MN, Agrawal D, Korber BT, et al. HIV-1 superinfection despite broad CD8+ T-cell responses containing replication of the primary virus. *Nature*. 2002 Nov;420(6914):434–9.
85. Rosenberg PS, Goedert JJ, Biggar RJ. Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. Multicenter Hemophilia Cohort Study and the International Registry of Seroconverters. *AIDS*. 1994 Jun;8(6):803–10.
86. Haynes BF, Moody MA, Alam M, Bonsignori M, Verkoczy L, Ferrari G, et al. Progress in HIV-1 vaccine development. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134(1):3–10; quiz 11.
87. Jaffar S, Grant AD, Whitworth J, Smith PG, Whittle H. The natural history of HIV-1 and HIV-2 infections in adults in Africa: a literature review. *Bull World Health Organ*. 2004 Jun;82(6):462–9.
88. Broder S. Twenty-five years of translational medicine in antiretroviral therapy: promises to keep. *Sci Transl Med*. 2010 Jul;2(39):39ps33.
89. Wei X, Decker JM, Liu H, Zhang Z, Arani RB, Kilby JM, et al. Emergence of resistant human immunodeficiency virus type 1 in patients receiving fusion inhibitor (T-20) monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Jun;46(6):1896–905.
90. Sagir A, Oette M, Kaiser R, Daumer M, Fatkenheuer G, Rockstroh JK, et al. Trends of prevalence of primary HIV drug resistance in Germany. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Oct;60(4):843–8.

91. Esposito F, Corona A, Tramontano E. HIV-1 Reverse Transcriptase Still Remains a New Drug Target: Structure, Function, Classical Inhibitors, and New Inhibitors with Innovative Mechanisms of Actions. *Mol Biol Int.* 2012;2012:586401.
92. Menendez-Arias L. Molecular basis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance: overview and recent developments. *Antiviral Res.* 2013 Apr;98(1):93–120.
93. Brockmeyer NH. [German-Austrian guidelines for antiretroviral therapy of HIV infection. (July, 2002, update)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2003 May;128 Suppl:S7-18.
94. Geretti AM, Paredes R, Kozal MJ. Transmission of HIV drug resistance: lessons from sensitive screening assays. *Curr Opin Infect Dis.* 2015 Feb;28(1):23–30.
95. Charpentier C, Camacho R, Ruelle J, Kaiser R, Eberle J, Gurtler L, et al. HIV-2EU: supporting standardized HIV-2 drug resistance interpretation in Europe. *Clin Infect Dis.* 2013 Jun;56(11):1654–8.
96. Hutter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Mussig A, Allers K, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2009 Feb;360(7):692–8.
97. Parren PW, Moore JP, Burton DR, Sattentau QJ, Levy JA. Virus-host interactions in HIV pathogenesis: directions for therapy. *Adv Dent Res.* 1999 Apr;13 Suppl A(1):13–8.
98. Carcelain G, Autran B. Immune interventions in HIV infection. *Immunol Rev.* 2013 Jul;254(1):355–71.
99. Tourtellotte WW, Singer E, Syndulko K, Shapshak P, Resnick L. Intra-blood-brain-barrier IgG synthesis in HIV. In: *Enzymes as Targets for Drug Design.* Elsevier; 1989. p. 211–7.
100. Sidtis JJ, Price RW. Early HIV-1 infection and the AIDS dementia complex. *Neurology.* 1990 Feb;40(2):323–6.
101. Kim W-K, Corey S, Alvarez X, Williams K. Monocyte/macrophage traffic in HIV and SIV encephalitis. *J Leukoc Biol.* 2003 Nov;74(5):650–6.
102. Avison MJ, Nath A, Greene-Avison R, Schmitt FA, Greenberg RN, Berger JR. Neuroimaging correlates of HIV-associated BBB compromise. *J Neuroimmunol.* 2004 Dec;157(1–2):140–6.
103. Ricardo-Dukelow M, Kadiu I, Rozek W, Schlautman J, Persidsky Y, Ciborowski P, et al. HIV-1 infected monocyte-derived macrophages affect the human brain microvascular endothelial cell proteome: new insights into blood-brain barrier dysfunction for HIV-1-associated dementia. *J Neuroimmunol.* 2007 Apr;185(1–2):37–46.

104. Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA, Lampert PW, Oldstone MB. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Sep;83(18):7089–93.
105. Churchill MJ, Gorry PR, Cowley D, Lal L, Sonza S, Purcell DFJ, et al. Use of laser capture microdissection to detect integrated HIV-1 DNA in macrophages and astrocytes from autopsy brain tissues. *J Neurovirol*. 2006 Apr;12(2):146–52.
106. Kaul M, Lipton SA. Mechanisms of neuronal injury and death in HIV-1 associated dementia. *Curr HIV Res*. 2006 Jul;4(3):307–18.
107. Gorry PR, Ong C, Thorpe J, Bannwarth S, Thompson KA, Gatignol A, et al. Astrocyte infection by HIV-1: mechanisms of restricted virus replication, and role in the pathogenesis of HIV-1-associated dementia. *Curr HIV Res*. 2003 Oct;1(4):463–73.
108. Fischer-Smith T, Rappaport J. Evolving paradigms in the pathogenesis of HIV-1-associated dementia. *Expert Rev Mol Med*. 2005 Dec;7(27):1–26.
109. Brack-Werner R. Astrocytes: HIV cellular reservoirs and important participants in neuropathogenesis. Vol. 13, *AIDS* (London, England). England; 1999. p. 1–22.
110. Jacotot E, Ravagnan L, Loeffler M, Ferri KF, Vieira HL, Zamzami N, et al. The HIV-1 viral protein R induces apoptosis via a direct effect on the mitochondrial permeability transition pore. *J Exp Med*. 2000 Jan;191(1):33–46.
111. Fine SM, Angel RA, Perry SW, Epstein LG, Rothstein JD, Dewhurst S, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits glutamate uptake by primary human astrocytes. Implications for pathogenesis of HIV-1 dementia. *J Biol Chem*. 1996 Jun;271(26):15303–6.
112. Nath A, Conant K, Chen P, Scott C, Major EO. Transient exposure to HIV-1 Tat protein results in cytokine production in macrophages and astrocytes. A hit and run phenomenon. *J Biol Chem*. 1999 Jun;274(24):17098–102.
113. Nath A. Pathobiology of human immunodeficiency virus dementia. *Semin Neurol*. 1999;19(2):113–27.
114. Ramirez SH, Sanchez JF, Dimitri CA, Gelbard HA, Dewhurst S, Maggirwar SB. Neurotrophins prevent HIV Tat-induced neuronal apoptosis via a nuclear factor-kappaB (NF-kappaB)-dependent mechanism. *J Neurochem*. 2001 Aug;78(4):874–89.
115. Meucci O, Fatatis A, Simen AA, Miller RJ. Expression of CX3CR1 chemokine receptors on neurons and their role in neuronal survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jul;97(14):8075–80.

116. Haughey NJ, Mattson MP. Calcium dysregulation and neuronal apoptosis by the HIV-1 proteins Tat and gp120. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:S55-61.
117. Mattson MP, Haughey NJ, Nath A. Cell death in HIV dementia. *Cell Death Differ*. 2005;12(S1):893.
118. Kanmogne GD, Schall K, Leibhart J, Knipe B, Gendelman HE, Persidsky Y. HIV-1 gp120 compromises blood-brain barrier integrity and enhances monocyte migration across blood-brain barrier: implication for viral neuropathogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007 Jan;27(1):123–34.
119. Stewart SA, Poon B, Jowett JB, Chen IS. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces apoptosis following cell cycle arrest. *J Virol*. 1997 Jul;71(7):5579–92.
120. Lehmann MH, Walter S, Ylisastigui L, Striebel F, Ovod V, Geyer M, et al. Extracellular HIV-1 Nef increases migration of monocytes. *Exp Cell Res*. 2006 Nov;312(18):3659–68.
121. Trillo-Pazos G, Diamanturos A, Rislove L, Menza T, Chao W, Belem P, et al. Detection of HIV-1 DNA in microglia/macrophages, astrocytes and neurons isolated from brain tissue with HIV-1 encephalitis by laser capture microdissection. *Brain Pathol*. 2003 Apr;13(2):144–54.
122. Patel CA, Mukhtar M, Pomerantz RJ. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces apoptosis in human neuronal cells. *J Virol*. 2000 Oct;74(20):9717–26.
123. Stewart SA, Poon B, Song JY, Chen IS. Human immunodeficiency virus type 1 vpr induces apoptosis through caspase activation. *J Virol*. 2000 Apr;74(7):3105–11.
124. Yedavalli VSRK, Shih H-M, Chiang Y-P, Lu C-Y, Chang L-Y, Chen M-Y, et al. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr interacts with antiapoptotic mitochondrial protein HAX-1. *J Virol*. 2005 Nov;79(21):13735–46.
125. Wheeler EDA, Achim CL, Ayyavoo V. Immunodetection of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) Vpr in brain tissue of HIV-1 encephalitic patients. *J Neurovirol*. 2006 Jun;12(3):200–10.
126. Norman JP, Perry SW, Kasischke KA, Volsky DJ, Gelbard HA. HIV-1 trans activator of transcription protein elicits mitochondrial hyperpolarization and respiratory deficit, with dysregulation of complex IV and nicotinamide adenine dinucleotide homeostasis in cortical neurons. *J Immunol*. 2007 Jan;178(2):869–76.
127. Glass JD, Wesselingh SL, Selnes OA, McArthur JC. Clinical-neuropathologic correlation in HIV-associated dementia. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2230–7.

128. An SF, Groves M, Giometto B, Beckett AAJ, Scaravilli F. Detection and localisation of HIV-1 DNA and RNA in fixed adult AIDS brain by polymerase chain reaction/in situ hybridisation technique. *Acta Neuropathol.* 1999;98(5):481–7.
129. Yi Y, Lee C, Liu Q-H, Freedman BD, Collman RG. Chemokine receptor utilization and macrophage signaling by human immunodeficiency virus type 1 gp120: Implications for neuropathogenesis. *J Neurovirol.* 2004;10(sup1):91–6.
130. Zhang K, McQuibban GA, Silva C, Butler GS, Johnston JB, Holden J, et al. HIV-induced metalloproteinase processing of the chemokine stromal cell derived factor-1 causes neurodegeneration. *Nat Neurosci.* 2003 Oct;6(10):1064–71.
131. Sui Z, Sniderhan LF, Schifitto G, Phipps RP, Gelbard HA, Dewhurst S, et al. Functional synergy between CD40 ligand and HIV-1 Tat contributes to inflammation: implications in HIV type 1 dementia. *J Immunol.* 2007 Mar;178(5):3226–36.
132. Giunta B, Obregon D, Hou H, Zeng J, Sun N, Nikolic V, et al. EGCG mitigates neurotoxicity mediated by HIV-1 proteins gp120 and Tat in the presence of IFN-gamma: role of JAK/STAT1 signaling and implications for HIV-associated dementia. *Brain Res.* 2006 Dec;1123(1):216–25.
133. Shapshak P, Duncan R, Minagar A, Rodriguez de la Vega P, Stewart R V, Goodkin K. Elevated expression of IFN-gamma in the HIV-1 infected brain. *Front Biosci.* 2004 May;9:1073–81.
134. Singer EJ, Syndulko K, Fahy-Chandon BN, Shapshak P, Resnick L, Schmid P, et al. Cerebrospinal fluid p24 antigen levels and intrathecal immunoglobulin G synthesis are associated with cognitive disease severity in HIV-1. *Aids.* 1994;
135. Buffet R, Agut H, Chieze F, Katlama C, Bolgert F, Devillechabrolle A, et al. Virological markers in the cerebrospinal fluid from HIV-1-infected individuals. *AIDS.* 1991 Dec;5(12):1419–24.
136. Conrad AJ, Schmid P, Syndulko K, Singer EJ, Nagra RM, Russell JJ, et al. Quantifying HIV-1 RNA using the polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid and serum of seropositive individuals with and without neurologic abnormalities. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995 Dec;10(4):425–35.
137. Valle M, Price RW, Nilsson A, Heyes M, Verotta D. CSF quinolinic acid levels are determined by local HIV infection: cross-sectional analysis and modelling of dynamics following antiretroviral therapy. *Brain.* 2004 May;127(Pt 5):1047–60.

138. Opii WO, Sultana R, Abdul HM, Ansari MA, Nath A, Butterfield DA. Oxidative stress and toxicity induced by the nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)--2',3'-dideoxycytidine (ddC): relevance to HIV-dementia. *Exp Neurol*. 2007 Mar;204(1):29–38.
139. Tucker KA, Robertson KR, Lin W, Smith JK, An H, Chen Y, et al. Neuroimaging in human immunodeficiency virus infection. *J Neuroimmunol*. 2004 Dec;157(1–2):153–62.
140. Rottenberg DA, Sidtis JJ, Strother SC, Schaper KA, Anderson JR, Nelson MJ, et al. Abnormal cerebral glucose metabolism in HIV-1 seropositive subjects with and without dementia. *J Nucl Med*. 1996 Jul;37(7):1133–41.
141. Brunetti A, Berg G, Di Chiro G, Cohen RM, Yarchoan R, Pizzo PA, et al. Reversal of brain metabolic abnormalities following treatment of AIDS dementia complex with 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (AZT, zidovudine): a PET-FDG study. *J Nucl Med*. 1989 May;30(5):581–90.
142. Ances BM, Roc AC, Wang J, Korczykowski M, Okawa J, Stern J, et al. Caudate blood flow and volume are reduced in HIV+ neurocognitively impaired patients. *Neurology*. 2006 Mar;66(6):862–6.
143. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1992 Dec;327(23):1643–8.
144. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ*. 2000 Jul;321(7254):142–7.
145. Baril L, Ancelle T, Goulet V, Thulliez P, Tirard-Fleury V, Carme B. Risk factors for Toxoplasma infection in pregnancy: a case-control study in France. *Scand J Infect Dis*. 1999;31(3):305–9.
146. Kimball AC, Kean BH, Kellner A. The risk of transmitting toxoplasmosis by blood transfusion. *Transfusion*. 1965;5(5):447–51.
147. Segall L, Moal M-C, Doucet L, Kergoat N, Bourbigot B. Toxoplasmosis-associated hemophagocytic syndrome in renal transplantation. *Transpl Int*. 2006 Jan;19(1):78–80.
148. RAWAL BD. Laboratory infection with Toxoplasma. *J Clin Pathol*. 1959 Jan;12(1):59–61.
149. Subauste CS, Remington JS. Immunity to Toxoplasma gondii. *Curr Opin Immunol*. 1993 Aug;5(4):532–7.

150. Kumarasamy N, Solomon S, Flanigan TP, Hemalatha R, Thyagarajan SP, Mayer KH. Natural history of human immunodeficiency virus disease in southern India. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan;36(1):79–85.
151. Eliaszewicz M, Lecomte I, De Sa M. Relation between decreasing series CD4 lymphocyte count and outcome of toxoplasmosis in AIDS patients: a basis for primary prophylaxis. In: *Int Conf AIDS*. 1990. p. 20–3.
152. Osunkalu VO, Akanmu SA, Ofomah NJ, Onyiaorah I V, Adediran AA, Akinde RO, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* IgG antibody in HIV-infected patients at the Lagos University Teaching Hospital. *HIV AIDS (Auckl)*. 2011;3:101–5.
153. Falusi O, French AL, Seaberg EC, Tien PC, Watts DH, Minkoff H, et al. Prevalence and predictors of *Toxoplasma* seropositivity in women with and at risk for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2002 Dec;35(11):1414–7.
154. Anuradha B, Preethi C. Seroprevalence of *Toxoplasma* IgG Antibodies in HIV Positive Patients in and Around Khammam, Telangana State. *J Clin Diagn Res*. 2014 Sep;8(9):DL01-2.
155. Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S, Landesman S. Vertical transmission of *toxoplasma* by human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Mar;176(3):555–9.
156. Nissapatorn V, Lee CKC, Cho SM, Rohela M, Anuar AK, Quek KF, et al. *Toxoplasmosis* in HIV/AIDS patients in Malaysia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34 Suppl 2:80–5.
157. Bouratbine A, Siala E, Chahed MK, Aoun K, Ben Ismail R. [Sero-epidemiologic profile of *toxoplasmosis* in northern Tunisia]. *Parasite*. 2001 Mar;8(1):61–6.
158. Rodier MH, Berthonneau J, Bourgoïn A, Giraudeau G, Agius G, Burucoa C, et al. Seroprevalences of *Toxoplasma*, malaria, rubella, cytomegalovirus, HIV and treponemal infections among pregnant women in Cotonou, Republic of Benin. *Acta Trop*. 1995 Aug;59(4):271–7.
159. Assob JCN, Njunda AL, Nsagha DS, Kamga HL, Weledji PE, Che VB. *Toxoplasma* antibodies amongst HIV/AIDS patients attending the University Teaching Hospital Yaounde in Cameroon. *African J Clin Exp Microbiol*. 2011;12(3).
160. Onadeko MO, Joynson DH, Payne RA, Francis J. The prevalence of *toxoplasma* antibodies in pregnant Nigerian women and the occurrence of stillbirth and congenital malformation. *Afr J Med Med Sci*. 1996 Dec;25(4):331–4.

161. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis.* 1992 Aug;15(2):211–22.
162. Ko RC, Wong FW, Todd D, Lam KC. Prevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in the Chinese population of Hong Kong. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1980;74(3):351–4.
163. Rabaud C, May T, Amiel C, Katlama C, Leport C, Ambroise-Thomas P, et al. Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV. A French National Survey. *Medicine (Baltimore).* 1994 Nov;73(6):306–14.