

IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ

Expresii pulmonare multiple – marca unui pacient imunocompromis

Victor Botnaru¹, Doina Rusu^{1,2}, Eugenia Scutaru^{1*}, Dumitru Chesov¹

¹Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

²Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 21.01.2019

Data acceptării spre publicare: 18.02.2019

Autor corespondent:

Eugenia Scutaru, asistent universitar

Disciplina de pneumologie și alergologie

Departamentul de medicină internă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: evghenia.scutaru@usmf.md

Pacient de 25 de ani, nefumător, emigrant de muncă, spitalizat pentru dispnee la efort fizic moderat (mMRC II), tuse cu expectorații mucoase în cantitate minimă și subfebrilitate, toate apărute de 2 săptămâni. Mai menționează scădere ponderală 15 kg în ultimele luni. Anterior internării, urmează 7 zile de antibioticoterapie combinată (ceftriaxon și levofloxacină), pentru o bronhopneumonie comunitară pe stânga. Pe tratament, fără ameliorare clinică, dar cu deteriorare radiologică (Figura 1A, 1B).

La examenul obiectiv, subponderal (IMC – 17 kg/m²), frecvența respiratorie – 18 rpm, SpO₂ – 89% (aer atmosferic) frecvența contracțiilor cardiace – 94 bpm, tensiunea arterială – 110/80 mmHg, la auscultație murmur vezicular bilateral. Biologic se atestă limfopenie (limfocite 2,6×10³ μl⁻¹) și proteină C reactivă (PCR) crescută de 3 ori (18 mg/l). A fost confirmată infecția HIV, cu un nivel al celulelor CD₄⁺ mult redus – 3 μl⁻¹. Testele funcționale respiratorii relevă modificări ventilatorii mixte (VEMS – 66%, CVF – 59%, VEMS/CVF – 96%, VR – 171%, CPT – 94%) și reducerea difuziunii alveolare (DLCO – 50%).

Întrebări:

1) Care sunt modificările de pe radiografia (Figura 1A) și computer tomografia (CT) toracice (Figura 2)?

2) Considerând datele clinice și tabloul imagistic, care ar fi cel mai probabil diagnostic?

3) Ce investigații recomandați pentru confirmarea diagnosticului suspectat?

4) Care alte pattern-uri imagistice sunt caracteristice pentru această nosologie?

IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE

Multiple lung involvements – a landmark in immunocompromised patient

Victor Botnaru¹, Doina Rusu^{1,2}, Eugenia Scutaru^{1*}, Dumitru Chesov¹

¹Discipline of pneumology and alergology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

²Phthisiopneumology Institute „Chiril Draganiuc”, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 21.01.2019

Accepted for publication on: 18.02.2019

Corresponding author:

Eugenia Scutaru, assistant professor

Discipline of pneumology and alergology

Department of internal medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: evghenia.scutaru@usmf.md

A 25 years old nonsmoker man, known as migrant worker, was admitted for dyspnea (mMRC II), low fever, cough with minimal mucous sputum (for 2 weeks) and weight loss (15 kg over previous 2 months). Seven days prior current admission he was diagnosed with left side bronchopneumonia and treated with combined antibiotics (ceftriaxone and levofloxacin). On treatment no clinical improvement and even radiological worsening, was observed (Figure 1A, 1B).

On admission, physical examination revealed a body mass index of 17 kg/m², respiratory rate – 18 rpm, heart rate – 94 bpm; blood pressure – 110/80 mmHg, SpO₂ – 89% on room air and vesicular breathing on both hemithoraces. The blood tests shown lymphopenia (lymphocytes 2.6×10³ μl⁻¹) and increased level of C reactive protein (CRP) – 18 mg/l. His HIV test was positive and CD₄⁺ count was extremely low – 3 μl⁻¹. Pulmonary functional tests shown a mixed ventilatory dysfunction (FEV₁ – 66%, FVC – 59%, FEV₁/FVC – 96, RV – 171%, TLC – 94% and reduced alveolar-capillary diffusion (DLCO – 50%).

Questions:

1) What are the changes on chest radiography (Figure 1A) and chest CT images (Figure 2)?

2) Considering patient history and imaging, which is the most likely diagnosis?

3) What additional tests would you suggest for confirmation of the diagnosis?

4) Which other imaging patterns are suggestive for this disease?

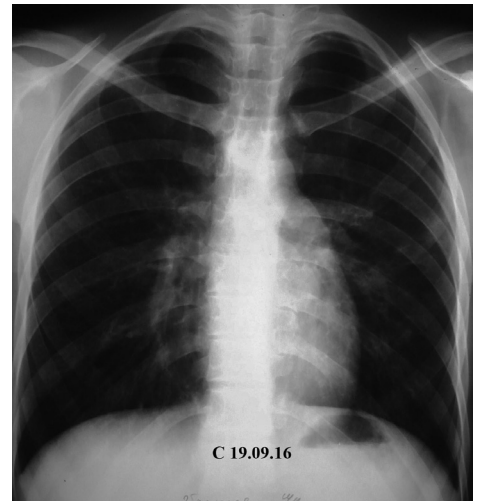
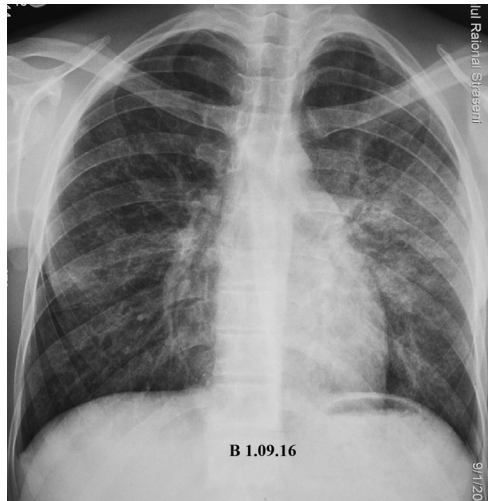
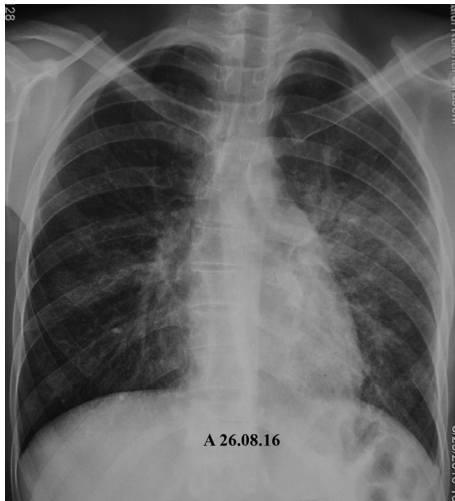


Fig. 1 Radiografia cutiei toracice, incidența posteroanterioară.

Fig. 1 Chest X-ray posteroanterior view.

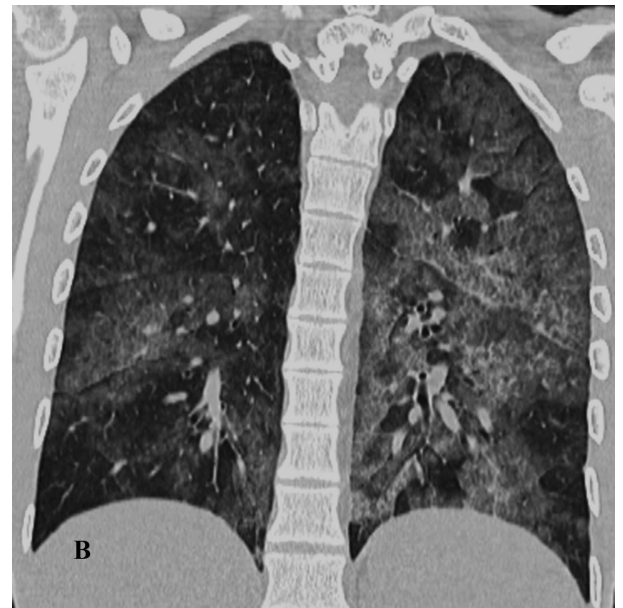


Fig. 2 Tomografia computerizată a toracelui: A – secțiune transversală, B – reconstrucție coronală.

Fig. 2 Chest computed tomography: A – transverse section, B – coronal reconstruction.

Răspunsuri:

1) Radiografia toracelui pune în evidență (Figura 1A) opacități reticulo-nodulare bilaterale, de intensitate costală și subcostală, preponderent în plămânul stâng, proeminarea arcului arterei pulmonare stângi din contul scoliozei toracice (dopplerografic, presiunea sistolică în artera pulmonară – 30 mmHg). CT toracică (Figura 2) confirmă sindromul interstițial – sectoare de sticlă mată alternate cu zone de parenchim pulmonar normal pe întreaga arie pulmonară (distribuție în mozaic).

2) Pneumonia prin *Pneumocystis jiroveci* (PCP), boala care deseori definește SIDA la HIV infectați, survine la un nivel al limfocitelor T-helper (CD_4^+) sub $200 \mu l^{-1}$ [1]. Răspunsul imun în infecția cu *P. jiroveci* implică interacțiunea limfocitelor T, macrofagelor alveolare, neutrofilelor, care facilitează eradicarea infecției. Replicarea pneumocistului este asociată de producerea unui exsudat alveolar, urmat de pneumonită interstițială. Pe măsura progresării bolii, trofozoitii și detritul celular se acumulează în alveole până la obliterarea lor. Are loc dereglarea sintezei surfactantului, scăderea difuziunii gazoase, cu instalarea insuficienței respiratorii.

3) Diagnosticul de PCP se confirmă prin microscopie din lavaj bronșioloalveolar sau din sputa indusă, cu vizualizarea formelor chistice (colorații după Gomori-Grecott, cu toluidină

Answers:

1) The chest radiography shows (Figure 1A) bilateral reticulonodular opacities, of moderate intensity, predominantly in the left lung, prominent pulmonary artery, probably due to thoracic scoliosis (pulmonary blood pressure 30 mmHg). Chest CT (Figure 2) confirms interstitial lesions – areas of ground glass alternate with normal lung parenchyma – mosaic distribution.

2) *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP), a condition that often defines AIDS, occurs when the number of T helper (CD_4^+) is less than $200 \mu l^{-1}$ [1]. The immune response to *P. jiroveci* infection involves the interaction of T-lymphocytes, alveolar macrophages, neutrophils, which facilitate eradication of the infection. Proliferation of the pneumocystis is associated with production of an alveolar exudate, followed by interstitial pneumonitis. With the progression of the disease, the trophozoites and cellular cells accumulate in the alveoli leading to their obliteration. There is an impairment of surfactant synthesis and decrease in gas diffusion causing respiratory failure.

3) PCP diagnosis is confirmed by microscopy of bronchioalveolar lavage or induced sputum, with detection of cystic forms (Gomori-Grecott stains with blue toluidine or calcofluor white for cysts) or fungal trophozoites (Wright-Giemsa, Papanicolau or Gram-Weigert stains), the sensitivity ranges

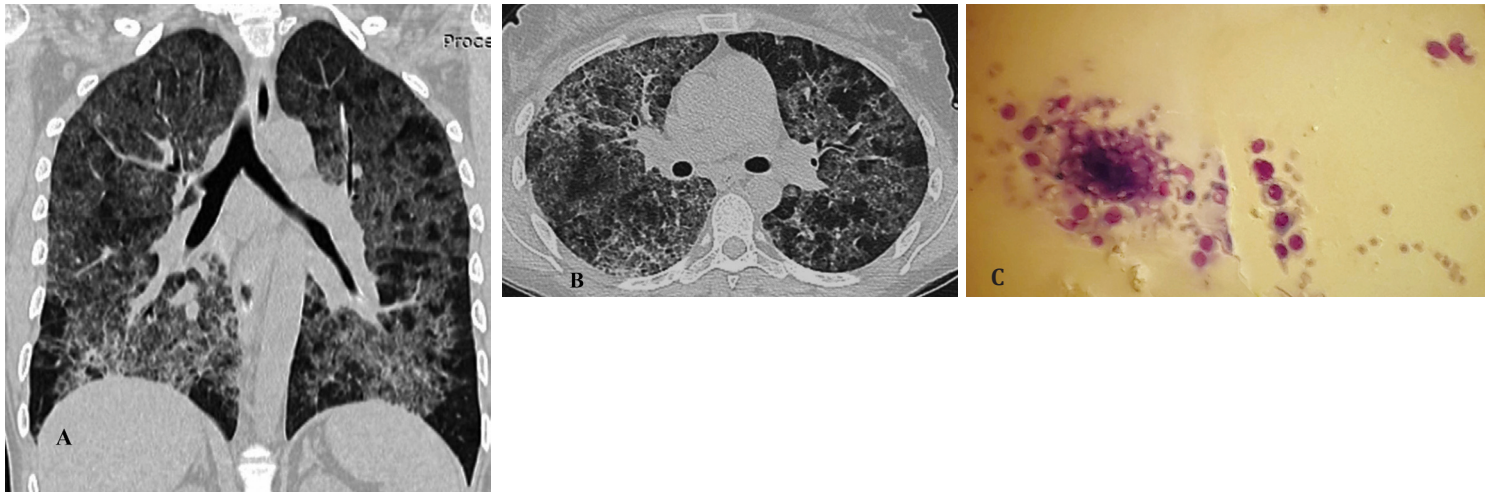


Fig. 3 Pacientă, 35 ani, primar diagnosticată cu infecție HIV (viremie – 385.000 copii/ml și CD_4^+ – $5 \mu l^{-1}$), prezintă sindrom de impregnare infecțioasă, dispnee la efort fizic mic (MRC III), tuse seacă periodică, imagistic (Figura 3A și 3B) cu arii extinse de opacități tip „sticlă mată”, bilaterale, preponderent în lobiile superioare, alternate cu zone de țesut pulmonar normal, îngroșarea septurilor interlobare și intralobulare, pe fundalul lor se atestă multiple chisturi cu pereți groși în câmpurile pulmonare medii și inferioare. Examenul microscopic al sputei pune în evidență pneumocistul (Figura 3C – frotiu de spută colorația Giemsa. Trofozoiti de *P. jiroveci*). Testele funcționale respiratorii relevă modificări ventilatorii mixte (VEMS – 60%, CVF – 51%, VEMS/CVF – 98%). Pneumonia s-a rezolvat sub tratament cu cotrimoxazol și corticosteroizi. Pacienta a refuzat tratamentul antiretroviral (TARV).

Fig. 3 A 35 years old woman, HIV positive (385,000 copies/ml and CD_4^+ – $5 \mu l^{-1}$), with infectious syndrome, dyspnea on exertion (mMRC III), periodic dry cough, imaging shown extensive, bilateral ground-glass opacities, predominantly in the upper lobes, alternating with normal pulmonary parenchyma, interlobular and intralobular septal thickening, multiple thick wall cysts in the middle and lower lobes (Figure 3A and 3B). Sputum microscopy reveals the pneumocysts (Figure 3C – the Giemsa stain of the sputum smear. Trophozoites of *P. jiroveci*). Functional tests prove a mixed ventilatory pattern (FEV_1 – 60%, FVC – 51%, FEV_1/FVC – 98%). Pneumonia was resolved under treatment with cotrimoxazole and corticosteroids. The patient refused antiretroviral therapy (ART).

blue sau alb-calcofluor pentru chisturi) sau trofozoizilor fungici (colorații Wright-Giemsa, Papanicolau sau Gram-Weigert), sensibilitatea variind între 50-90% [1, 5]. Pentru confirmarea *P. jiroveci* se pot utiliza și alte metode de diagnostic, cum ar fi: microscopia imunofluorescentă a sputei; testarea markerilor serologici, precum S-adenosilmetionina și (1R3)-b-D-glucan [2-4], tehnici molecular-genetice pe bază de reacție de polimerizare în lanț.

4) Expresia imagistică a PCP poate fi foarte diversă. Cele mai frecvente pattern-uri sunt: nodular (opacități nodulare multiple nesistematizate, care confluează, formând zone de condensare omogenă, alternate cu zone de țesut pulmonar normal – aspect în mozaic); leziuni tip „sticlă mată”, în distribuție omogenă (Figura 2) (atenuare difuză, bilaterală, omogenă, pe fonul căreia se vizualizează structurile vasculare și bronșice, cu afectarea preponderentă a lobilor superiori, segmentelor apicale ale lobilor inferiori); pattern interstițial, caracterizat prin opacități liniare septale și nonseptale, asociate sau nu cu arii de sticlă mată și consolidări. Mai rar, se atestă cavități (pneumatocele) sau chisturi (Figura 3A, 3B), limfadenopatii mediastinale/hilare, noduli excavați [2, 5].

În primul caz prezentat, microscopia sputei a fost negativă pentru *P. jiroveci*, dar la biopsie transbronșică s-au determinat

between 50-90% [1, 5]. There are also other diagnostic tests confirming *P. jiroveci* infection: sputum smear immunofluorescence with monoclonal antibodies; serological markers as S-adenosylmethionine and (1R3)-b-D-glucan [2-4]; polymerase chain reaction techniques (PCR).

4) PCP imaging is various. The most common patterns are: nodular (multiple nodules, merging into homogenous areas of consolidation alternating with normal pulmonary parenchyma – mosaic attenuation pattern); “ground glass” opacities (Figure 2) (diffuse bilateral homogeneous attenuation, on which the vascular and bronchial structures are visualized, with predominantly upper lobes and apical segments of the lower lobes involvement); interstitial pattern characterized by septal and nonseptal linear opacities associated or not with ground glass areas and consolidations). Cavities (pneumatoceles) or cysts (Figure 3A, 3B), mediastinal and hilar lymphadenopathy, excavated nodules are less commonly observed [2, 5].

In the first of our case, sputum microscopy for *P. jiroveci* was negative, but transbronchial biopsy shown foamy exudate within the alveoli and pneumocysts. Pneumonia was resolved (Figure 1C) under treatment with cotrimoxazole and corticosteroids, initiation of antiretroviral therapy was recommended.

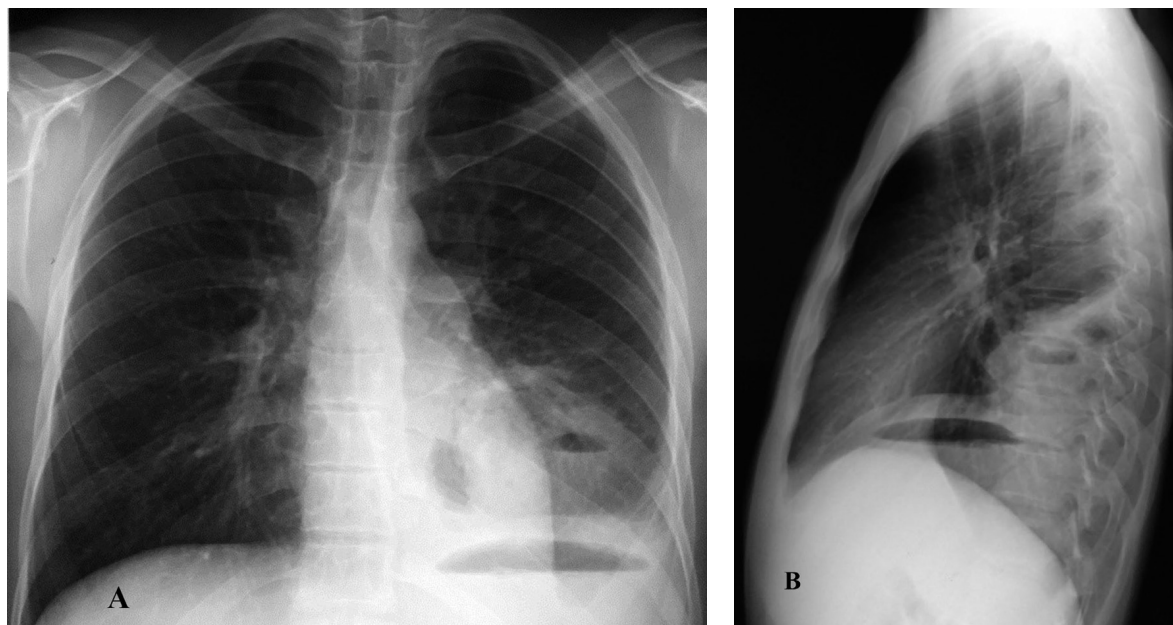


Fig. 4 Radiografia toracelui la același pacient (cazul 1). Peste 2 ani, revine în clinica de pneumologie cu sindrom toxico-infecțios (febră 39°C, PCR – 192 mg/l), dureri în hemitoracele stâng, tuse cu expectorații muco-seroase, CD_4^+ 47 μl^{-1} , ARN HIV 4 mln copii/ml. Tratament antiretroviral întrerupt de 1 an. Radiologic (Figura 4A și 4B) – abces pulmonar multicameral, cu destrucție și conținut hidroaeric în segmentele bazale, lob inferior stâng, focare infiltrative adiacente. Sputa și spălăturile alveolo-bronșice negative la fungi și *M. tuberculosis*, iar cultura pe medii selective pe bază de agar – pozitivă pentru *Klebsiella pneumoniae* 10⁶ UFC/ml, rezistentă la doxiciclină. S-a prescris tratament antibacterian cu cefuroxim, ciprofloxacină și metronidazol; cotrimoxazol în doza profilactică.

Fig. 4 Chest radiography of the same patient (case 1). After 2 years, the patient returns to the pneumology clinic with inflammatory syndrome (39°C fever, CRP 192 mg/l), pain on the left side of the chest, cough with mucous sputum, CD_4^+ 47 μl^{-1} , HIV RNA 4 mln copies/ml, without antiretroviral treatment during the last year. On the chest x-ray (Figure 4A and 4B) multichambered pulmonary abscesses with destruction and air-fluid level in basal segments of the left inferior lobe, adjacent areas of consolidation were found. Sputum and bronchial washings for fungi, *M. tuberculosis* were negative, sputum culture – positive for *Klebsiella pneumoniae* 10⁶ UFC/ml, doxycycline resistant. Antibiotic treatment with cefuroxime, ciprofloxacin and metronidazole was started, as well cotrimoxazole in prophylactic dose.

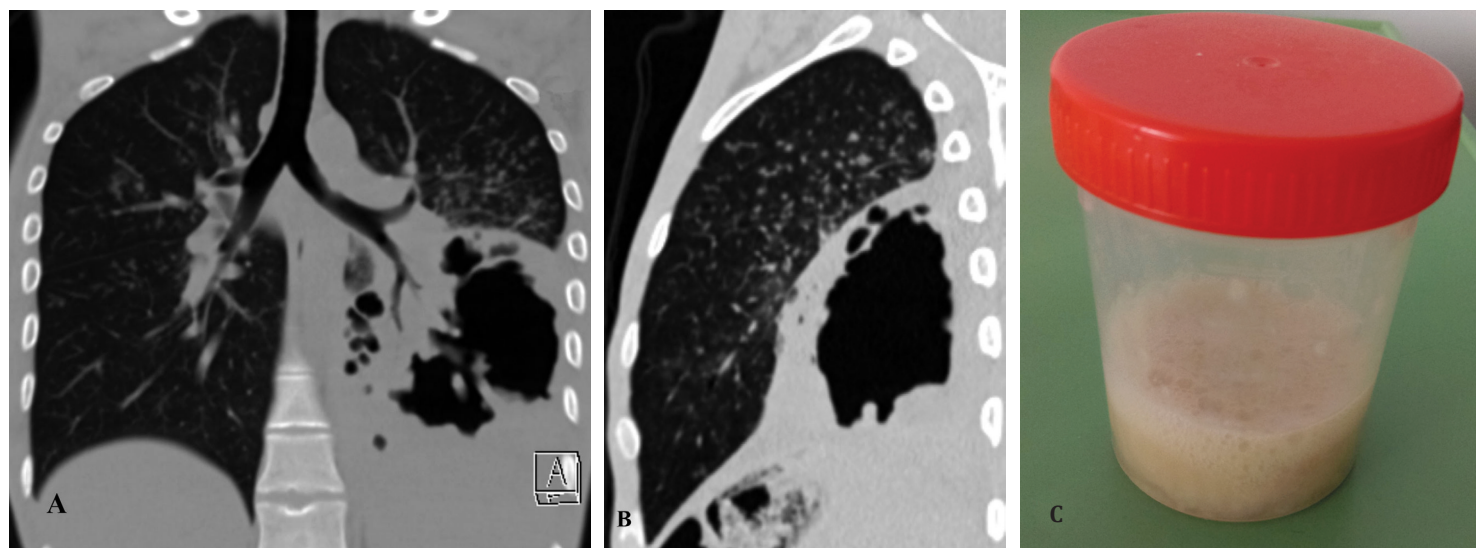


Fig. 5 CT toracelui (A – reconstrucție coronală, B – reconstrucție sagitală), imagine macroscopică a sputei bolnavului (C).
Fig. 5 Chest computed tomography (A – coronal reconstruction, B – axial reconstruction), patient's sputum gross appearance (C).

mase spumoase intraalveolare și pneumociști. Pneumonia rezolvată (Figura 1C) sub tratament cu cotrimoxazol și corticosteroizi, recomandată terapia antiretrovirală.

Pneumonia este o complicație frecventă la pacienții cu imunodeficiență severă, la HIV-infecțai se dezvoltă în peste 50% din cazuri [6]. *P. jiroveci* este un fung unicelular, ubicuitar (anterior, considerat protozoar), cu tropism unic pentru pulmonii, fiind un patogen alveolar PCP, boala care, deseori, definește SIDA la HIV-infecțai, survine, de regulă, când numărul T-helperilor (CD_4^+) este sub $200 \mu l^{-1}$.

Mai frecvent, pneumonia pneumocistică debutează subcut, cu dispnee progresivă, cu tuse seacă și febră sau subfebrilitate. La majoritatea pacienților, se atestă o scădere ponderală importantă. Insuficiența respiratorie progresează rapid, cu deteriorarea stării generale [5]. Circa 7% dintre bolnavii cu pneumonie pneumocistică pot fi asimptomatici, unii prezintă un tablou radiologic discret (sunt recunoscute pneumoniile radiologic-negative prin *P. jiroveci* la imunocompromiși) [6].

În cazurile cu numărul T-helperilor (CD_4^+) sub $200 \mu l^{-1}$, infecțiile pulmonare sunt cauzate, mai frecvent, de *S. viridans*, enterococi, germeni nosocomiali rezistenți la gentamicină, bacterii Gram negative, *P. jiroveci*, *Aspergillus*, micobacterii, virusuri.

Pacientul externat cu ameliorare clinică (afebril, PCR – normală), cu recomandări de continuare a antibioticoterapiei combinate (amoxicilină și levofloxacină) și reinițierea TARV. Revine peste 4 luni cu dispnee la efort fizic mic, tuse cu expectorații purulente <50 ml/24 ore (Figura 5C), scădere ponderală (8 kg timp de 2 săptămâni), transpirații nocturne abundente, astenie marcată, polakiurie. CT toracică (Figura 5A, 5B) confirmă abces pulmonar masiv parțial drenat, de dimensiuni $10 \times 7 \times 10$ cm, în lobul inferior stâng, opacități nodulare multiple (până la 4 mm în diametru), cu distribuție preponderent centrolobulară, în lobul superior stâng și pe întreaga arie pulmonară pe dreapta. Examenle repetate ale sputei la fungi și

Pneumonia is a common complication in patients with severe immunodeficiency, especially HIV-infected patients develop pneumonia in over 50% of cases [6]. *P. jiroveci* is a unicellular ubiquitous fungus (formerly considered protozoar), has an unique tropism for lung parenchyma, being an alveolar pathogen. Pneumonia with *P. jiroveci*, often defines AIDS in HIV-infected patients, usually occurs when the number of T helper (CD_4^+) is less than $200 \mu l^{-1}$.

Commonly PCP symptoms have a subacute onset with progressive dyspnea, dry cough and fever. Significant weight loss and respiratory failure with rapid deterioration of the general condition are also frequently seen in AIDS patients with PCP [5]. However, up to 7% of these patients can be asymptomatic, some of them have mildly expressed radiological changes (radiological-negative pneumonia caused by *P. jiroveci* is largely recognized in immunocompromised hosts) [6].

In cases with T-helper (CD_4^+) counts below $200 \mu l^{-1}$, pulmonary infections are more commonly caused by *S. viridans*, enterococci, hospital acquired gentamicin resistant strains, Gram negative bacteria, *P. jiroveci*, *Aspergillus*, mycobacteria, viruses.

The patient was discharged with improved clinical symptoms and normalized CRP serum level. It was recommended to continue combined antibiotic therapy (amoxicillin, levofloxacin) in outpatient and to restart ART. He returns after 4 months with dyspnea on exertion (mMRC III), cough with purulent sputum <50 ml/24 hours (Figure 5C), weight loss (8 kg in 2 weeks), night sweating, marked asthenia and pollakiuria. Chest HRCT (Figures 5A, 5B) revealed a partially drained, large pulmonary abscess ($10 \times 7 \times 10$ cm), in the lower left lobe, multiple nodular opacities (up to 4 mm in diameter), with predominantly centrilobular distribution in the left upper lobe, and entire right lung. Sputum tests for *M. tuberculosis* (microscopy, Xpert MTB/Rif, culture on liquid media) and fungi were negative. However, *Mycobacterium fortuitum*, was confirmed

M. tuberculosis (microscopie BAAR, Xpert MTB/Rif, culturi pe medii lichide) au fost negative. În același timp, într-o probă de spută a fost evidențiată *Mycobacterium fortuitum* prin *line probe assay* (LPA). În lipsa identificării repetate a *M. fortuitum* din alte probe de spută, s-a impus diagnosticul de tuberculoză pulmonară bazată pe criterii clinice și imagistice. A fost inițiat tratamentul antituberculos cu rifampicină, izoniazidă, etambutol, pirazinamidă și levofloxacină, în doze ajustate masei corporale.

Pacienții HIV infectați cu $CD_4^+ < 200 \mu l^{-1}$ pot dezvolta diverse infecții oportuniste, diagnosticul etiologic al sindromului pulmonar interstițial și cavitărilor fiind, adesea, dificil. Lista potențialelor cauze este una extinsă, incluzând infecții micotice, bacteriene, tuberculoză etc.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Shibata S., Kikuchi T. Pneumocystis pneumonia in HIV-1-infected patients. *Respir. Investig.*, 2019.
2. Kanne J., Yandow D., Meyer C. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. *American Journal of Roentgenology*, 2012; 198 (6): W555-W561.
3. Luks A., Neff M. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respir. Care*, 2007; 52 (1): 59-63.
4. Thomas C., Limper A. Pneumocystis pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 2004; 350 (24): 2487-2498.
5. Salzer H. *et al.* Clinical, diagnostic, and treatment disparities between HIV-infected and non-HIV-infected immunocompromised patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respiration*, 2018; 96 (1): 52-65.
6. Carmona E., Limper A. Update on the diagnosis and treatment of *Pneumocystis pneumonia*. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 2011; 5 (1): 41-59.

by line probe assay (LPA) in one of the sputum samples. Missing confirmation of *M. fortuitum* infection in other sputum samples pushed the diagnosis to that of pulmonary tuberculosis based on clinical and imaging criteria (large lower left lobe cavity – *caverna magna* and signs of bronchiolitis). Tuberculosis treatment with rifampicin, isoniazid, ethambutol, pyrazinamide and levofloxacin with body mass adjusted doses, was initiated.

In HIV positive patients with $CD_4^+ < 200 \mu l^{-1}$ a variety of opportunistic infections can occur. Etiological diagnosis of interstitial and cavitary imaging lesions is often challenging and imply a large list of differential diagnosis including mycotic, bacterial tuberculosis infections and others.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.