

CZU: 616.24-002-07:616.98:578.828

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.43>

PREZENTAREA CLINICĂ ȘI DIAGNOSTICUL PNEUMONIILOR LA PACIENȚII HIV INFECTAȚI

Eugenia SCUTARU

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: evghenia.scutaru@usmf.md

Rezumat.

Infecțiile pulmonare rămân o cauză principală de morbiditate și mortalitate la persoanele HIV infectate și una dintre cele mai frecvente cauze de internare în spitale a acestor pacienți. Deseori stabilirea diagnosticului de pneumonie la pacienții cu imunitate compromisă este dificilă, existând un spectru larg de infecții oportuniste (bacteriene, fungice, virale, parazitare, tuberculoase etc.), dar și o listă extinsă de alte cauze de febră și modificări imagistice pulmonare, cum ar fi embolii, tumori, atelectazii, sau dezvoltarea simultană a infecțiilor în alte sisteme de organe (digestiv, renal), fiind necesare mai multe investigații pentru confirmarea diagnosticului la imunocompromis față de pacientul imunocompetent.

Cuvinte-cheie: pneumonie, imunosupresie.

Summary. Clinical presentation and diagnosis of pneumonia in HIV-infected patients.

Pulmonary infections remain one of the most important causes of morbidity and mortality in HIV-infected people, and one of the most common causes of hospital admission of these persons. It is often difficult to diagnose pneumonia in patients with compromised immunity, with a wide range of opportunistic infections (bacterial, fungal, viral, parasitic, tuberculosis, etc.), but also an extensive list of other causes of fever and lung imaging changes, such as pulmonary embolism, tumors, atelectasis, or the simultaneous development of infections in other systems (digestive, renal), requiring more tests to confirm the diagnosis in immunocompromised patient compared to the immunocompetent.

Key-words: pneumonia, immunosuppression.

Резюме. Клиническая картина и диагностика пневмонии у ВИЧ-инфицированных.

Инфекции легких остаются основной причиной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных и одной из наиболее частых причин госпитализации таких пациентов. Часто бывает трудно диагностировать пневмонию у пациентов с ослабленным иммунитетом, так как существует широкий спектр оппортунистических инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных, паразитарных, туберкулез), а также обширный список других причин лихорадки и радиологических изменений легких, такие как эмболия, опухоли, ателектаз или одновременное развитие инфекций в других органах (пищеварительной, почечной систем), требующие дополнительных исследований для подтверждения диагноза у пациента с иммунодефицитом по сравнению с иммунокомпетентным.

Ключевые слова: пневмония, иммуносупрессия.

OMS estimează că 38 milioane de persoane sunt HIV infectate în întreaga lume. Și în Republica Moldova, infecția HIV este o problemă majoră de sănătate publică, numărul cazurilor noi fiind în continuă creștere, în 2019 înregistrându-se 940 cazuri de infecții cu virusul imunodeficienței umane, dintre care la 241 persoane a fost stabilit stadiul SIDA [9].

Infecția HIV determină supresia imunității adaptative și celei înăscute, modificări majore fiind exprimate în răspunsul imun celular, care rezultă din distrugerea limfocitelor T CD4 infectate, celule de bază în răspunsul imun celular, dar și umoral. Are loc reducerea producerii de IL-2 cu rol important în proliferarea limfocitară și în activarea limfocitelor T citotoxice. În infecția HIV are loc scăderea numărului de limfocite T helper cu 50 celule/mm³/an până la stadiul SIDA, în care valorile vor scădea până sub

100 celule/mm³; din acest motiv pacienții cu HIV sunt foarte vulnerabili la infecții, inclusiv cu germeni oportuniști [2].

Structura etiologică a pneumoniilor la persoanele cu SIDA poate varia în dependență de numărul limfocitelor T (CD4+): când depășește 200 /μl – cei mai frecvenți agenți patogeni sunt *S.pneumoniae*, *Staph. aureus*, *H.influenzae*, *M.tuberculosis*. În cazurile cu numărul T-helperilor (CD4+) sub 200 /μl, la patogenii menționați se asociază și alte bacterii (*S.viridans*, enterococi, *Pseudomonas aeruginosa*, tulpini intraspitalicești de GMR), *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*, micobacteriile, virusurile, mai frecvent cele din familia *Herpesviridae* – *Herpes simplex virus*, *Varicella-Zoster virus*, *Cytomegalovirus hominis* (CMVh), *Epstein-Barr virus*. În peste 20% cazuri pneumoniile sunt provocate de infecții mixte [3, 4].

Factori de risc majori pentru pneumonii sunt numărul scăzut de limfocite T CD4, neadministrarea tratamentului antiretroviral (TARV), fumatul, consumul de droguri și hepatitele cronice infecțioase [3].

Manifestările clinice ale pneumoniei la imunocompromiși sunt modeste. Atât agenții patogeni obișnuiți, cât și germeni condiționați patogeni, tind să producă manifestări clinice și radiologice similare. Aspectul imagistic este dependent de agentul cauzal, de tipul și gradul imunopresiei, variind de la sticlă mată, consolidări, leziuni interstițiale, chisturi, noduli până la cavități, cu extindere și distribuție diversă [5].

Confirmarea infecțiilor oportuniste este deseori dificilă. În pofida progreselor realizate în domeniul microbiologiei, confirmarea etiologică a pneumoniilor la pacienții cu statut HIV pozitiv se reușește doar în aproximativ 50% dintre cazuri. Spectrul bacterian este similar la HIV infectați și la pacienții imunocompromiși neinfecțați [6]. Într-un studiu observațional prospectiv, care a inclus 331 de cazuri consecutive de pneumonii la pacienții infectați cu HIV din Spania, Cillóniz și colab.[7] au descris etiologia microbială la această populație. Conform acestei cercetări, *S. pneumoniae* a fost izolat în 30%, *P. jirovecii* 13%, etiologie mixtă 11%, virusuri respiratorii 5%, *Haemophilus influenzae* 2% și *Staphylococcus aureus* 2%. Predictorii pentru pneumonia bacteriană au fost: debutul acut (≤ 5 zile de la apariția simptomelor), profilaxia cu co-trimoxazol, nivelul proteinei C reactive ≥ 22 mg/dL și coinfecția cu virusul hepatitei C, iar predictorii ai pneumoniei pneumocistice au fost: fumatul, nivelul leucocitelor sub $4 \times 10^12/L$, LDH peste 598 U/L și prezența infiltrațiilor pulmonare multilobare. Infecția HIV în 83% cazuri a fost diagnosticată anterior internării, dintre care 51% urmau TARV, iar 17% au fost diagnosticați primar. Într-un alt studiu, efectuat în Brazilia, în care majoritatea pacienților administrau TARV neregulat sau refuzau acest tratament, cauza pneumoniilor a fost confirmată în 64% cazuri, agenții patogeni având o frecvență diferită [8]: *P. jirovecii* (36%), *M. tuberculosis* (20%), *S. pneumoniae* și *Rhinovirus* (câte 15%), virusul gripal (10%), *M. pneumoniae* (8%), și *C. pneumoniae* (5%). Infecțiile mixte au fost raportate în 34% dintre cazuri. Aceste 2 cercetări demonstrează etiologii variate ale pneumoniilor la HIV infectați în funcție de administrarea sau neadministrarea terapiei antiretrovirale.

Pacienții HIV în cadrul infecției pneumococice pot prezenta bacteriemii și pneumonii extinse cu evoluție gravă în 15-25% [7, 9], prin aceasta argumentându-se necesitatea testelor urinare pentru *Str.pneumoniae* și a hemoculturilor. Riscul pentru contracararea pneumoniei fiind determinat și de bolile preexistente

și de tratamentul lor, de multiplele manopere medicale invazive, prezența tuburilor endotraheale, sondelor nazogastrice, cateterelor intravenoase, care prin lezarea barierele de protecție favorizează infectarea organismului cu tulpini ce colonizează mucoasele și tegumentele.

De asemenea, fungii sunt agenți cauzali majori ai infecțiilor oportuniste la pacienții imunocompromiși, prin diseminare progresând până la infecții sistemice (pneumocistoză, criptococoză, histoplasmoză, talaromicoză etc.) [10]. Manifestările clinice și radiologice nu sunt patognomonice pentru pneumonia prin *Pneumocystis jirovecii* (PJP). Expresia imagistică a PJP poate fi foarte diversă. Cele mai frecvente pattern-uri sunt: nodular (opacități nodulare multiple nesistemizate, care confluează, formând zone de condensare omogenă, alternate cu zone de țesut pulmonar normal – aspect în mozaic); leziuni tip sticlă mată, în distribuție omogenă (atenuare difuză, bilaterală, omogenă, pe fondalul 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), limfadenopatii mediastinale/hilare, noduli excavați [11, 12].

Fungul nu poate fi izolat pe medii de cultură, pentru un diagnostic pozitiv sunt necesare: microscopia sputei cu colorațiile Wright-Giemsa, Papanicolau sau Gram-Weigert cu decelarea trofozoiților sau prin determinarea chisturilor, care pot fi colorate prin metoda Gomori-Grecott, cu toluidină blue sau calcofluor alb. O sensibilitate mai mare au lavajul bronhoalveolar și biopsia pulmonară (>90%), față de examenul sputei (40-90%). O altă metodă cu specificitatea și sensibilitate mai înaltă este reacția de imunofluorescență (cu anticorpi monoclonali fluorescenți) în probele din spută indusă, lavajul bronhoalveolar; se pot determina atât formele chistice, cât și trofozoide. Pentru confirmarea PJP este utilă și testarea markerilor serologici, biologici: S-adenosylmethionine, LDH, (1R3)-b-D-glucan. Reacția de polimerizare în lanț (PCR) rămâne o metodă de perspectivă pentru decelarea pneumocistului [13].

C.neoformans serotip A poate cauza infecții la imunocompromiși, inclusiv la pacienții HIV-infectați. Radiologic criptococoză se prezintă cu consolidări alveolare, limfadenopatie hilară, noduli pulmonari, mai des multipli. La pacienții cu SIDA cu imunodeficit sever cu un nivel al CD4+ sub 100 celule/ml sunt remarcate mai des infiltrațiile interstițiale, limfadenopatia, astfel apărând dificultăți de diferențiere a criptococozei pulmonare de pneumonia pneumocistică.

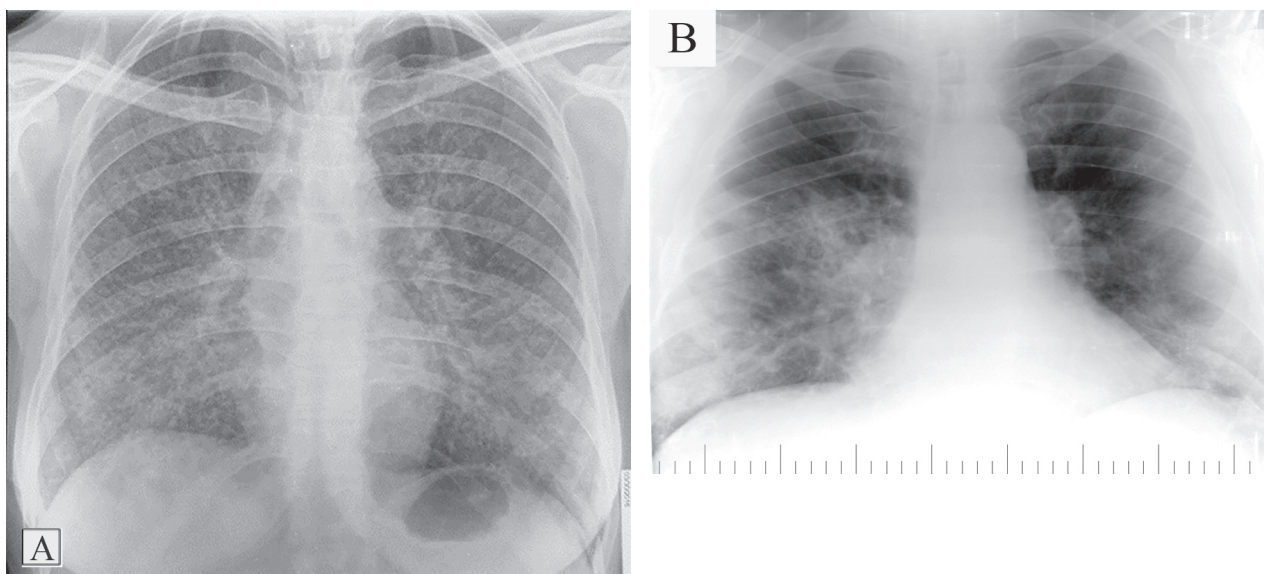


Figura 1. Pacientă, 35 ani, primar diagnosticată cu infecție HIV (viremie – 385000 copii/ml și CD4+ 5/ μ l) prezintă sindrom de impregnare infecțioasă, dispnee la efort fizic mic (MRC III), tuse seacă periodică, imagistic (figura 1A și 1B) cu arii extinse de opacități tip „sticlă mată”, bilaterale, preponderent în lobii superiori, alternate cu zone de țesut pulmonar normal, îngroșarea septurilor interlobare și intralobulare, pe fondalul acestor se atestă multiple chisturi cu pereți groși în câmpurile pulmonare medii și inferioare. Examenul microscopic al sputei a pus în evidență pneumocistul. Testele funcționale respiratorii cu modificări ventilatorii mixte (VEMS – 60%, CVF – 51%, VEMS/CVF – 98%). Pneumonia s-a rezolvat sub tratament cu co-trimoxazol și corticosteroizi

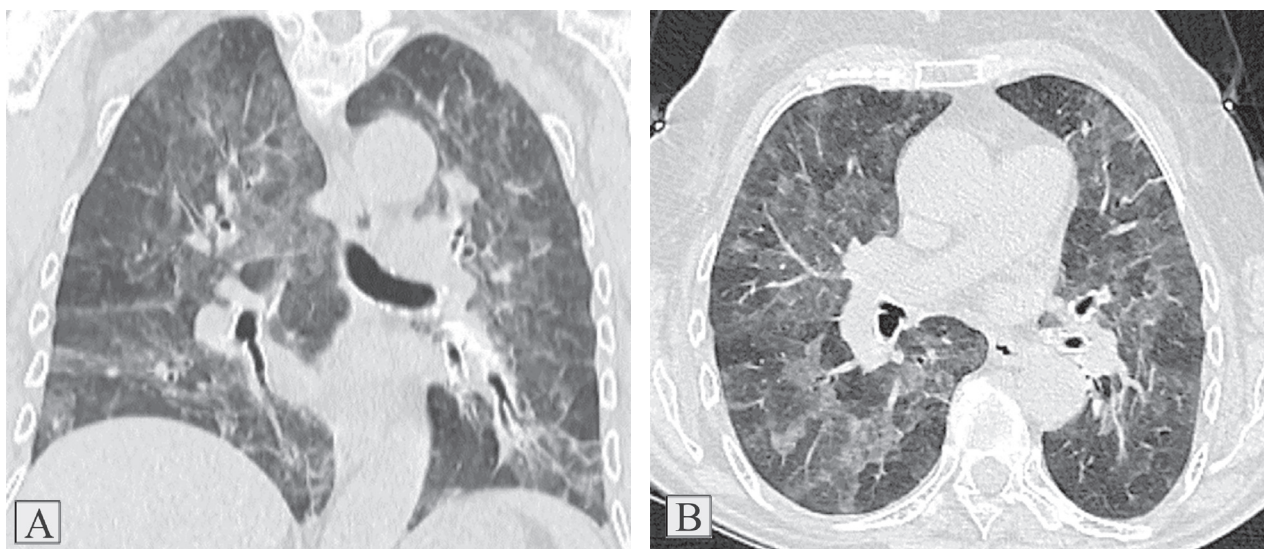


Figura 2. Pacientă, 67 ani, primar diagnosticată cu infecție HIV (viremie – 42800 copii/ml CD4 6 celule/ μ l, CD8 307 celule/ μ l) menționează debut de o lună cu dispnee în repaus, tuse cu expectorații mucopurulente minime, febră. Tomografic (figura 2A și 2B) se atestă zone extinse de atenuare crescută de tip ”sticlă mată” din contul îngroșării septurilor interlobulare, interstițiului intralobular, alternând cu zone de țesut pulmonar normal, distribuție de tip mozaic. În examenul microscopic al aspiratului bronșic s-au determinat criptococi

Criptococoza se confirmă prin detectarea fungului în țesuturi sau în fluide, prin cultura pozitivă, obținută din sânge, LCR, spută, lavaj bronhoalveolar sau urină, materialul din leziunile cutanate. Se utilizează medii de cultură speciale pentru fungi: agar-agar de dextroză Sabaraud fără cicloheximidă. Coloniile apar în timp de 2-5 zile, dar creșterea poate fi mai întâr-

ziată, în probele cu organisme puține. *C. neoformans* uneori se poate detecta în prelevatele biologice prin microscopie directă, prin vizualizarea capsulei. Levurile rotunde/ovale apar înconjurată de o capsulă, care se colorează intens cu mucicarmină (metoda Mayer), în culoare trandafirie. Într-un frotiu colorat cu tuș (cerneală de India) celulele levurice apar înconjurată

de un halou clar (capsula groasă), cu excepția celulelor cu înmugurire. Alte colorații utile includ alcian albastru, Gomori metenamină argint, acid periodic Schiff (PAS) și Masson-Fontan argint. În țesutul biopsat se văd levrurile încapsulate cu dimensiunile 5-10 micrometri. În țesuturi *C. neoformans* se mai poate identifica și prin imunofluorescență. Un test de aglutinare sau ELISA poate detecta antigenele capsulare ale *C. neoformans* în sânge, în LCR sau în urină. Acest test nu poate fi pozitiv în formele localizate ale bolii (de exemplu, la nivel pulmonar). Metodele serologice nu sunt utile, deoarece anticorpii sunt adesea detectați și la sănătoși [13, 14].

Infecțiile pulmonare de etiologie virală, de asemenea, au o rată înaltă la pacienții cu imunodeficit severe. Cele mai frecvente sunt virusurile din familia *Herpesviridae* (*Herpes simplex virus*, *Varicella-Zoster virus*, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus), dar și virusul gripal, paragripal, rinovirusul. Pneumoniile au o evoluție severă, cu o letalitate înaltă, la bolnavii cu transplant de măduvă osoasă constituie 50%.

Infecția cu citomegalovirus (CMVh) dezvoltată la un pacient HIV infectat definește SIDA, de obicei, la pacienții cu număr foarte scăzut de celule CD4+ (<50/mm³). Poate evolua cu pneumonii interstițiale difuze, cu un prognostic nefavorabil. Leziunile pulmonare pot fi exprimate imagistic prin infiltrații alveolare și interstițiale, noduli și îngroșări ale pereților bronșici [15]. Cea mai frecventă manifestare a infecției cu CMVh este retinita (în 85% din toate cazurile) și se caracterizează prin necroza hemoragică a retinei. Alte manifestări ale infecției cu CMVh sunt enterocolita, gastrita, esofagita, hepatita, encefalita.

Un diagnostic pozitiv poate fi stabilit în baza sernelor, simptomelor clinice și prin evidențierea CMVh în ser sau biopsat (prin PCR). PCR ne permite și eva-

luarea ADN-emei. Un test diagnostic de perspectivă este testul QuntiFERON-CMV [16, 17]. Imunosupresia HIV-indusă amplifică riscul de apariție a infecțiilor bacteriene tuberculoase și nontuberculoase, adesea cu implicarea unor tulpini rezistente la antibiotice, cu potențial sever și/sau recidivant. Markerii surogat ai apariției și spectrului infecțiilor bacteriene sunt nivelul limfocitelor CD4 și viremia HIV. Datorită manifestărilor clinico-biologice adesea atipice, este nevoie de un grad de suspiciune ridicat pentru un diagnostic precoce, utilizând metode microscopice, molecular-genetice și bacteriologice.

Planul de investigare a pacienților imunocompromiși trebuie să includă obligatoriu examenul microbiologic complex al probelor respiratorii (spută, aspiratele bronșice, lichidul lavajului bronhoalveolar, mai rar materialul prelevat prin biopsie transbronșică sau periaj pe cateter etc.). Este necesar examenul sputei la flora banală, la *Pneumocystis jiroveci*, la micobacterii, virusuri, fungi. În cazurile cu tuse neproductivă se recomandă stimularea expectorației prin inhalarea de soluție salină hipertonică. Pentru confirmarea etiologiei virale, fungice a pneumoniilor la pacienții imunocompromiși vor fi recomandate și testele serologice sau detectarea antigenilor, PCR, reacția de imunofluorescență (RIF).

Printre multiplii factori care agravează evoluția pneumoniei la un imunocompromis, de rând cu gradul de imunosupresie, sunt comorbiditățile, factorii etiologici variați, inclusiv microorganisme oportuniste și tulpinile de patogeni nosocomiali cu o virulență sporită și un spectru variat de antibioretistență. Pneumonia la o gazdă compromisă de cele mai multe ori asociază evoluția complicată, eșecul terapeutic, de rând cu diagnosticul diferențial dificil, cheltuielile semnificative de resurse medicale, rezolvarea întârziată, sechelele.

Bibliografie

- Benito N., et al. *Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century*. European Respiratory Journal, 2012. 39(3): p. 730-745.
- Botnaru V, Brocovschi V., Cemîrtan S., *Elemente de imunologie*. 2020: p. 209-210.
- Kohli, R., et al. *Bacterial Pneumonia, HIV Therapy, and Disease Progression among HIV-Infected Women in the HIV Epidemiologic Research (HER) Study*. Clinical Infectious Diseases, 2006. 43(1): p. 90-98.
- Fitzpatrick, M.E., K.M. Kunisaki, and A. Morris, *Pulmonary disease in HIV-infected adults in the era of antiretroviral therapy*. AIDS (London, England), 2018. 32(3): p. 277-292.
- Kaplan, J.E., et al. *Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents*. MMWR Recomm Rep, 2009. 58(4): p. 1-207.
- Cillóniz, C., et al. *Community-acquired bacterial pneumonia in adult HIV-infected patients*. Expert Review of Anti-infective Therapy, 2018. 16(7): p. 579-588.
- Cilloniz, C., et al. *Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: microbial aetiology and outcome*. Eur Respir J, 2014. 43(6): p. 1698-708.
- Figueiredo-Mello, C., et al. *Prospective etiological investigation of community-acquired pulmonary infections in hospitalized people living with HIV*. Medicine (Baltimore), 2017. 96(4): p. e5778.
- Perelló, R., et al. *Predicting bacteremic pneumonia in HIV-1-infected patients consulting the ED*. Am J Emerg Med, 2010. 28(4): p. 454-9.
- Limper, A.H., et al., *Fungal infections in HIV/AIDS*. Lancet Infect Dis, 2017. 17(11): p. e334-e343.
- Kanne, J.P., D.R. Yandow, and C.A. Meyer, *Pneu-*

mozycystis jirovecii Pneumonia: High-Resolution CT Findings in Patients With and Without HIV Infection. American Journal of Roentgenology, 2012. 198(6): p. W555-W561.

12. Salzer, H.J.F., et al. *Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia.* Respiration, 2018. 96(1): p. 52-65.

13. Summers, N.A. and W.S. Armstrong. *Management of Advanced HIV Disease.* Infectious disease clinics of North America, 2019. 33(3): p. 743-767.

14. Botnaru, V., et al. *Cryptococcosis – A common*

fungal infection in immunosuppressed patient. Pneumologie, 2014. 63: p. 156-163.

15. Skalski, J.H. and A.H. Limper. *Fungal, Viral, and Parasitic Pneumonias Associated with Human Immunodeficiency Virus.* Semin Respir Crit Care Med, 2016. 37(02): p. 257-266.

16. Crough, T. and R. Khanna. *Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside.* Clinical microbiology reviews, 2009. 22(1): p. 76-98.

17. Perello, R., et al. *Cytomegalovirus infection in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy.* BMC Infectious Diseases, 2019. 19(1): p. 1030.

CZU: 616.24-073:578.828

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.44>

DIFICULTĂȚI ÎN DIAGNOSTICAREA ATINGERILOR PULMONARE LA BOLNAVII IMUNOCOMPROMIȘI DIN INFECȚIA HIV

**Olga BERNAS^{1,2}, Dumitru CHESOV^{1,3}, dr. în șt. med.,
Eugenia SCUTARU¹, asist. univ., Liubovi NEPOLIUC²,
Ion HAIDARLÎ², dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
Victor BOTNARU¹, dr. hab. în șt. med., prof. univ.**

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,

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

³Centrul de cercetări din Borstel, Borstel, Germania

e-mail: bernas.olga@gmail.com

Rezumat.

Afectările pulmonare la pacienții imunocompromiși din HIV sunt printre cele mai frecvente complicații ale bolii și constituie cauza majoră de deces al acestor pacienți. Diagnosticul corect și oportun este crucial pentru pronosticul acestor bolnavi. Prezentul articol descrie un caz clinic cu dificultăți în diagnosticarea leziunilor pulmonare la un pacient imunocompromis din HIV, etiologia căroră a fost stabilită doar postmortem.

Cuvinte-cheie: sarcom Kaposi, HIV, tuberculoză.

Summary. Diagnostic challenges in lung involvements in HIV immunocompromised patients.

Lung involvement in immunocompromised HIV patients is one of the most common complications and is the leading cause of death in these patients. Correct and timely diagnosis is crucial for the prognosis of these patients. This article presents a clinical case of difficult to diagnose lung lesions in an HIV patient, whose etiology was resolved only postmortem.

Key-words: Kaposi's sarcoma, HIV, tuberculosis.

Резюме. Трудности диагностики поражения легких у иммунокомпрометированных пациентов с ВИЧ-инфекцией

Легочные осложнения у пациентов с ВИЧ отмечаются наиболее часто и являются основной причиной смерти этих больных. Правильный и своевременный диагноз имеет решающее значение для прогноза жизни у этих пациентов. В данной статье представлен клинический случай с поражениями легких, ассоциированными с ВИЧ, этиология которых была установлена лишь после смерти.

Ключевые слова: саркома Капоши, ВИЧ, туберкулез.