

ACTUALITĂȚI TERAPEUTICE ÎN INFECȚIILE FUNGICE DIN SIDA PEDIATRICĂ

Madelena I. Drăgan*, M. Angelescu**, Mihaela Mihordea*

REZUMAT

Infecțiile fungice reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la copiii cu SIDA. Agenții incriminați sunt: *Candida* (*albicans*, *tropicalis*, *glabrata*), *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma*, *Coccidioides immitis*, *Malassezia furfur*, *Aspergillus*, *Sporothrix schenckii*, *Trichosporon beigeli*, *Pneumocystis carinii*.

Sunt prezentate schemele de terapie inițială și de întreținere în infecțiile fungice din SIDA pediatrică, opțiunile de tratament în funcție de forma clinică de boală, monitorizarea terapiei antifungice.

Cuvinte cheie: infecții fungice, SIDA pediatrică, terapie inițială, terapie de întreținere.

ABSTRACT

New Therapeutical Aspects in Fungal Infections in Children with AIDS

Fungal infections have become important causes of morbidity and mortality in children with AIDS. A full of agents is incriminated: *Candida* (*albicans*, *tropicalis*, *glabrata*), *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Malassezia furfur*, *Aspergillus*, *Sporothrix schenckii*, *Trichosporon beigeli*, *Pneumocystis carinii*.

There are presented initial therapy and maintenance therapy of fungal infections complicating pediatric AIDS, the choice of treatment depending on clinical forms, monitoring antifungal therapy.

Key words: fungal infections, pediatric AIDS, initial therapy, maintenance therapy.

Conform datelor publicate de OMS, la sfârșitul lunii decembrie 1993, în întreaga lume numărul de cazuri declarate de SIDA la adulți și copii era de 851.628, față de 611.589 cazuri la sfârșitul anului 1992. Ținând cont însă de subdiagnosticarea bolii, OMS a estimat numărul de cazuri de SIDA la aproximativ 3 milioane. Numărul total de persoane infectate cu HIV a fost evaluat de OMS la 14 milioane (12).

Infecțiile fungice reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la copiii cu SIDA.

Agenții incriminați sunt:

- *Candida* (*albicans*, *tropicalis*, *glabrata*)
- *Cryptococcus neoformans*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Coccidioides immitis*
- *Malassezia furfur*
- *Aspergillus*
- *Sporothrix schenckii*
- *Trichosporon beigeli*
- *Pneumocystis carinii* (inclus recent în cadrul fungilor)

Candidoza cu localizare la nivelul mucoaselor este infecția fungică cel mai frecvent întâlnită în SIDA pediatrică. Candidoza oro-faringiană survine la 15-40% din copiii cu infecție HIV, candidoza esofagiană la aproximativ 15% din cazuri. În schimb, candidoza diseminată, meningita criptococică, histoplasmoza diseminată și coccidioidomicoza diseminată sunt rare la copiii infectați cu HIV, fiind întâlnite frecvent la adulții cu SIDA (15).

Pneumonia cu *Pneumocystis carinii* (PCP) este o infecție oportunistă însoțită de mortalitate ridicată, fiind în 10% din cazuri prima manifestare a infecției HIV pediatrică (9).

Tratamentul candidozei

Candidoza manifestă în infecția cu HIV îmbracă următoarele aspecte:

- candidoza oro-faringiană
- candidoza esofagiană
- candidoza sistemică

Tratamentul candidozei oro-faringiene

Se administrează inițial suspensie de nistatin, în doză de 8 - 24 ml/zi (100.000 U/ml), fracționat în 4 prize la 6 ore interval sau clotrimazol (comprimate) 50 mg/zi, fracționat în 5 prize. Cazurile mai severe sau refractare impun terapia cu ketoconazol pe cale orală în doză de 5 - 10 mg/kg/zi, fracționat în 2 prize la 12 ore interval. Experiența cu fluconazol la copii este limitată, fiind necesare studii clinice ulterioare.

Pentru a împiedica recăderile se face tratament de întreținere cu nistatin sau clotrimazol.

Extinderea esofagiană obligă uneori la tratament parenteral cu amfotericină B (15).

Tratamentul candidozei esofagiene

Tratamentul candidozei esofagiene în SIDA are la bază mai multe criterii:

- severitatea simptomatologiei, în special corelată cu incapacitatea de a realiza aportul lichidian adecvat
- terapie antifungică efectuată în trecut sau în prezent
- complianță la medicația orală
- gazdă imunocompromisă (neutropenie);
- infecții concomitente.

* Conf. Dr. Madelena I. Drăgan, Dr. Mihaela Mihordea - Clinica de Boli Infecțioase III - Pediatrie - „Colentina”, U.M.F. „Carol Davila”, București

** Prof. Dr. Mircea Angelescu - Clinica I de Boli Infecțioase „Colentina”, U.M.F. „Carol Davila”, București

Astfel, la pacienții cu o simptomatologie ușoară, care sunt complianți, care nu se află sub tratament antifungic, nu prezintă neutropenie și nici infecții concomitente, este indicat tratamentul inițial cu **ketoconazol** 5 mg/kg/zi, până la retrocedarea simptomatologiei, urmat de un tratament de întreținere pe o perioadă nedefinită cu clotrimazol sau nistatin (3).

Lipsa de răspuns la tratamentul cu ketoconazol impune efectuarea endoscopiei și înlocuirea terapiei cu **amfotericină B i-v**, 0,5 mg/kg/zi, tratament ce se continuă până la remisia simptomatologiei, de obicei 10-14 zile. Copiii infectați cu HIV care prezintă simptomatologie esofagiană nu sunt supuși de rutină **endoscopiei**, indicațiile acestora fiind:

- confirmarea diagnosticului de SIDA prin dovedirea candidozei esofagiene ca prima infecție oportunistă
- existența unei simptomatologii esofagiene refractare la terapia antifungică orală.

Necomplianța la medicație orală va necesita o terapie antifungică parenterală.

Pacienții aflați deja în tratament cu un antifungic din clasa azolilor (clotrimazol, ketoconazol sau fluconazol) pot dezvolta o infecție esofagiană produsă de **Torulopsis glabrata** (Candida glabrata) pentru care antifungicul de elecție este amfotericina B.

Granulocitopenia concomitentă la un pacient febril cu candidoză esofagiană constituie o indicație pentru amfotericină B, datorită riscului de candidoză diseminată sau de extindere a candidozei de-a lungul tractului gastro-intestinal (15).

Rezumând, se va lua în considerare administrarea de amfotericină B în locul terapiei orale în candidoza esofagiană la pacienții cu infecție HIV, în următoarele cazuri:

1. Lipsa de răspuns la terapia orală
2. Imposibilitatea de a tolera terapia orală (odinofagie)
3. Risc de candidoză diseminată (granulocitopenie)
4. Dezvoltarea de candidoză esofagiană în cursul terapiei antifungice orale pentru candidoză cu localizare la nivelul mucoaselor
5. Esofagită cu *Torulopsis glabrata* (Candida glabrata)
6. Fungemie (15).

Tratamentul candidozei sistemice

Tratamentul de elecție pentru candidoza sistemică este amfotericina B. Doza, durata și asocierea altor agenți antifungici depind de factorii ce țin de gazdă și de tipul infecției invazive.

De exemplu, în fungemia de cateter necomplicată datorată *Candida albicans* la un copil fără neutropenie, doza eficientă de amfotericină B este 0,5 - 1 mg/kg/zi timp de 2 săptămâni cu condiția înlăturării cateterului.

Prin comparație, infecția diseminată cu **Candida tropicalis** însoțită de leziuni cutanate și afectare renală la un copil cu neutropenie necesită de obicei o terapie mai energică cu 1 - 1,5 mg/kg/zi amfotericină B timp de 4 - 8 săptămâni. Dezvoltarea unei candidoze hepatosplenice poate necesita o prelungire a duratei terapiei cu amfotericină B la 4 - 6 luni (60 - 100 mg/kg/zi).

Flucitozina poate fi utilă în asociere cu amfotericina B când există o afectare a SNC (meningită sau endoftalmită candidozică), candidoză hepatosplenică sau candidoză renală. Nivelurile serice de flucitozină trebuie să fie atent urmărite, iar dozele ajustate astfel încât vârful concentrației

serice să fie menținut la 40 - 60 μg/ml. Nivelurile serice peste 100 μg/ml se asociază cu supresia măduvei osoase. Cunoscută fiind scăderea rezervei medulare la mulți din pacienții cu infecție HIV și în special la cei care primesc AZT, monitorizarea strictă a nivelurilor serice de flucitozină este chiar mai importantă (15).

Folosirea altor agenți antifungici, ca de exemplu fluconazol, itraconazol, SCH - 39304 (antifungic cu spectru larg din clasa triazolilor), cilofungin, necesită studii suplimentare.

O terapie antiretrovirală eficientă trebuie de asemenea considerată ca o condiție pentru răspunsul favorabil la terapia antifungică, deoarece consolidarea imunității celulare va facilita eliminarea fungilor și va preveni recrudescența unei infecții tratate anterior.

Tratamentul criptococoziei

De elecție în tratamentul inițial al meningitei criptococozice este amfotericina B. Rolul flucitozinei în asociere cu amfotericina B în SIDA este controversat, datorită supresiei medulare. La pacienții cu SIDA se administrează monoterapie cu amfotericină B, în doză de 0,5 - 1 mg/kg/zi, timp de 4 - 8 săptămâni. Pacienții care răspund bine la tratament prezintă o scădere a titrului de antigen criptococozic în LCR ≤ 1:8. Persistența unui titru crescut poate anunța o infecție refractară sau recurentă (10; 15).

Din cauza recurențelor se recomandă o terapie de întreținere cu amfotericină B, în doză de 1 mg/kg, de 1 - 2 ori/săptămână. Se află în curs de investigare o schemă de întreținere utilizând fluconazol și itraconazol la adulții cu infecție HIV, la copii fiind necesare studii clinice ulterioare (15).

Tratamentul histoplasmozei

Tratamentul de elecție al histoplasmozei diseminate este amfotericina B. Deși sunt recomandate curele scurte, o terapie antifungică pe o perioadă nelimitată cu amfotericină B, eventual cu un antifungic imidazolic sau triazolic va fi probabil necesară. Progrese recente în sistemul de detectare antigenică pentru *Histoplasma capsulatum* oferă posibilitatea monitorizării neinvazive a terapiei antifungice (6; 15).

Tratamentul coccidioidomicozei

Formele clinice întâlnite la pacienții SIDA sunt:

- afectarea pulmonară progresivă
- infecția sistemică
- meningita

Mortalitatea în rândul pacienților cu SIDA și coccidioidomicoză este înaltă în ciuda terapiei antifungice.

Terapia inițială utilizează amfotericină B. Tratamentul de întreținere se ajustează în funcție de forma clinică. Copiii cu infecție sistemică necesită tratament îndelungat cu amfotericină B i-v sau doze mari de ketoconazol. Meningita necesită adeseori administrarea cronică intraventriculară de amfotericină B sau miconazol. De asemenea, este citată administrarea cu succes a ketoconazolului oral (5; 15).

Tratamentul infecției cu *Malassezia furfur*

Tratamentul fungemiei cu *Malassezia furfur* se bazează pe administrarea de ketoconazol, ca și pe întreruperea administrării parenterale de lipide și înlăturarea cateterului (15).

Tratamentul aspergilozei

Amfotericina B este medicamentul de elecție al aspergilozei invazive. La pacienții cu granulocitopenie pot fi necesare doze de 1 - 1,5 mg/kg/zi. Datorită insuficienței datelor clinice, până în acest moment este incertă utilitatea administrării de rifampicină sau flucitozină în asociere cu doze mari de amfotericină B. Denning și Stevens au obținut rezultate bune cu itraconazol în tratamentul aspergilozei pulmonare invazive (1; 4; 14; 15).

Tratamentul sporotricozei

Amfotericina B reprezintă tratamentul de elecție pentru sporotricoză diseminată.

Itraconazolul s-a utilizat cu succes în tratamentul sporotricozei cutanate; totuși există o experiență limitată în folosirea itraconazolului împotriva sporotricozei diseminate (6; 11; 15).

Tratamentul trichosporonozei

Amfotericina B este de asemenea medicamentul de elecție în terapia infecției sistemice produse de *Trichosporon beigelii*. Totuși, există tulpini rezistente (moderat sau total) la amfotericină B. Infecțiile cu astfel de tulpini la pacienții cu granulocitopenie pot justifica creșterea dozelor de amfotericină B, asocierea de flucitozină sau folosirea unor alți agenți (15).

Tabel I

Terapia inițială și de întreținere în infecțiile fungice din SIDA pediatrică (15)

Infecția fungică	Terapia inițială	Terapia de întreținere
Candidoză orală	Nistatin Clotrimazol Ketoconazol Fluconazol	Nistatin Clotrimazol
Candidoză esofagiană	Ketoconazol Fluconazol Amfotericină B Cilofungin	Nistatin Clotrimazol Ketoconazol Fluconazol
Candidoză diseminată	Amfotericină B +/- Flucitozină	Necunoscută până în acest moment
Dermatită cu <i>Malassezia</i>	Ketoconazol	Cremă cu miconazol Ketoconazol
Pneumonie, meningită și artrită criptococică	Amfotericină B	Amfotericină B Fluconazol
Histoplasmoză diseminată	Amfotericină B	Amfotericină B Ketoconazol Itraconazol
Coccidioidomicoză	Amfotericină B	Amfotericină B Fluconazol Itraconazol
Sporotricoză diseminată	Amfotericină B	Amfotericină B (?) Itraconazol (?)
Aspergiloză pulmonară diseminată	Amfotericină B	Amfotericină B Itraconazol

Tabelul II

Agenții antifungici utilizați în SIDA pediatrică (15).

Agentul antifungic	Doza zilnică totală	Intervalul dintre prize
Agenți administrați oral		
Nistatin	8 - 24 ml (100.000 U/ml)	6 ore
Clotrimazol	50 mg	4 1/2 ore
Ketoconazol	5 - 10 mg/kg	12 - 24 ore
Flucitozină	50 - 100 mg/kg	6 - 12 ore
Fluconazol	2 - 8 mg/kg	24 ore
Itraconazol	2 - 5 mg/kg	12 - 24 ore
SCH - 39304	2 - 4 mg/kg	24 ore
Agenți administrați parenteral		
Amfotericină B	0,5 - 1,5 mg/kg	24 - 72 ore
Flucitozină	50 - 150 mg/kg	6 - 12 ore
Fluconazol	2 - 8 mg/kg	24 ore
Miconazol	7 - 13 mg/kg	8 ore
SCH - 39304	2 - 4 mg/kg	24 ore
Cilofungin	2 - 10 mg/kg	6 - 12 ore

Tratamentul pneumoniei cu *Pneumocystis carini* (PCP)

În literatură încă nu s-a definitivat controversa asupra taxonomiei agentului *Pneumocystis carinii*. Totuși, în ultimele publicații se remarcă tendința includerii sale în cadrul fungilor.

Atitudinea terapeutică actuală în PCP se axează pe:

- tratamentul etiotrop
- reechilibrarea nutrițională
- oxigenoterapie și ventilație asistată
- chimioprofilaxie

Tratamentul etiotrop

Tratamentul PCP se bazează pe administrarea de trimetoprim - sulfametoxazol (TMP - SMX), doza i-v eficace fiind de 20 mg TMP/kg/zi plus 100 mg SMX/kg/zi, fracționat în 4 prize la 6 ore interval, timp de 14 - 21 zile. Nivelurile serice la 2 ore după administrare trebuie să fie de 3 - 5 μ g/ml pentru TMP și 100 - 150 μ g/ml pentru SMX (8).

Dacă după 5 - 7 zile de tratament cu TMP - SMX nu se obține o ameliorare, acesta va fi înlocuit cu pentamidină isethionat administrată i-v în doză de 4 mg/kg/zi în priză unică, timp de 14 - 21 zile sau pentamidină isethionat nebulizată 8 mg/kg/zi, timp de 14 - 21 zile. (7, 9)

Se continuă cu un tratament de întreținere pe durată

nedefinită, practic toată viața, cu TMP 75 mg/m² suprafață corp plus SMX 375 mg/m² suprafață corp pe cale orală la fiecare 12 ore sau pentamidină isethionat nebulizată 8 mg/kg la fiecare 2 - 4 săptămâni (7).

Reechilibrarea nutrițională

Necesarul caloric cotidian la copiii sub 10 kg este de 150 - 200 calorii/kg/zi, iar la cei în greutate de peste 10 kg este de 100 - 150 calorii/kg/zi, în administrare orală sau parenterală (9).

Chimioprofilaxia PCP

Profilaxia acestei afecțiuni redutabile a suferit modificări continue în urma multiplelor observații clinice din ultimii ani.

Ideal, profilaxia ar trebui făcută doar la acei copii cu infecție HIV dovedită și la cei cu riscul cel mai înalt de a face PCP. Practic diagnosticul este dificil la copii în primul an de viață, motiv pentru care profilaxia PCP trebuie începută din a doua lună de viață. Profilaxia primară nu se începe în perioada de nou-născut din cauza reacțiilor adverse medicamentoase, PCP complicând infecția HIV rareori sub vârsta de 1 lună (2).

Monitorizarea profilaxiei PCP la copiii infectați HIV se centrează pe testarea numărului de limfocite CD4, corelată cu vârsta. (Tabelul III).

Tabelul III

Recomandări pentru începerea profilaxiei PCP la copiii infectați HIV (2)

Vârsta	CD4 \geq 20% sau necunoscut, cu o valoare CD4 (limfocite/mm ³) de:		CD4 < 20% indiferent de valoarea CD4				
	200	300		500	600	750	1000
1 - 11 luni	P		A	B			
12 - 23 luni	P		A	B			
2 - 5 ani	P	A	B	C			
\geq 6 ani	P	A	B	C			

P: Începerea profilaxiei PCP.

A: Nu este recomandată profilaxia în acest moment; necesită determinarea din nou a CD4 după 1 lună.

B: Nu este recomandată profilaxia în acest moment; necesită determinarea CD4 cel puțin la fiecare 3 - 4 luni.

C: Nu este recomandată profilaxia în acest moment; necesită determinarea CD4 cel puțin la fiecare 6 luni.

Notă: Orice copil care a avut un episod de PCP, va face profilaxie toată viața.

TMP - SMX este medicamentul de elecție pentru profilaxia PCP la copiii infectați HIV. Pentru a diminua toxicitatea este recomandată o schemă intermitentă: 150 mg TMP/Mm²/zi plus 750 mg SMX/m²/zi, administrat oral, fracționat în 2 prize la interval de 12 ore, 3 zile/săptămână în zile consecutive. Doza totală zilnică nu trebuie să depășească 320 mg TMP cu 1600 mg SMX (2).

Dacă apar reacții adverse medicamentoase, ca erupție, neutropenie, medicamentul va fi întrerupt temporar și se va încerca introducerea lui din nou după 2 săptămâni.

Schemele alternative folosesc aceeași doză/kg/zi:

- într-o singură priză, 3 zile consecutive/săptămână
- în 2 prize/zi, 7 zile/săptămână
- în 2 prize/zi, 3 zile alternative/săptămână (2).

Chimioprofilaxia alternativă a PCP la pacienții cu intoleranță la TMP - SMX:

- pentamidină isethionat nebulizată în doză de 300 mg la fiecare 4 săptămâni, la copiii infectați HIV în vârstă de peste 5 ani;
- pentamidină isethionat administrată i-v în doză de 4 mg/kg la fiecare 2 - 4 săptămâni;
- dapsonă - la copii peste vârsta de 1 lună - oral în doză de 1 mg/kg, în priză unică, fără a depăși doza de 100 mg/zi (2, 13).

Pentru medicul practician, care se confruntă adeseori cu problemele ridicate de infecție cu HIV la copil, este foarte importantă diagnosticarea și aplicarea corectă a tratamentului infecțiilor fungice, care reprezintă o cauză frecventă de morbiditate și mortalitate la copiii cu SIDA.

BIBLIOGRAFIE

1. Aronoff S.C.: Aspergillosis. In: Behrman R., Kliegman R., Arvin A. - Nelson Textbook of Pediatrics, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996, pag. 942 - 944
2. CDC: Guidelines for prophylaxis against Pneumocystis

carinii pneumonia for children infected with human immunodeficiency virus, *JAMA*, 1991, 265, 13, 1637 - 1643.

3. Como K.A., Dismukes W.E.: Oral azole drugs as systemic antifungal therapy, *N. Engl. J. Med.*, 330: 263, 1994

4. Denning D.W., Stevens D.A.: Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: Review of 2121 published cases, *Rev. Infect. Dis.*, 12: 1147, 1990

5. Galgiani J.N.: Coccidioidomycosis, *West. J. Med.*, 159:153, 1993

6. Golaescu Maria: Diagnosticul și tratamentul micozelor interne, *Ed. Viața Medicală Românească*, 1997, pag. 304 - 361

7. Grosch - Worner I.: Treatment of opportunistic infections. In: Weller I., Peckham C. - Aspects of paediatric HIV management, 24 June 1989, Rome, Italy, 27 - 31.

8. Mandell G., Bennett J., Dolin R.: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Fourth edition, 1995, Churchill Livingstone.

9. Sanders - Laufer D., De Bruin W., Edelson P.: Pneumocystis carinii infection in HIV - infected children. In Edelson P.: Pediatric Clinics of North America 1991, W.B. Saunders Co., 38, 1, 69 - 87.

10. Schaublin C.: AIDS - Kompendium Hoechst 1987, pag. 65 - 114

11. Sharkey - Mathis P.K., Kauffman C.A., Graybill J.R.: Treatment of sporotrichosis with itraconazole: NIAID mycoses study, *Am. J. Med.*, 95: 279, 1993.

12. SIDA - OMS. *Le Point*, 1994, 1, 11 - 12

13. Stavola J.J., Noel G.J.: Efficacy and safety of dapsone prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus - infected children, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 12 : 644, 1993

14. Walmsley S., Devi S., King S.: Invasive Aspergillus infections in a pediatric hospital: A ten-year review, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 12: 673, 1993.

15. Walsh T., Butler K.: Fungal infections complicating pediatric AIDS. In: Pizzo P., Wilfert C - Pediatric AIDS, Williams & Wilkins, 1991, 225 - 244.