

# PNEUMOCYSTOZA LA PACIENȚII HIV POZITIVI. IMPLICAȚII TERAPEUTICE

Florica Stăniceanu \*, Sabina Zurac \*\*, Adrian Streinu-Cercel \*\*\*

## REZUMAT

Pneumocystoza este afecțiunea produsă de un protozoar saprofit, *Pneumocystis carinii* și apare la persoane cu disfuncții ale imunității celulare. Înainte de introducerea tratamentului cu antiretrovirale cu mare activitate și a profilaxiei infecției cu *Pneumocystis carinii*, pneumonia cu *Pneumocystis carinii* (PPC) reprezenta cea mai frecventă infecție oportunistă la pacienții cu SIDA (circa 80-90%), în prezent apărând la 27% din pacienții HIV pozitivi. Tratamentul cu antiretrovirale a determinat și îmbunătățirea prognosticului (numărul de pacienți cu PPC care au necesitat asistare respiratorie a scăzut), în aceste circumstanțe putându-se ridica și problema oportunității opririi profilaxiei infecției cu *Pneumocystis carinii*.

La adulții HIV pozitivi, PPC este una dintre cele mai frecvente cauze ale afecțiunilor pulmonare.

Apărarea împotriva *Pneumocystis carinii* presupune în primă instanță intervenția macrofagelor alveolare și a pneumocitelor de tip I, fagocitoza fiind dependentă de receptorii de manoză de pe suprafața celulelor, iar distrucția intracelulară având la bază procese oxidative.

Infecția cu *Pneumocystis carinii* se manifestă sub formă de pneumonie interstițială, mai rar leziuni cavitare; pot apare manifestări de imunorestituție la pacienții HIV pozitivi cu pneumocistoză subclinică la care, în urma tratamentului antiretroviral, se produce creșterea semnificativă a limfocitelor T CD4 pozitive. Prognosticul este rezervat, cel mai important factor de risc fiind nivelul limfocitelor T CD4 pozitive (sub 50 celule/mm<sup>3</sup>).

**Cuvinte cheie:** pneumocistoză, infecție oportunistă, infecție HIV

## ABSTRACT

### Pneumocystosis on HIV positive patients. Therapeutic implications

Pneumocystosis is the disease produced by a saprophyte protozoan, *Pneumocystis carinii*; it appears in patients with cellular immune dysfunctions. Before highly active antiretroviral therapy (HAART) and primary anti-*Pneumocystis carinii* prophylaxis, the *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) represented the most frequent opportunistic infection in AIDS patients (about 80-90%); nowadays it appears in 27% of the HIV infected patients. HAART improved also the circumstances the opportunity of the prophylaxis of the *Pneumocystis carinii* infection being on debate.

In HIV positive adults, PCP is one of the most frequent causes of the pulmonary diseases. The defense mechanism against *Pneumocystis carinii* implies in the beginning the intervention of the alveolar macrophages and type I pneumocytes, the phagocytosis depending on the mannose receptors from the macrophage cell surface and the intracellular destruction relying on oxidative processes.

The *Pneumocystis carinii* infection is manifesting as interstitial pneumonia, rarely as cavitary lesions; immunorestitution manifestations may appear in HIV positive patients with subclinical pneumocystosis after HAART when a significant rising of level of the CD4+ T lymphocytes occurs. The prognosis is unfavorable, the most important risk factor being the level of CD4+ T lymphocytes (less than 50 cells/mm<sup>3</sup>).

**Key words:** pneumocystosis, opportunistic infection, HIV infection.

*Pneumocystis carinii* este un protozoar saprofit al cărui ciclu de viață presupune mai multe stadii de dezvoltare: stadiul de trofozoit (microscopic se identifică grupuri de trofozoizi cu diametrul de 1-4 μm cu nucleu roșu și citoplasmă albastră în colorația Giemsa) și stadiul de chist (chisturi de 5-8 μm cu perete gros și care conțin în interior 8 sporozoiți; se colorează în negru în colorația Grocott) (1).

Pneumocystoza apare la persoane cu disfuncții ale imunității celulare: nou născuți prematuri, copii malnutriți (malnutriția determină inhibarea imunității celulare), imunopatii congenitale, infecție HIV, tratamente imunosupresive posttransplant, în boli imune sau boli de colagen, malignități hematologice, sindromul Cushing (1-3).

Înainte de introducerea tratamentului cu antiretrovirale

cu mare activitate și a profilaxiei infecției cu *Pneumocystis carinii*, pneumonia cu *Pneumocystis carinii* (PPC) reprezenta cea mai frecventă infecție oportunistă la pacienții cu SIDA (circa 80-90%). În prezent PPC apare la 27% din pacienții HIV pozitivi (4). Tratamentul cu antiretrovirale a determinat și îmbunătățirea prognosticului (numărul de pacienți cu PPC care au necesitat asistare respiratorie a scăzut) (5), în aceste circumstanțe putându-se ridica și problema oportunității opririi profilaxiei infecției cu *Pneumocystis carinii*.

La copiii infectați HIV, PPC este destul de rară (pe primele locuri ca frecvență în afecțiunile pulmonare sunt citomegalovirusul (CMV) și infecțiile bacteriene) (7). În schimb, la adulții HIV pozitivi, PPC este una dintre cele mai

\* Conf. dr. Florica Stăniceanu, UMF „Carol Davila”, șef Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Colentina, București

\*\* Dr. Sabina Zurac, Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Colentina

\*\*\* Dr. Adrian Streinu-Cercel, șef lucrări UMF „Carol Davila”, medic primar șef secție Institutul de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Bals”, București

frecvente cauze ale afecțiunilor pulmonare, alături de mycobacterii și *Mycoplasma pneumoniae* (8).

Apărarea împotriva *Pneumocystis carinii* presupune în primă instanță intervenția macrofagelor alveolare și a pneumocitelor de tip I. Fagocitoza *Pneumocystis carinii* de către macrofagele alveolare este dependentă de receptorii de manoză de pe suprafața celulelor. Expresia lor pe suprafața macrofagelor alveolare la pacienții infectați HIV este diminuată, în timp ce concentrația acestor structuri în lichidul alveolar este crescută; *Pneumocystis carinii* accentuează desprinderea receptorilor de manoză de pe suprafața macrofagelor alveolare – în lichidul alveolar se formează complexe între sporozoiți și receptorii de manoză, situație care diminuează capacitatea de fagocitoză a macrofagelor alveolare (9).

Intracelular, distrugerea microorganismelor are la bază procese oxidative; activitatea oxidativă (capacitatea de a produce  $H_2O_2$ ) la persoanele imunocompetente este stimulată de prezența *Pneumocystis carinii* (pentru aceasta fiind necesar contactul direct al protozoarului cu macrofagele alveolare, chiar dacă acesta nu este viabil) și de glicoproteina superficială gPA a *Pneumocystis carinii*. Nivelul activității oxidative indusă de *Pneumocystis carinii* este similar la persoanele cu imunitate normală sau cele cu infecție HIV dar la care nivelul limfocitelor CD4 pozitive este de peste 200 celule/mm<sup>3</sup> semnificativ mai scăzut la pacienții HIV pozitivi cu nivelul limfocitelor CD4 pozitive sub 200 celule/mm<sup>3</sup> sau cu PPC, în condițiile în care răspunsul oxidativ al aceluiași celule la zymosan este similar (10).

Infecția cu *Pneumocystis carinii* se manifestă sub formă de pneumonie interstițială. Primele simptome constau în febră, tuse și dispnee. Problemele respiratorii se pot agrava ajungând până la cianoză și insuficiență respiratorie severă care să necesite asistență respiratorie. Radiologic se observă opacități bilaterale difuze care corespund morfopatologic la zone de consistență crescută, cu aspect consolidat, roșiatic pe suprafața de secțiune. Microscopic, în alveole se evidențiază material spumos eozinofil în care se evidențiază cu colorații speciale *Pneumocystis carinii*; septurile interalveolare sunt îngroșate prin edem și infiltrat inflamator mononuclear redus; se constată hiperplazie și hipertrofie de celule alveolare de tip II; infiltratul inflamator interstițial bogat în plasmocite (caracteristic pneumoniei cu *Pneumocystis carinii* la nou-născuți).

Mai rar pot apărea leziuni cavitare (5% din leziunile pulmonare cavitare care apar la pacienții HIV pozitivi au ca etiologie infecția cu *Pneumocystis carinii*) (11). PPC este unul dintre principalii factori de risc ai apariției pneumotorax-ului la pacienții HIV pozitivi (12).

*Pneumocystis carinii* nu este cunoscut ca fiind implicat în patogenia afecțiunilor bronșice/bronhiolare. Totuși, la pacienții HIV pozitivi cu PPC, apariția de spasme la nivelul căilor aeriene mici este foarte frecventă, chiar la persoane fără simptomatologie sau probe spirometrice care să sugereze acest lucru. Mai mult, tratamentul anti *Pneumocystis carinii* nu rezolvă problema. Frecvența disfuncțiilor căilor aeriene mici poate atinge 60%, iar gradul disfuncției este mult mai mare decât cel care ar putea fi consecința fumului (15). Dacă aceste modificări nu pun probleme din punct de vedere al funcției respiratorii și al prognosticului imediat, din punct de vedere practic bronhospasmul împiedică inhalarea medicamentelor aerosolizate – administrarea de bronhodilatatoare este benefică în acest sens.

Un interes deosebit îl reprezintă apariția de manifestări

de imunorestituție la pacienții HIV pozitivi cu pneumocistoză subclinică la care, în urma tratamentului antiretroviral, se produce creșterea semnificativă a limfocitelor T CD4 pozitive; în această situație, restabilirea mecanismelor imunologice de apărare împotriva agenților patogeni preexistenți duce la apariția unor modificări inflamatorii severe, eventual înrăutățirea paradoxală a unei infecții minore inițiale (3).

Diagnosticul pozitiv necesită identificarea *Pneumocystis carinii* în lichidul de spută, secreții traheale, lavaj bronșic, bronhoalveolar, sau în preparatele histopatologice recoltate bronhoscopic, chirurgical sau, în cazuri extreme necroptice (1); rezultatele obținute la examene necroptice parțiale (în care recoltarea fragmentelor tisulare se obține prin puncție cu trocare în diferite organe) sunt similare cu cele obținute prin necropsia clasică (16).

Stabilirea prezenței *Pneumocystis carinii* se poate efectua prin mai multe metode. Identificarea directă cu ajutorul condițiilor speciale efectuate pe frotiuri/preparate histopatologice (Grochott, Gram-Weighert, albastru de toluidină, crezil-violet, Giemsa) are riscul confundării cu alți patogeni, mai ales când numărul microorganismelor este redus. Examenul citologic/histopatologic permite și identificarea de alte structuri care pot avea rol diagnostic (de exemplu identificarea macrofagelor alveolare spumoase, limfocite, plasmocite, pneumocite de tip II reactive etc) (19). Este posibilă și identificarea directă în contrast de fază, eventual cu colorarea cu eritrosin B. Identificarea imunohistochimică (anticorpi monoclonali anti *Pneumocystis carinii*) reduce numărul rezultatelor fals pozitive. Identificarea prin tehnici de biologie moleculară (reacție de polimerizare în lanț - PCR pentru ADN-ul *Pneumocystis carinii*) asigură o mare sensibilitate și specificitate, cu observația că se pot obține rezultate fals pozitive prin contaminarea probelor (20, 21). PCR-ul permite, pe lângă identificarea prezenței *Pneumocystis carinii*, genotiparea acestuia cu încercarea stabilirii unei relații epidemiologice între cazurile survenite în același timp. De remarcat că, în marea majoritate a situațiilor (peste 75% din cazuri), PPC este datorată prezenței a cel puțin două tipuri de *Pneumocystis carinii* (22).

Speranța de viață la pacienții HIV pozitivi cu PPC este de 82% la o lună, respectiv 47% la 1 an de la episodul infecțios; până la introducerea tratamentului antiretroviral și a profilaxiei infecției cu *Pneumocystis carinii*, mortalitatea atinge 60%, în prezent scăzând foarte mult – până la 37% în primul an de la episodul infecțios (23). Între factorii de risc implicați în evoluția nefavorabilă către deces, cel mai important factor de risc este nivelul limfocitelor T CD4 pozitive (sub 50 celule/mm<sup>3</sup>) (25); numărul limfocitelor T CD4 pozitive este factor de risc de apariție a infecției cu *Pneumocystis carinii* și de evoluție nefavorabilă și la pacienții imunodeprimați fără infecție HIV (24). Efectuarea de tratament profilactic anti *Pneumocystis carinii* în momentul diagnosticării infecției, PPC în antecedente, vârsta peste 45 de ani, sunt de asemenea factori de prognostic nefavorabil (23, 25). Efectuarea de tratament cu antiretrovirale în momentul diagnosticării infecției are rol protectiv (23).

Frecvent, infecția cu *Pneumocystis carinii* se asociază cu infecția cu citomegalovirus (CMV). La copiii HIV pozitivi, asocierea PPC cu infecția CMV are prognostic mult mai prost decât în cazul infecțiilor luate separat (27). Mai mult, prezența CMV în lichidul de lavaj bronhoalveolar se asociază statistic cu evoluție nefavorabilă (25). O altă asociere patogenică de luat în considerație este coexistența infecției

cu *Pneumocystis carinii* cu infecții mycobacteriene; în ultima vreme, frecvența infecțiilor mycobacteriene nontuberculoase a crescut la pacienții HIV pozitivi, iar prezența PPC favorizează diseminarea infecției mycobacteriene (28, 29).

Tratamentul presupune administrarea de trimetoprim-sulfametoxazol sau pentamidină. În general eficiența acestora este similară - *Pneumocystis carinii* este fie sensibil la ambele medicamente (permițând înlocuirea unuia cu celălalt în cazul apariției de reacții adverse față de una dintre substanțe), fie rezistent la ambele (1); în ultima situație cea mai bună alternativă terapeutică este administrarea de clindamicin - primaquin (30). Deoarece pacienții HIV pozitivi sunt extrem de susceptibili la infecția cu *Pneumocystis carinii*, efectuarea de tratament profilactic (chimioprofilaxie la nivel al limfocitelor T CD4 pozitive sub 200 celule/mm<sup>3</sup>) a fost prima măsură care a condus la prelungirea duratei vieții; rezultate mai puțin satisfăcătoare ale chimioprofilaxiei au fost obținute în situații în care exista chimiorezistență sau absorbția medicamentului a fost deficitară (4). Tratamentul cu antiretrovirale a dus la scăderea dramatică a frecvenței PPC la pacienții HIV pozitivi (31), morbiditatea și mortalitatea scăzând cu până la 80%; acest fapt a permis oprirea profilaxiei infecției cu *Pneumocystis carinii*; dacă aceasta va fi condusă terapeutică și în viitor, rămâne de văzut (32).

## BIBLIOGRAFIE

12. Afessa B: Pleural effusions and pneumothoraces in AIDS. *Curr Opin Pulm Med.* 2001; 7: 202-209.
5. Alves C, Nicolas JM, Miro JM, Torres A, Agusti C, Gonzales J, Rano A, Benito N, Moreno A, Garcia F, Milla J, Gatell JM: Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients. *Eur Respir J.* 2001; 17: 87-93.
29. Arasteh KN, Cordes C, Ewers M, Simon V, Dietz E, Futh UM, Brockmeyer NH, L'age MP: HIV-related nontuberculous mycobacterial infection: incidence, survival analysis and associated risk factors. *Eur J Med Res.* 2000; 5:424-430.
32. Ashley EA, Johnson MA, Lipman MC: Human immunodeficiency virus and respiratory infection. *Curr Opin Pulm Med.* 2000; 6: 240-245.
31. Atzori C, Angeli E, Mainini A, Agostoni F, Micheli V, Cargnel A: In vitro activity of human immunodeficiency virus protease inhibitors against *Pneumocystis carinii*. *J Infect Dis.* 2000; 181: 1629-1634.
11. Aviram G, Fishman JE, Sagar M: Cavitory Lung Disease in AIDS: Etiologies and Correlation with ImmuneStatus. *AIDS Patient Care STDS.* 2001;15: 353-361.
25. Benfield TL, Helweg-Larsen J, Bang D, Junge J, Lundgren JD: Prognostic markers of short-term mortality in AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest.* 2001; 119: 844-851.
4. Bonora S, Di Perri G, Vento S, Cazzadori A, Concia E: Failure of prophylaxis against PCP in patients with HIV infection. *AIDS Patient Care STDS.* 1998; 12: 843-848.
3. Cheng VCC, Yuen K, Chan W, Wong SSY, MA ESK, Chan RMT: Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 882-892.
6. Dupont B, Crewe Brown HH, Westermann K, Martins MD, Rex JH, Lortholary O, Kauffmann CA: Mycoses in AIDS. *Med Mycol.* 2000; 38 Suppl 1: 259-267.
23. Dworkin MS, Hanson DL, Navin TR: Survival of patients with AIDS, after diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia, in the United States. *J Infect Dis.* 2001; 183: 1409-1412.
15. Fleischman JK, Greenberg H, Web A: Small airways dysfunction in patients with AIDS and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS Patient Care STDS.* 1996; 10: 16-20.
9. Fraser IP, Takahashi K, Koziel H, Fardin B, Harmsen A, Ezekowitz RA: *Pneumocystis carinii* enhances soluble mannose receptor production by macrophages. *Microbes Infect.* 2000; 2: 1305-1310.
16. Guerra I, Ortiz E, Portu J, Atares B, Aldamiz-Etxebarria M, De Pablos M: Value of limited necropsy in HIV-positive patients. *Pathrol Res Pract.* 2001; 197: 165-168.
22. Hauser PM, Blanc DS, Sudre P, Senggen Manoloff E, Nahimana A, Bille J, Weber R, Francioli P: Genetic diversity of *Pneumocystis carinii* in HIV-positive and negativ patients as revealed by PCR-SSCP typing. *AIDS.* 2001; 15: 461-466.
19. Jacobs JA, Dieleman MM, Cornelissen EI, Groen EA, Wagenarr SS, Drent M: Bronchoalveolar lavage fluid cytology in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Acta Cytol.* 2001; 45: 317-326.
21. Kaiser K, Rabodonirina M, Picot S: Real time quantitative PCR and RT-PCR for analyses of *Pneumocystis carinii* hominis. *J Microbiol Methods.* 2001; 45: 113-118.
10. Koziel H, Li X, Armstrong MY, Richards FF, Rose RM: Alveolar macrophages from human immunodeficiency virus-infected persons demonstrate impaired oxidative burst response to *Pneumocystis carinii* in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000; 23: 452-459.
1. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE: Principles and practice of infectious diseases. 4<sup>th</sup> edition. *Churchill Livingstone*, 1996.
24. Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I, Garland R, Koziel H: Peripheral blood CD4+ T-lymphocyte counts during *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. *Chest.* 2000; 118: 712-720.
26. Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, Koziel H: Management and outcome patterns for adult *Pneumocystis carinii* pneumonia, 1985 to 1995: comparison of HIV-associated cases to other immunocompromised states. *Chest.* 2000; 118: 704-711.
18. Nevez G, Guyot K, Totet A, Raccurt C, Dei-Cas E: Pulmonary colonisation with *Pneumocystis carinii* in an immunosuppressed HIV-negative patient: detection and typing of the fungus by PCR. *J Med Microbiol.* 2001; 50: 198-200.
17. Norton KI, Kattan M, Rao JS, Cleveland R, Trautwein L, Mellis RB, Berdon W, Boechat MI, Wood B, Meziane M, Platker AC: Chronic radiographic lung changes in children with vertically transmitted HIV-1 infection. *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 176: 1553-1558.
14. Osmond DH, Chin DP, Glassroth J, Kvale PA, Wallace JM, Rosen MJ, Reichman LB, Poole WK, Hopewell PC: Impact of bacterial pneumonia and *Pneumocystis carinii* pneumonia on human immunodeficiency virus disease progression. Pulmonary Complications of HIV Study Group. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 536-543.

20. **Palladino S, Kay I, Fonte R, Flexman J**: Use of real-time PCR and the LightCycler system for the rapid detection of *Pneumocystis carinii* in respiratory specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001; 39: 233-236.
8. **Park DR, Sherbin VL, Goodman MS, Pacifico AD, Rubenfeld GD, Pollisar NL, Root RK**: The Etiology of Community-Acquired Pneumonia at an Urban Public Hospital: Influence of Human Immunodeficiency Virus Infection and Initial Severity of Illness. *J Infect Dis.* 2001; 184: 268-277.
28. **Raju B, Schluger NW**: Significance of respiratory isolates *Mycobacterium avium* complex in HIV-positive and HIV-negative patients. *J Infect Dis.* 2001; 4: 134-139.
2. **Russian DA, Levine SJ**: *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without HIV infection. *Am j Med Sci.* 2001; 321: 56-65.
13. **Schliep TC, Yarrish RL**: *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1999; 14: 333-334.
30. **Smego RA Jr, Nagar S, Mabola B, Popara M**: A meta-analysis of salvage therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1529-1533.
27. **Williams AJ, Duong T, McNally LM, Tookey PA, Masters J, Miller R, Lyall EG, Gibb DM**: *Pneumocystis carinii* pneumonia and cytomegalovirus infection in children with vertically acquired HIV infection. *AIDS.* 2001; 15: 335-339.
7. **Yparraguirre IT, Sant'Anna CC, Lopes VG, Madi K**: Necroscopic study of 14 children with AIDS and pneumonia. *Rev Assoc Med Bras.* 2001; 47: 129-136.