

COCCIDIOIDOMICHOZA LA PACIENȚII CU INFECȚIE HIV

*Carmen Ardeleanu**, *Sabina Zurac***, *Anca Zaharia***, *Luciana Lavric***, *Gianina Micu***,
*Eliza Gramada***, *Alexandra Vrabie***, *R. Andrei***, *Florica Stăniceanu**, *A Streinu-Cercel****

REZUMAT

Coccidioidomicoza este una din afecțiunile definitorii SIDA. La persoanele cu imunitate normală, infecția cu *Coccidioides immitis* poate trece neobservată sau se poate manifesta clinic la 1-3 săptămâni după expunere prin simptome și modificări radiologice nespecifice. Coccidioidomicoza la imunodeprimați are un marcat potențial de diseminare, principalul factor de risc asociat fiind gradul limfopeniei (limfocite T CD4 pozitive sub 200 celule/mm³ – 250 de celule/mm³).

Coccidioidomicoza la pacienții infectați HIV este localizată cel mai frecvent la nivel pulmonar (80% din cazuri) și are prognostic rezervat (rată de deces 70%). Afecțarea meningeală este frecventă dar survine mai curând în cursul unei septicemii coccidioidomicotice decât ca afecțiune de sine stătătoare. Afecțarea cutanată coccidioidomicotică apare mai frecvent în cadrul unei coccidioidomicoze sistemice cu diseminare cutanată.

Confirmarea *Coccidioides immitis* ca agent patogen se poate realiza prin mai multe metode. Identificarea serică a anticorpilor anticoccidioidină la pacienții cu infecție HIV are valoare diagnostică limitată. Există cazuri în care pacienți seronegativi cu septicemie coccidioidomicotică demonstrează histopatologic și/sau prin culturi (23-25% din cazuri) sau cazuri în care s-au identificat rezultate pozitive în absența oricăror semne ale bolii (37.5% dezvoltând coccidioidomicoză activă în aproximativ 2 ani) – factor de risc de dezvoltare al unei coccidioidomicoze active.

Examenul histopatologic oferă date despre leziunile pe care acesta le produce la nivel tisular – focare de inflamație cronică granulomatoasă cu celule gigante multinucleate cu suprafață centrală în care se identifică sferule de *Coccidioides immitis*, uneori cu cazeificare centrală (diagnostic diferențial cu tuberculoza).

Tratamentul coccidioidomicozei la pacienții infectați HIV este obligatoriu, datorită riscului de diseminare și evoluției frecvent nefavorabile.

Cuvinte cheie: coccidioidomicoza, infecție oportunistă, infecție HIV

INTRODUCERE

Încă de la bun început, după descrierea infecției HIV, coccidioidomicoza a fost considerată una dintre afecțiunile definitorii ale SIDA. Introducerea tratamentului antiretroviral a dus la obținerea de rezultate remarcabile în managementului infecției HIV dar nu a modificat profilul infecțiilor oportuniste

ABSTRACT

Coccidioidomycosis the patients with HIV infection

Coccidioidomycosis is one of the AIDS defining disease. In persons with normal immune response, the *Coccidioides immitis* infection may be asymptomatic or it may be clinical manifest (unspecific clinical and radiologic modifications) in 1-3 weeks from exposure. The coccidioidomycosis in immunodepressed persons has a marked dissemination potential, the main associated risk factor being the grade of lymphopenia (CD4+ T cells less than 200-250 cells/mm³).

Coccidioidomycosis in HIV infected patients is most often localized in lungs (80%) and it has an unfavorable prognosis (70% rate of deaths). The meningeal disease is frequent but most often it occurs during a coccidioidomycotic septicemia than a well established separate disease. The cutaneous coccidioidomycotic disease also most often occurs as a cutaneous dissemination in a systemic coccidioidomycosis.

Confirming *Coccidioides immitis* as a pathogen can be accomplished by different means. The seric identification of the anticoccidioidin antibodies in HIV infected patients has limited diagnostic value. There are seronegative patients with histopathologic and/or culture proved coccidioidomycotic septicemia (23-25% of the cases) or patients with positive results in the absence of any sign of the disease (37.5% of the patient developed active coccidioidomycosis in the following two years) - risk factor for active coccidioidomycosis occurrence.

The histopathologic examination offers information about the tissular lesions – chronic granulomatous foci with giant multinucleated cells and central suppuration with *Coccidioides immitis* spherules or, sometimes with central caseation (differential diagnosis with tuberculosis).

The treatment of the coccidioidomycosis in HIV infected patients is mandatory due to the risk of dissemination and frequent unfavorable evolution.

Key words: coccidioidomycosis, opportunistic infection, HIV infection

(1). Coccidioidomicoza, deși rară (sub 1% din total), rămâne una din afecțiunile definitorii SIDA (2).

Agentul patogen este *Coccidioides immitis*. *Coccidioides immitis* este endemic în anumite zone din America de Nord și de Sud cu climat arid/semiarid și sol alcalin, însă poate apare și în afara zonelor endemice, la persoane care au călătorit mult sau utilizează materiale din zone endemice (cel mai

*Conf. Dr. Carmen Ardeleanu, prof. dr. Florica Stăniceanu - Departamentul de Anatomie Patologică, Institutul Victor Babeș

**Sabina Zurac, Anca Zaharia, Luciana Lavric, Gianina Micu, Eliza Gramada, Alexandra Vrabie, Razvan Andrei - Serviciul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Colentina

***prof. dr. Adrian Streinu-Cercel - Clinica de Boli Infecțioase, Institutul de Boli Infecțioase „Matei Balș”

frecvent fructe). Infectarea se produce cel mai adesea prin inhalarea artroconidiilor și, mai rar, transcutanat (3).

Mecanismele imunologice care stau la baza apariției infecției constau, într-o fază inițială, într-un răspuns care implică linia fagocitelor (PMN și macrofage), rezultând o supurație locală. Ulterior, când infecția se cronicizează, intervin limfocite T care stimulează activitatea macrofagelor, facilitând astfel distrucția agentului patogen. Artroconidiile, sferulele și endosporii sunt rezistenți la acțiunea fagocitelor, macrofagele necesitând în prealabil activare via limfocite T; mai mult, uneori este necesară apariția de elemente celulare gigante multinucleate pentru a distruge structurile fungice fagocitate (3,4).

La persoanele cu imunitate normală, infecția cu *Coccidioides immitis* poate trece neobservată sau se poate manifesta clinic la 1-3 săptămâni după expunere prin simptome nespecifice: stare generală proastă, febră, frisoane, tuse eventual cu expectorații, junghiiuri toracice, transpirații nocturne. Radiografia pulmonară poate fi normală sau cu modificări minime sau poate releva prezența de infiltrate pulmonare sau chiar condensări lobare cu sau fără efuzii pleurale (3). De regulă evoluția bolii este către *restitutio ad integrum*; după remisiune pacienții sunt rezistenți la reinfectarea ulterioară (5). 5% din pacienți pot prezenta boală reziduală (noduli sau mai rar cavități pulmonare) și numai rareori se poate întâlni coccidioidomicoză diseminată, adesea miliară (diseminare hematogenă și/sau limfatică în toate organele dar cel mai frecvent pulmonar, musculotendinos, articular, osos) (3, 7). Inițial descrisă numai la persoanele imunodeprimite, coccidioidomicoza miliară la imunocompetenți are prognostic mai bun – rată de deces 37.5% într-o serie de 8 pacienți (Arsura și colab) și numai la persoane cu coccidioidomicoză

cronică; tratamentul cu fluconazol și/sau amfotericină B și recunoașterea precoce a bolii sunt cruciale pentru obținerea unor rezultate bune (7). Cronicizarea coccidioidomicozei pulmonare presupune existenței unui oarecare grad de imunodepresie; apariția de bronșiectazii și cavități pulmonare, eventual dezvoltarea de pleurezii micotice sunt foarte greu de tratat iar prognosticul la distanță este destul de sumbru (3). Alte localizări primitive ale coccidioidomicozei în afara celei pulmonare sunt meningita coccidioidomicotică (de regulă cu localizare bazilară; în LCR nivelul glucozei este scăzut, proteinele sunt crescute și se evidențiază un număr foarte mare de celule mononucleare, anticorpii Ig G anticoccidioidin pot fi pozitivi), precum și localizări cutanate (papule, pustule, noduli – eventual ulcerate, proeminente papilomatoase – cel mai frecvent) și genitale (risc major de deces peripartum atât pentru mamă cât și pentru făt).

Coccidioidomicoza la imunodeprimați are un marcat potențial de diseminare, principalul factor de risc asociat fiind gradul limfopeniei.

La pacienții cu infecție HIV care trăiesc în mediu endemic pentru *Coccidioides immitis* există posibilitatea infectării micotice după contractarea infecției HIV, situație în care septicemia coccidioidomicotică este aproape întotdeauna regula. Deși mai probabil ar părea posibilitatea infectării inițiale cu *Coccidioides immitis* cu limitarea evoluției ei datorită intervenției mecanismelor imunocompetente ale gazdei (infectarea HIV ar fi ulterioară acestui eveniment, limfopenia consecutivă ducând la reactivarea și diseminarea infecției micotice) (8), creșterea numărului de cazuri la pacienții HIV pozitivi în zonele endemice (25%) sugerează că o parte semnificativă dintre acestea sunt consecința infectării recente (9). Între factorii de risc implicați în apariția coccidioidomicozei la

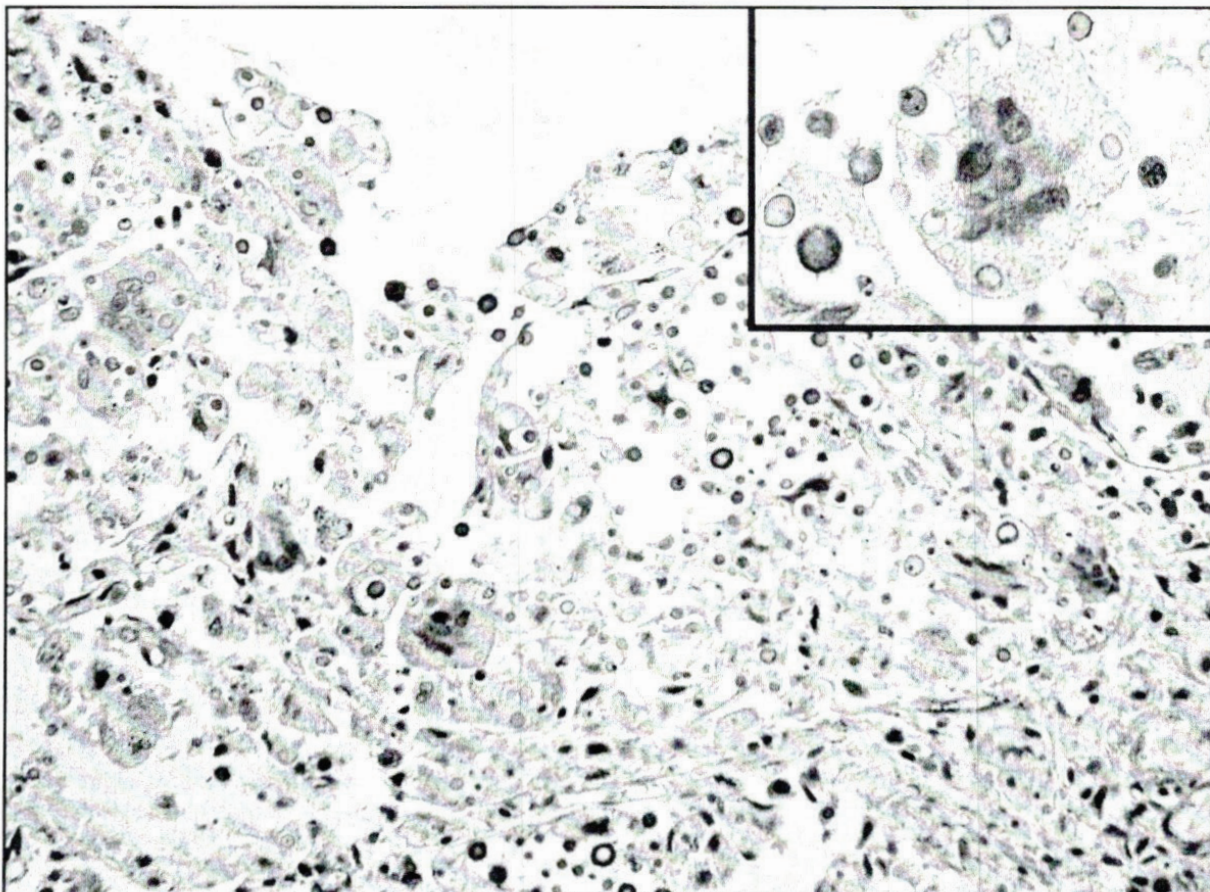


Fig. 1 Pneumonie coccidioidomicotică. HE x 100, insert detaliu HE x 400

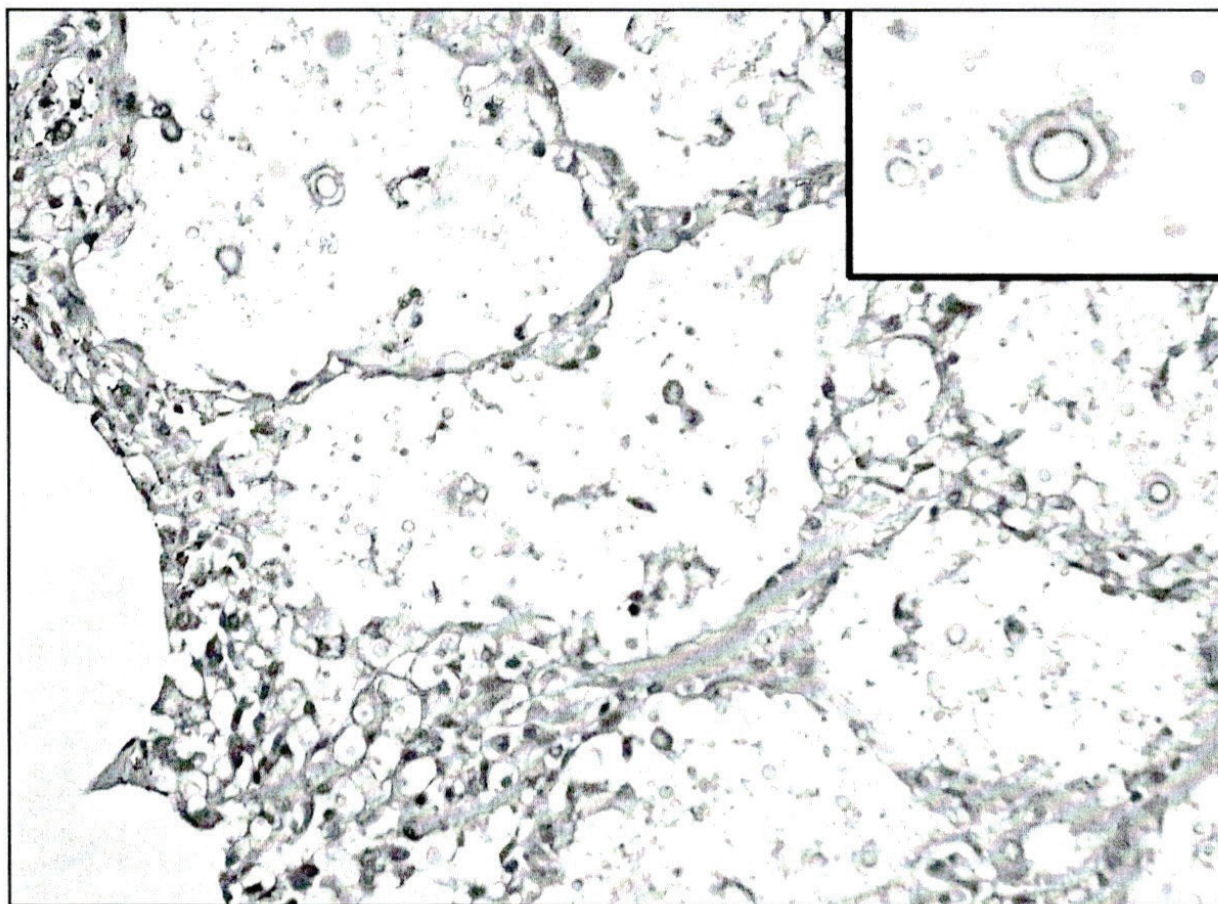


Fig. 2 Reacție inflamatorie cu numeroase macrofage și celule gigante multinucleate cu agenți patogeni fagocitați. He x 100, insert detali HE x 400

pacienții infectați HIV se numără rasa neagră și candidozele de tract digestiv superior în antecedente (10).

Nivelul limfocitelor T CD4 pozitive considerat ca factor de risc pentru apariția coccidioidomicozei diseminate este variabil (între 200 celule/mm³ (10) și 250 de celule/mm³ (11, 12)); valori ale limfocitelor T CD4 pozitive sub 50 celule/mm³ au fost considerate factor prognostic pentru evoluție agravată către deces (13).

Coccidioidomicoza la pacienții infectați HIV este localizată cel mai frecvent la nivel pulmonar (80% din cazuri) (13-15), ratele de diseminare a infecției (septicemie coccidioidomicotică) și de evoluție nefavorabilă fiind considerabile (rată de deces 70%). Identificarea radiologică de cavități pulmonare este foarte rară în coccidioidomicoza asociată infecției HIV; prezența lor sugerează mai degrabă infecție TBC, pneumonie bacteriană sau aspergiloză pulmonară, mai ales dacă survine după o infecție cu *Cryptococcus neoformans* (16). Afectarea meningeală este frecventă dar survine mai curând în cursul unei septicemii coccidioidomicotice decât ca afecțiune de sine stătătoare (13). Afectarea cutanată coccidioidomicotică la pacienții cu infecție HIV apare mai puțin frecvent ca infecție micotică superficială cât în cadrul unei coccidioidomicoze sistemice care diseminează la nivel cutanat (17). Cașexia din infecția HIV se asociază cu infecția coccidioidomicotică (18).

Confirmarea *Coccidioides immitis* ca agent patogen se poate realiza pe mai multe căi:

- metode serologice
- teste cutanate
- culturi

- examen histopatologic

Metodele serologice constau în identificarea serică a anticorpilor anticoccidioidină (antigen de fază miceliană a *Coccidioides immitis*).

Se pot identifica Ig M anticoccidioidină la 2-6 săptămâni de la infecție. Anticorpul de tip Ig M se menține prezent timp de circa 4 luni după care, dacă boala se remite, dispare; dacă boala progresează sau se reactivează nivelurile de Ig M anticoccidioidină se mențin crescute. Anticorpul anticoccidioidină de tip Ig G (anticorpi fixatori de complement) se mențin pozitivi 6-8 luni; titrurile lor sunt mai mici de 1/64 – 1/32 în afecțiunile localizate sau în meningita coccidioidomicotică, pe când în coccidioidomicoza diseminată mai mult de jumătate de cazuri prezintă titruri de peste 1/32 (8). Pot apare reacții încrucișate cu *Histoplasma capsulatum*.

Din păcate testele serologice nu au aceeași semnificație pentru diagnosticul infecției cu *Coccidioides immitis* la pacienții cu infecție HIV ca în cazul celor imunocompetenți (19). Există situații în care, la pacienții cu infecție HIV și coccidioidomicoză diseminată, identificarea serologică de anticorpi anticoccidioidină fixatori de complement nu este posibilă întotdeauna. Antoniskis și colab (pe un lot de 8 pacienți), respectiv Singh și colab (pe un lot de 91 de pacienți) găsesc numeroși pacienți (23-25% din cazuri) seronegativi pentru anticorpi anticoccidioidină în ciuda existenței septicemiei coccidioidomicotice demonstrată histopatologic și/sau prin culturi (13, 20). De asemenea, au fost descrise situații în care pacienții cu infecție HIV au prezentat rezultate serologice pozitive pentru anticorpi anticoccidioidină în absența oricăror semne ale bolii; la aceste persoane, 37.5% au dezvoltat coc-

cidioïdomicoză activă în aproximativ 2 ani de la depistare (perioada medie 23 luni), fără a se putea găsi vre-o corelație cu factori legați de sex, vârstă, rasă, nivelul limfocitelor T CD4 pozitive, tratament antifungic în antecedente etc. Arguionchona și colab consideră prezența serologiei pozitive pentru coccidioïdina la pacienții HIV pozitivi ca indicator real al unei infecții coccidioïdomicotice și ca factor de risc de dezvoltare al unei coccidioïdomicoze active (21).

Testele cutanate constau în efectuarea intradermoreacției la antigene coccidioïdale; se folosește coccidioïdina în diluție de 1/100 sau de 1/100 (dacă pacientul prezintă deja leziuni cutanate, în special de tipul eritemului nodos – în această situație reacția cutanată este deosebit de severă) sau sferulina (antigen de fază parazitară – este la fel de specific și mai sensibil decât coccidioïdina) (3). Reacția pozitivă (indurație cu diametru de peste 5 mm) apare la 10-45 de zile de la infectare (în general înaintea pozitivării serologiei). Din nefericire în infecțiile diseminate se constată anergie (13).

Culturile se pot efectua din diferite produse: puroi, spută, lavaj bronșic sau bronho-alveolar, lichid articular etc însă necesită un timp îndelugat până la confirmare (circa 25 de zile) (22).

Examenul citologic și histopatologic este mult mai util și mai rapid. Examenul citologic al lichidului de lavaj bronșic sau bronho-alveolar permite identificarea rapidă a *Coccidioides immitis* (3). Examenul histopatologic al biopsiilor transbronșice (22), al biopsiilor cutanate (17) sau al fragmentelor tisulare recoltate chirurgical (23) oferă pe lângă identificarea agentului patogen și date despre leziunile pe care acesta le produce la nivel tisular. De regulă leziunile constau în focare de inflamație cronică granulomatoasă cu celule gigante multinucleate cu supurație centrală în care se identifică sferule de *Coccidioides immitis*. Uneori poate fi prezentă cazeificare centrală (diagnostic diferențial cu tuberculoza) – este necesară efectuarea de colorații specifice pentru fungi – PAS, Grocott etc. Tehnicile de imunohistochimie pentru antigene coccidioïdale asigură identificarea certă a agentului patogen.

Tratamentul coccidioïdomicozei este controversat. Dacă la pacienții imunocompetenți unii autori susțin că tratamentul nu este necesar (afecțiunea vindecându-se spontan), la pacienții infectați HIV, riscul de diseminare fiind major iar evoluția fiind de cele mai multe ori nefavorabilă, tratamentul antifungic este obligatoriu (24).

Principalul medicament folosit este amfotericina B (1g/zi) (25). În ceea ce privește azolii nu s-au efectuat studii în legătură cu performanțele acestora versus amfotericina B; ketoconazolul (utilizat la pacienții imunocompetenți) nu este eficient la pacienții infectați HIV (26). Fluconazolul este activ în formele moderat severe (400-800 mg/zi), inclusiv în meningita coccidioïdomicotică (25, 27).

BIBLIOGRAFIE

1. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Lack of change in the distribution of AIDS-defining opportunistic diseases and the related degree of immunodeficiency during the periods before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:410-3
2. Burckhardt B, Sendi P, Pfluger D, Zimmerli W, Nuesch R, Bucher HC, Drewe J, Gyr N, Battegay M. Rare AIDS-defining diseases in the Swiss HIV Cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999; 18: 399-402.
3. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles

and practice of infectious diseases. 4th edition, Churchill Livingstone, 1996

4. Coliță D. Introducere în imunologie. București, Editura Medicală, 1993
5. Pappagianis D. Epidemiology of coccidioïdomycosis. *Curr Top Med Mycol* 1988;2:199-238
6. Catanzaro A, Galgiani JN, Levine BE, Sharkey-Mathis PK, Fierer J, Stevens DA, Chapman SW, Cloud G. Fluconazole in the treatment of chronic pulmonary and nonmeningeal disseminated coccidioïdomycosis. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med*. 1995; 98: 249-256.
7. Arsura EL, Kilgore WB. Miliary coccidioïdomycosis in the immunocompetent. *Chest*. 2000; 117: 404-409.
8. Kappe R, Levitz S, Harrison TS, Ruhnke M, Ampel NM, Just-Nubling G. Recent advances in cryptococcosis, candidiasis and coccidioïdomycosis complicating HIV infection. *Med Mycol*. 1998; 36: 207-215.
9. Ampel NM. Emerging disease issues and fungal pathogens associated with HIV infection. *Emerg Infect Dis*. 1996; 2: 109-116
10. Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, Rosenstein NE, Mosley D, Boyd D, England B, Perkins BA, Ampel NM, Hajjeh RA. Coccidioïdomycosis in human immunodeficiency virus-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention. *J Infect Dis*. 2000; 181: 1428-1434.
11. Ampel NM. Delayed-type hypersensitivity, in vitro T-cell responsiveness and risk of active coccidioïdomycosis among HIV-infected patients living in the coccidioïdal endemic area. *Med Mycol*. 1999; 37: 245-250.
12. Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN. Coccidioïdomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in a coccidioïdal endemic area. *Am J Med*. 1993; 94: 235-240.
13. Singh VR, Smith DK, Lawrence J, Kelly PC, Thomas AR, Spitz B, Sarosi GA. Coccidioïdomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus: review of 91 cases at a single institution. *Clin Infect Dis*. 1996; 23: 563-568.
14. Minamoto GY, Rosenberg AS. Fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Med Clin North Am*. 1997; 81: 381-409.
15. Stansell JD. Fungal disease in HIV-infected persons: cryptococcosis, histoplasmosis, and coccidioïdomycosis. *J Thorac Imaging*. 1991; 6: 28-35
16. Gallant JE, Ko AH. Cavitory pulmonary lesions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1996; 22: 671-682
17. Odom RB. Common superficial fungal infections in immunosuppressed patients. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31: S56-59.
18. Nahlen BL, Chu SY, Nwanyanwu OC, Berkelman RL, Martinez SA, Rullan JV. HIV wasting syndrome in the United States. *AIDS*. 1993; 7: 183-188.
19. McNeil MM, Ampel NM. Opportunistic coccidioïdomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus: prevention issues and priorities. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: S111-113
20. Antoniskis D, Larsen RA, Akil B, Rarick MU, Leedom JM. Seronegative disseminated coccidioïdomycosis in patients with HIV infection. *AIDS*. 1990; 4: 691-693.
21. Arguinchona HL, Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN, Mohler MJ, Fish DG. Persistent coccidioïdal seropositivity without clinical evidence of active coccidioïdomycosis

in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 1995; 20: 1281-1285.

22. **DiTomasso JP, Ampel NM, Sobonya RE, Bloom JW.** Bronchoscopic diagnosis of pulmonary coccidioidomycosis. Comparison of cytology, culture, and transbronchial biopsy. Diagn Microbiol Infect Dis. 1994; 18: 83-87.

23. **Johnson PC, Sarosi GA.** The endemic mycoses: surgical considerations. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 1995; 7: 95-103

24. **Klepser ME, Klepser TB.** Drug treatment of HIV-

related opportunistic infections. Drugs. 1997; 53: 40-73.

25. **Lortholary O, Denning DW, Dupont B.** Endemic mycoses: a treatment update. J Antimicrob Chemother. 1999; 43: 321-331.

26. **Graybill JR.** Treatment of systemic mycoses in patients with AIDS. Arch Med Res. 1993; 24: 403-412

27. **Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, Higgs J, Friedman BA, Larsen RA, Graybill JR.** Fluconazole therapy for coccidioidal meningitis. The NIAID-Mycoses Study Group. Ann Intern Med. 1993; 119: 28-35.