

## PARTICULARITĂȚI EVOLUTIVE ALE PNEUMONIEI LA PERSOANELE IMUNOCOMPROMISE (CAZ CLINIC)

V. Botnaru, Doina Rusu, Loreta Zlepca,  
I. Haidarlî, V. Bologa,  
Oxana Munteanu

Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”, Chișinău

Pneumonia este o complicație frecventă la bolnavii cu imunodeficit sever, survenind la circa 15% dintre persoanele cu transplant de organe solide și la peste 50% dintre HIV-infecțiați [1, 8].

La imunocompromiși oricare din bacteriile patogene sunt capabile să producă infecții pulmonare. Germenii Gram negativi (în special *Pseudomonas aeruginosa*) creează dificultăți mult mai mari față de germenii Gram pozitivi (chiar și *Staphylococcus aureus*). Totuși, la acești pacienți infecțiile respiratorii sunt cauzate, în special, de germenii “oportuniști” (condiționat patogeni), microorganisme slab virulente, incapabile să învingă mecanismele protectoare normale. Prin urmare, în etiologia infecțiilor pulmonare la imunocompromiși pot fi implicate bacteriile, fungii, virusurile și paraziții.

Epidemiologia și manifestările clinice ale infecțiilor pulmonare sunt determinate de gradul de imunosupresie (în special prezența sau lipsa neutropeniei) și, în același timp, pot fi diferite la pacienții imunocompromiși cu infecție HIV/SIDA și imunocompromișii HIV-neinfecțiați [1, 8, 9].

La bolnavii HIV-infecțiați infecțiile pulmonare se considerau manifestări de bază și cauză frecventă de mortalitate în SIDA. Structura etiologică a pneumoniilor la persoanele cu SIDA poate fi diferită în funcție de numărul limfocitelor T (CD4+): când depășește 200/ $\mu$ l agenți cauzali mai frecvenți sunt *S.pneumoniae*, *Staph.aureus*, *H.influenzae*, *M.tuberculosis*. În cazurile cu numărul T-helperilor (CD4+) sub 200/ $\mu$ l, la patogenii sus-numiți se asociază și alte bacterii (*S.viridans*, enterococi, tulpini intraspitalicești de GMR), *Pneumocystis jiroveci*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus*, micobacteriile, virusurile (mai importanți sunt virusurile din familia *Herpesviridae* - *Herpes simplex virus*, *Varicella-Zoster virus*, *Cytomegalovirus hominis* (CMVh), *Epstein-Barr virus*, *human herpesvirus 6*). În peste 20% cazuri pneumoniile sunt provocate de infecții mixte [1, 3, 7].

Anterior implementării măsurilor profilactice, pneumonia prin *Pneumocystis jiroveci* era cea mai

frecventă complicație infecțioasă și cauză a decesului la persoanele cu SIDA și numărul T-helperilor (CD4+) sub 200/ $\mu$ l. Actualmente, datorită utilizării tratamentului antiretroviral activ (HAART – *highly active antiretroviral therapy*) rata infecției cu pneumocist a scăzut semnificativ [3]. Totuși pneumocistul rămâne o cauză importantă de pneumonii severe la pacienții HIV-infecțiați și mai este în continuare principala boală definitoare de SIDA [2, 8].

CMVh (citomegalovirusul uman) rar determină infecții severe la persoanele cu imunitatea îndemnă (spre deosebire de noi-născuții prematuri și persoanele imunocompromise). Infecția primară la imuno-competenți decurge de regulă asimptomatic și rar determină boala: un sindrom mononucleozic cu febră, mialgii, adenopatii și hepatosplenomegalie, care clinic nu poate fi deosebit de infecția cu virusul Epstein-Barr. Totuși tonsilofaringita, limfadenopatia și splenomegalia sunt mai rare decât în infecția cu virusul Epstein-Barr.

Alte complicații rare ale infecției primare cu CMVh sunt artralgia, artritele, colita ulceroasă, pneumonita, hepatita, meningita aseptică, miocardita [5].

La imunocompromiși (infecțiații HIV), precum și la persoanele cu transplant de organe și tratament imunosupresiv, CMVh poate produce o infecție oportunistă serioasă. Până la aplicarea HAART în țările dezvoltate se raporta că circa 40% dintre HIV-infecțiați sufereau și de infecția cu CMVh [10]. După implementarea HAART incidența a scăzut (explicabilă prin faptul că mai puține persoane ating nivelul CD4+ sub 100 celule/ $\mu$ l, considerat factor de risc pentru dezvoltarea bolii la HIV-infecțiați și seropozitivi la CMVh) [4]. Totuși, deși se constată această diminuare a incidenței, infecția cu CMVh continuă să fie o problemă pentru persoanele HIV-infectate și cercetările demonstrează că ea, fie direct sau indirect, accelerează progresarea către SIDA și deces [4, 6].

Tabelul 1

### Manifestările clinice ale infecției cu CMVh

Caracteristica gazdei	Manifestările clinice
Persoană sănătoasă	De regulă asimptomatic Mai rar: sindrom mononucleozic cu febră, mialgii, adenopatii, splenomegalie
Făt/copil cu infecție congenitală	Icter, hepatosplenomegalie, peteșii, microcefal, hipotonie, convulsii, letargie
Persoanele cu HIV/SIDA	Retinită, enterocolită, esofagită, gastrită, pneumonită, hepatită, vitrita posterioară

Persoanele cu transplant de organe, țesuturi, celule stem-hemotopoietice	Febră asociată de leucopenie, pneumonite, enterocolită, esofagită, gastrită, hepatită, retinită, encefalită, boala determinată de invazia țetelui (nefrite, cistite, miocardite, pancreatite)
--	---

Cea mai frecventă manifestare a infecției cu CMVh este retinita, care constituie circa 85% din toate cazurile și se caracterizează prin necroza hemoragică a retinei. Utilizarea HAART de asemenea a condus la o nouă manifestare a afectării oculare – vitrita posterioară (*immune recovery vitritis*), asociată cu inflamația segmentului posterior al corpului vitros. Alte manifestări ale infecției cu CMVh sunt enterocolita, gastrita, esofagita, hepatita, encefalita. Pneumonita este o cauză rară de afectare pulmonară la HIV-infecțai [4].

#### Caz clinic

Pacienta C., 34 de ani, se internează în IFP „Chiril Draganiuc” (în SATI) cu febră 38°-39°C, dispnee pronunțată cu tahipnee 40/minut, SaO<sub>2</sub> 79%, tahicardie 130/minut, hipotensiune 110 și 90 mm Hg. Obiectiv, pulmonar au fost evidențiate raluri crepitante bilateral subscapular.

Cu 3 luni în urmă a fost operată pentru chist ovarian. Postoperator, periodic remarca subfebrilitate, pentru care a urmat la domiciliu ciprofloxacina, sumar 10 zile. Cu ameliorarea stării revine la serviciu. În următoarele 2 luni progresează tusea, dispneea, astenia.

În clinică au fost evidențiate anemia (Hb 95 g/l, hematii 3,4 x 10<sup>12</sup>/l), eozinofilia 7% (leucocitele și celelalte fracții ale formulei fiind în limitele normei), VSH sporit la 57 mm/h. Radiologic (figura 1) au fost puse în evidență opacități de tip interstițial bilateral în câmpurile medii și inferioare.

Inițial a fost suspectată gripă pandemică (A H1N1), infirmată prin testul PCR-rt. Luând în considerație profesia pacientei - brutar, episoadele de pneumonii în anul precedent internării (la care din păcate nu s-au practicat radiografiile toracice), nivelul sporit al IgE serice (142 IU/ml, cu norma sub 100 IU/ml), eozinofilia, hipocratismul digital, tulburările restrictive severe (CVP 67%, VEMS 71%, indicele Tiffneau 91%), tabloul radiologic (Figura 1), coroborate cu simptomele (dispnee severă, tuse seacă, subfebrilitate) a fost suspectată alveolita alergică cu evoluție severă și insuficiență respiratorie. A fost suspendată antibioterapia (moxifloxacina și cefepim) și inițiat tratamentul cu prednisolon 40 mg/zi.

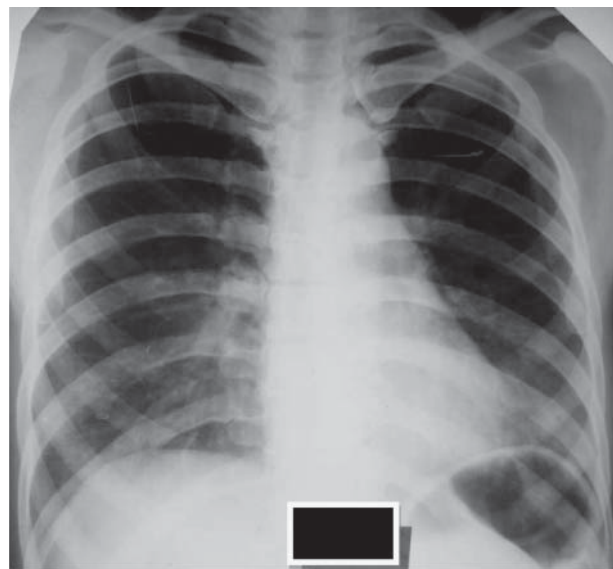


Figura 1. Radiografia toracelui la internare

În diagnosticul diferențial au fost precăutate endocardita infecțioasă (la EcoCG evidențiată doar majorarea presiunii sistolice în ventriculul drept la 30-40 mmHg în repaus; hemoculturile au fost negative), neoplasmul bronșic (rezultatele bronhoscopiei și examenului secretului bronșic nu au pus în evidență date în favoarea acestui diagnostic, iar biopsia transbronșică nu s-a reușit datorită sângerării). În sputocultură a fost evidențiat *Streptococcus β-haemolyticus*.

La CT pulmonar (Fig. 2) au fost puse în evidență sectoare întinse de sticlă mată, specialistului sugerând alveolita (alergică sau fibroza pulmonară idiopatică).

Pe fondalul corticoterapiei s-a constatat o ameliorare a dispneei și tusei, iar radiologic o diminuare a opacităților. Pacienta este externată pentru a reveni la control peste 2 săptămâni. Între timp parvine rezultatul la infecția HIV/SIDA suspect.

Pacienta revine peste 1 lună (transferată din serviciul terapie intensivă a spitalului raional) cu dispnee marcată în repaus, tuse seacă, dureri toracice, cefalee, febră 38°C, transpirații nocturne, anorexie, fatigabilitate, pierdere ponderală 7 kg în 4 luni.

În hemoleucogramă se constată anemia care a progresat (Hb 59 g/l, hematii 2,3 x 10<sup>12</sup>/l), leucopenia 3,3x10<sup>9</sup>/l cu 18% nesegmentate și limfopenie - 13%, VSH majorat - 75 mm/h. Insuficiența respiratorie severă a fost confirmată și de SaO<sub>2</sub> scăzută la 60% (pacienta fiind conectată în scurt timp la ventilația asistată). Se mai atesta hipotensiunea (70 și 30 mm Hg) și tahicardia (160 /minut). Pulmonar crepitantele se auscultau bilateral pe toată suprafața pulmonară. Radiologic s-au constatat focare infiltrative confluențe bilaterale care au progresat în dinamică.

A fost confirmată SIDA, stadiul C3, nivelul lim-

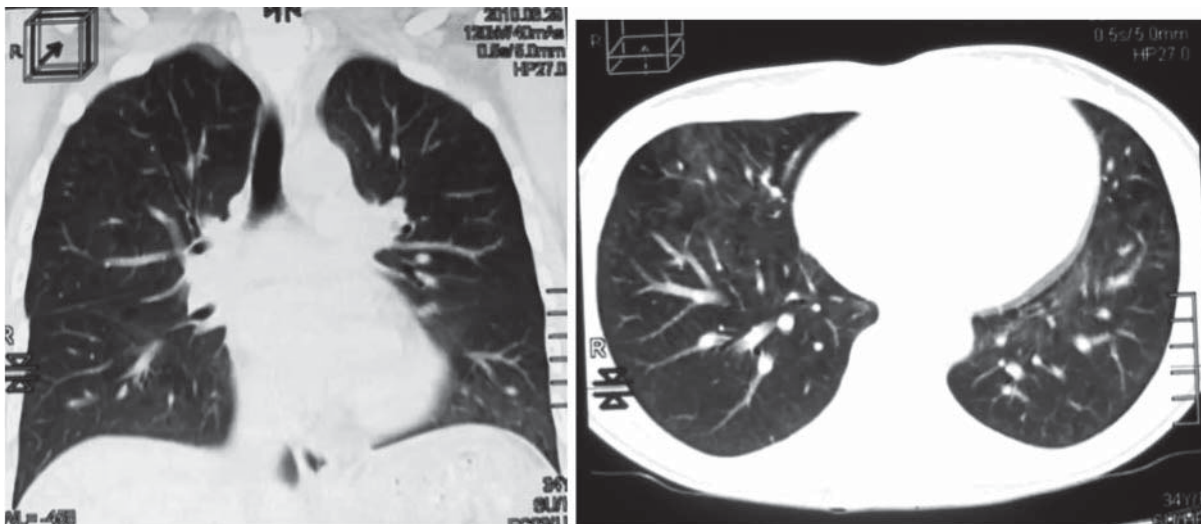


Figura 2. CT pulmonar

focitelor CD4 a fost sub nivelul critic –  $5/\mu\text{l}$ . A fost discutată posibilitatea pneumoniei intestinale limfocitare (tabloul HRCT sugestiv).

În spută a fost evidențiat pneumocistul. Clinic s-a formulat supoziția de infecție cu CMVh, dar nu a fost posibilă și confirmarea de laborator. La examenul fundului ocular PNO de culoare pal-roză, marginile clar conturate, venele moderat congestionate, arteriile foarte înguste, neuniforme, retina palidă.

Starea extrem de severă a pacientei, insuficiența respiratorie și evoluția severă a pneumoniei au condiționat decesul.

La necropsie au fost evidențiați plămânii cu o pneumatizare scăzută, cu sectoare de mărime lobulă-ră roșietice-cenușii, care alternau uniform cu sectoare de aceeași mărime de culoare mai clară-cenușie. Mucoasa traheii și bronhiilor apărea palidă, curată, lumenele traheii și bronhiilor libere, Țesutul pulmonar de consistența buretelui la digitocompresie nu se rupea, de pe suprafața secțiunilor se scurgea lichid sanguinolent spumos. La examenul histologic (Fig. 3) alveolele apar umplute cu mase eozinofile “vacuolizate”, este evidențiat *Pneumocystis jiroveci*, pneumocitele

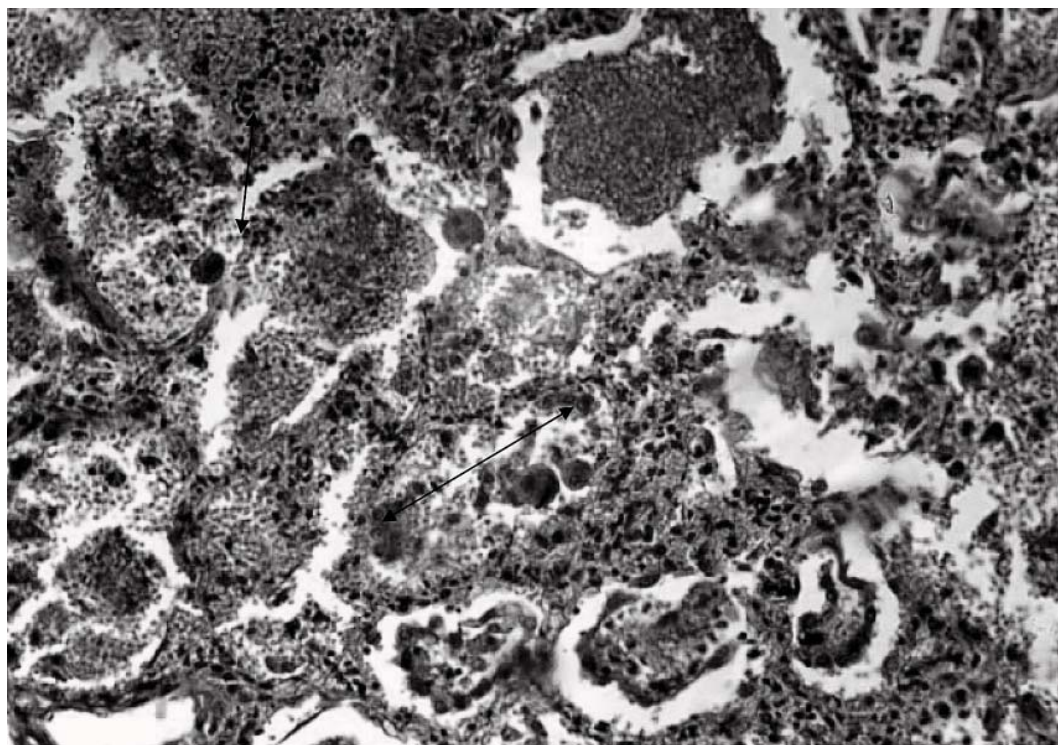


Figura 3. Pneumonie pneumocistică și prin CMVh. Mase eozinofile cu aspect spumos și exsudat în cavitatea alveolelor; hiperemie venoasă. Colorație hematoxilină eozină, x120



tip II cu nucleul mare și binucleate sau confluate în formă „ochi de bufniță” - pneumonie cu CMVh. Sep-turile interalveolare, îngroșate pe contul celularității sporite și hiperemiei excesive (cu extravazare masivă în alveole a hematiilor și leucocitelor) pe alocuri apar fibrozate. *Pneumocystis jiroveci* a fost evidențiat și în secretul prelevat din plămâni.

**Discuții.** Manifestările clinice ale pneumoniei la imunocompromiși sunt „șterse”, modeste. Atât ger-menii patogeni obișnuiți, cât și cei condiționat pato-genii tind să producă manifestări clinice și radiologice similare. Uneori semnele și simptomele sugestive de pneumonie pot lipsi sau pot fi eclipsate de manifestă-riile altor infecții severe. La pacienții cu șoc septic, cu tratament antiinflamator sau corticosteroidian poate lipsi febra (unii bolnavi vor prezenta chiar hipotermie).

*Pneumocystis* poate coloniza tractul respirator inferior, însă persoanele cu sistemul imun normal nu sunt purtători permanenți. Rezultatele cercetărilor se-rologice arată că majoritatea oamenilor au suportat o infecție asimptomatică în primii ani de viață: peste 90% din adulți și 75% din copiii sub 4 ani au anticorpi către pneumocist. Factor de risc pentru dezvoltarea bolii este nivelul limfocitelor CD4+ sub 200 celule/μl, considerate responsabile de epurarea pulmonilor de pneumociști [1].

Manifestările clinice ale infecției cu *Pneumo-cystis jiroveci* sunt diferite la persoanele HIV-in-fectate și cei neinfecțati. Astfel că la HIV-infecțati boala are mai des un debut subacut cu dispnee pro-gresivă, tuse neproductivă sau minim productivă, febră mică. Circa 7% bolnavi pot rămânea asimpto-matici, unii prezintă și un tablou radiologic modest (sunt recunoscute pneumoniile radiologic-negati-ve prin *Pneumocystis jiroveci* la imunodeprimați) [2]. HIV-infecțati de regulă au mult mai multe microorganisme în lichidul LBA, însă acest fapt nu pare să coreleze cu oxigenarea mai rea. Dim-potrivă, pneumonia tinde să decurgă cu o presiune PaO<sub>2</sub> mai mare și cu un gradient alveolo-arterial al O<sub>2</sub> mai mic. În același timp, numărul de celule inflamatorii mic din lichidul LBA este asociat cu riscul sporit de dezvoltare a insuficienței respira-torii. Afectarea pulmonară variază de la caz la caz (atât conform examinării fizice, cât și radiologice). Retinita, tiroidita, leziunea măduvei osoase precum și pneumocistoza creierului, ficatului, splinei, rini-chilor sunt rare, de regulă, la imunocompromiși sever (de exemplu, în SIDA avansat).

La începutul anilor 1990 infecția cu virusul cito-

megalic (CMV) se constata la 7,5% dintre pacienții cu SIDA (după implementarea HAART incidența in-fecției a diminuat considerabil). Infecția poate decur-ge cu pneumonii difuze, cu un pronostic nefavorabil. Deși este vital necesară stabilirea cât mai rapidă a di-agnosticului, acest fapt este deseori foarte dificil. Un diagnostic pozitiv poate fi stabilit în baza semnelor, simptomelor clinice și prin evidențierea CMVh în ser sau bioptat (prin PCR). PCR ne permite și evaluarea ADN-emiei. Un test diagnostic de perspectivă este testul QunTI-FERON-CMV [5,6].

Planul de investigare a pacienților imunocompro-miși trebuie să includă obligatoriu examenul micro-biologic complex al probelor respiratorii (spută, aspi-eratele bronșice, lichidul lavajului bronhoalveolar, mai rar materialul prelevat prin biopsie transbronșică sau periaj pe cateter etc.). Este necesar examenul sputei la flora tradițională, la *Pneumocystis jiroveci*, la mico-bacterii, virusuri, fungi. În cazurile cu tuse neproduc-tivă se recomandă stimularea expectorației prin inha-larea de soluție salină hipertonică. Pentru confirmarea etiologiei virale, fungice a pneumoniilor la pacienții imunocompromiși vor fi recomandate testele serolo-gice sau aprecierea antigenilor, PCR, RIF.

Tratamentul antimicrobian va fi inițiat prompt, luând în considerație riscul de evoluție nefavorabilă a infecțiilor la pacienții cu imunitatea compromisă. La modul practic, medicația se începe înainte de a avea stabilit agentul etiologic. La persoanele cu infecția HIV/SIDA tratamentul va fi orientat spre etiologia bacteriană Gram pozitivă și Gram negativă, dar și cu acoperire pe pneumocist – tratamentul se va iniția cu cefalosporine de generația III în combinație cu trimetoprim/sulfametoxazonă. Dacă se confirmă pneumo-nia prin *Pneumocystis jiroveci* se aplică trimetoprim/sulfametoxazona în doze maxime. Tratamentul anti-viral empiric nu este recomandat. Alegerea medica-mentului-țintă se face în funcție de virusul identificat [1].

### Concluzii

Stabilirea intravitală a diagnosticului de pneu-monie la persoanele imunocompromise este adeseori dificilă datorită manifestărilor clinice „șterse”, mo-deste, sau atipice, deseori coexistând și un șir de alte cauze de febră și modificări radiologice pulmonare: embolismul pulmonar, tumorile, pneumonitele, reac-ția la medicamentele citotoxice.

### Bibliografie selectivă

1. Botnaru V. *Pneumoniile*. // Chișinău, 2010, 352 p.
2. Carmona EM, Limper AH. *Update on the diagno-*

sis and treatment of *Pneumocystis pneumonia*. // *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5(1):41-59.

3. Centers for Disease Control and Surveillance. 1999 *USPHS/IDSA guidelines for prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus*. // *MMWR Morb Mortal Wkly Rev* 1999;48 (RR-10):1-66.

4. Crough T, Khanna R. *Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside*. // *Clin Microbiol-Rev* 2009; 22(1):76-98.

5. Gandhi MK, Khanna R. *Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments*. // *Lancet Infect Dis* 2004; 4:725-738.

6. Grilfiths PD. *Cytomegalovirus as a cofactor enhancing progression of AIDS*. // *J Clin Virol* 2006; 35:489-492.

7. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. *Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus*. // *N Engl J Med* 1995;333:845.

8. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. *Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy*. // *Clin Infect Dis* 2000; 30(Suppl):S5-14.

9. Sepkowitz KA. *Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome*. // *Clin Infect Dis* 2002;34:1098-1107.

10. Steinger C, Puchhammer-Stockl E, Popow-Kraupp T. *Cytomegalovirus disease in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART)*. // *J Clin Virol* 2006; 37:1-9.

### Rezumat

Citomegalovirus hominis rar determină infecții severe la persoanele cu imunitatea indemnă, pe când la persoanele imunocompromise este o cauză importantă de infecții severe, deseori fatale. *Pneumocystis jirovecii* rămâne o cauză importantă de pneumonii severe la pacienții HIV-infecțiați și mai este în continuare principala boală definitoare de SIDA. Confirmarea infecțiilor oportuniste este deseori dificilă datorită manifestărilor clinice și radiologice „sterse”, modeste, sau atipice, deseori coexistând și un șir de alte infecții și boli asociate imunodeficienței.

### Summary

#### Pneumonia in immunocompromised patients

Human cytomegalovirus rarely causes complications in the healthy individual, however immunocompromised patients are at risk of severe and often fatal cytomegalovirus disease. *Pneumocystis pneumonia* remains the most prevalent opportunistic infection and often the AIDS-defining illness in patients infected with human immunodeficiency virus. Very often the confirmation of the disease is difficult due to the lack of specificity of clinical and radiological findings, the frequent coexistence of multiple processes or infections in immunocompromised patients.

## PNEUMONIILE ASOCIATE GRIPEI 2009 A H1N1 - PROVOCĂRI, EXPERIENȚĂ, REZULTATE

V. Botnaru<sup>1</sup>, D. Chesov<sup>2</sup>,  
Doina Rusu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>USMF “Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Institutul de Ftiziopneumologie  
„Chiril Draganiuc”, Chișinău

În primăvară anului 2009, inițial în Mexic și SUA, au fost raportate o serie de cazuri de gripă cu o evoluție severă, provocate de virusul gripal de tip nou 2009 A H1N1. În scurt timp infecția s-a răspândit în numeroase țări ale globului, astfel încât în iunie 2009 OMS a declarat alerta de pandemie de nivelul 6 [6].

Noua infecție s-a dovedit a fi una cu o morbiditate înaltă și, din fericire, cu mortalitate joasă. Majoritatea cazurilor de gripă înregistrate au avut o evoluție ușoară. Însă au fost descrise și cazuri severe, soldate cu deces. Evoluția gravă a bolii la acești pacienți a fost determinată în special de complicarea cu pneumonii extinse, frecvent cu evoluție fulminantă [12].

În Republica Moldova primul caz de gripă 2009 A H1N1 a fost documentat la 30 iulie 2009. Până în luna martie 2010 au fost raportate circa 28,5 mii cazuri de gripă și 42 de cazuri de deces [5]. Cele mai severe cazuri de boală complicată cu pneumonii grave au fost concentrate în Spitalul Clinic Republican (SCR).

**Obiective.** Ne-am propus să sumarizăm datele clinico-evolutive ale pacienților cu pneumonii asociate gripei 2009 A H1N1, spitalizați în secția terapie generală a SCR în perioada noiembrie 2009 - martie 2010.

**Material și metode.** Lotul de studiu l-au constituit 75 de pacienți cu gripă pandemică 2009 A H1N1 complicată cu pneumonie. În 44 de cazuri infecția gripală a fost confirmată prin RT-PCR, în restul cazurilor diagnosticul fiind stabilit în baza criteriilor clinico-epidemiologice [10]. Au fost analizate datele demografice, comorbiditățile, simptomele și semnele clinice, rezultatele testelor de laborator, modificările radiologice și tactica terapeutică la pacienții examinați. Lotul de studiu a fost divizat în 3 grupuri de pacienți: grupul I - 36 pacienți cu pneumonie prin gripă A H1N1, care nu au dezvoltat sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA); grupul II - 12 de pacienți care au fost cu leziune pulmonară acută (LPA), dar nu au necesitat ventilație mecanică, grupul III - 27 de pacienți cu pneumonie și SDRA, ce au necesitat ventilație mecanică.