

## INFECȚIILE PULMONARE LA IMUNOCOMPROMIȘI

**Scutaru Eugenia**

Disciplina de Pneumologie și alergologie, Departamentul Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Autor corespondent: Eugenia Scutaru, e-mail: evghenia.scutaru@usmf.md

### Rezumat

Infecțiile pulmonare sunt printre cele mai frecvente complicații care survin la gazdele imunocompromise. Diagnosticarea pneumoniei la persoanele imunodeprimite este deseori dificilă datorită prezentării atipice, cu simptome și semne clinice, dar și leziuni imagistice, variate ce pot genera situații, în care diagnosticul diferențial să constituie o adevărată provocare pentru clinician. Spectrul etiologic larg include fungi, bacterii, dar și virusuri, în special în contextul pandemiei SARS-Cov2. Pneumonia la o gazdă compromisă este adesea asociată cu o evoluție complicată, un diagnostic diferențial dificil, o rezolvare întârziată și o rată ridicată a mortalității.

**Cuvinte-cheie:** pneumonie, imunosupresie

### Summary

**Pulmonary infections in immunocompromised. Eugenia Scutaru, assistant professor, Pneumology and allergology discipline**

Lung infections are among the most common complications that occur in immunocompromised hosts. Diagnosis of pneumonia in the immunocompromised is often difficult due to the atypical presentation and varied imaging patterns that can lead to situations where their differential diagnosis can be challenging. The broad aetiological spectrum includes fungi, bacteria, but also viruses, especially in the context of the SARS-Cov2 pandemic. Pneumonia in a compromised host is often associated with a complicated evolution, difficult differential diagnosis, delayed resolution and a high mortality rate.

**Keywords:** pneumonia, immunosuppression

### Резюме

**Легочные инфекции у пациентов с иммунодефицитом.**

Легочные инфекции являются одними из наиболее распространенных осложнений, возникающих у пациентов с иммунодефицитом. Диагностика пневмонии у лиц с ослабленным иммунитетом может вызвать затруднения, связанные с нетипичной клинической картиной, а также разнообразными рентгенологическими проявлениями легочной инфекции. Этиологический спектр таких пневмоний включает грибки, бактерии, а также вирусы (особенно в контексте пандемии SARS-Cov2). Пневмония у пациента с ослабленным иммунитетом часто протекает с осложнениями, обуславливает трудности дифференциальной диагностики, характеризуется затяжным течением и высоким уровнем смертности.

**Ключевые слова:** пневмония, иммуносупрессия

**Introducere.** Infecțiile pulmonare constituie unul dintre cele mai frecvente tipuri de infecții la persoanele imunocompromise [1]. Abordarea diagnostică și terapeutică a pneumoniilor la imunocompromiși este o provocare din mai multe motive: creșterea actuală atât a numărului de gazde imunocompromise, cât și sporirea duratei de supraviețuire; frecvența ridicată a bolilor pulmonare cât și a comorbidităților la acești pacienți, introducerea de noi tratamente cu imunosupresoare și progrese realizate în materie de transplant. Toate aceste condiții decurg cu alterarea imunității celulare și/sau umorale și contribuie la creșterea numărului de bolnavi cu imunitatea compromisă, implicit și la sporirea incidenței infecțiilor oportuniste. Condițiile care realizează imunosupresia severă sunt multiple. Tratamentele imunosupresive (la pacienții cu transplant de organe solide, trans-

plant medular, boli de sistem) și chimioterapia antitumorală cu efectele sale asupra sistemului imun conduc la limfopenie, scăderea răspunsului imun celular, scăderea citokinelor proinflamatorii, suprimarea fagocitozei și chemotactismului. Hemopatiile maligne determină proliferarea leucocitelor imature nefuncționale care concurează cu celulele normale pentru nișele fiziologice medulare. Un șir de boli sunt caracterizate prin perturbarea mecanismelor de imunitate celulară sau umorală, mai des infecția HIV/SIDA, mai rar imunodeficiențele congenitale. Printre cauzele de imunodeficiențe secundare sunt și tulburările metabolice și bolile cronice - diabetul zaharat, ciroză hepatică, insuficiența renală cronică, care reduc limfoproliferarea indusă de mitogeni, fagocitoză defectuoasă și scăderea chemotactismului [1, 2]. Fiind o complicație frecventă la bolnavii cu

imunodeficit sever, pneumonia survine la circa 15% dintre persoanele cu transplant de organe solide și la peste 50% dintre HIV-infecțiați [3]. Epidemiologia și manifestările clinice ale infecțiilor pulmonare sunt determinate de gradul de imunosupresie (în special prezența neutropeniei) și, în același timp, pot fi diferite la pacienții imunocompromiși cu infecție HIV/SIDA și imunocompromișii HIV-neinfecțiați. Evoluția pneumoniei pe terenul imunocompromis de regulă este imprezvizibilă. Printre multiplii factori care agravează evoluția pneumoniei la un imunocompromis, de rând cu gradul de imunosupresie, sunt comorbiditățile, variații factori etiologici, inclusiv microorganisme oportuniste, dar în special tulpinile de patogeni nosocomiali cu o virulență sporită și cu un spectru larg de antibioretistență.

Studiile din ultima decadă subliniază rolul primordial al corectitudinii managementului cazului de pneumonie și al aderenței la ghiduri asupra evoluției bolii [4-6]. În același timp, diversitatea cauzelor imunocompromiterii, spectrul larg de complicații infecțioase cu manifestări atipice care pot surveni la gazda imunocompromisă adesea determină o diagnosticare întârziată a infecțiilor pulmonare.

**Scopul lucrării.** Prezentarea aspectelor clinice, imagistice, bacteriologice și predictive la pacienții imunocompromiși cu pneumonie.

**Material și metode.** Studiul a fost realizat pe 71 de pacienți imunocompromiși cu pneumonie evaluați într-un spital de nivel terțiar în perioada 2018-2021. Au fost analizate datele clinice, imagistice, bacteriologice și scorurile prognostice (CURB65, CRB65, PSI). Datele au fost prelucrate în programul SPSS versiunea 22 și MedCalc 20.

**Rezultate și discuții.** Vârsta medie a pacienților a fost de 52 ani (25-80 ani). Printre cauzele imunosupresiei au fost evidențiate: infecția HIV, la 37 pacienți, cu nivelul CD4 sub 500 celule/ $\mu$ l, inclusiv în 60% (21/37) cazuri cu valoarea CD4 sub 100 celule/ $\mu$ l; neutropenia la 25 pacienți cu chimioterapie și/sau radioterapie antitumorală, precum și din efectul mielosupresiv din alte tratamente (antivirale, citostatice, biologice, etc), 9 pacienți cu tratament corticosteroidian în doză zilnică > 10 mg prednisolon în ultimele 3 luni sau cu doza cumulativă > 700 mg prednisolon.

În majoritatea cazurilor pneumonia a avut o evoluție severă - 62% (44 dintre 71 pacienți), de gravitate medie și ușoară a fost în 35% (25/71) și 3% (2/71) cazuri respectiv. Decesul din pneumonii (toate cazurile din subgrupul cu evoluția gravă) a survenit în 32% (14/44) cazuri.

Criteriile de evoluție gravă a pneumoniei au fost comune cu cele recomandate pentru internarea în secția de terapie intensivă (STI) de protocolul național [7]: manifestări neurologice (stare confuză, delir), tahipnee (FR>30/minut) și/sau SaO<sub>2</sub> sub 96%,

necesitatea ventilației asistate, hipotensiune: TA<90 mm Hg și/sau TAd≤60 mm Hg, sau prăbușirea TA cu peste 40 mm Hg fără o altă cauză cunoscută, tahicardia excesivă: FCC >125/minut, sau neadekvată febrei, hiperpirexia (temperatura corporală >39°C) sau hipotermia (temperatura corporală <36°C), afectarea pulmonară întinsă, multilobară (bilaterală sau mai mult decât a unui lob), extinderea radiologică a opacității cu peste 50% în 48 ore (pneumonia progresivă), hiperleucocitoza (peste 25 mii/ml) sau leucopenia (sub 4 mii/ml), debitul urinar sub 20 ml/oră.

Pacienții care au acumulat mai mult de 2 criterii au fost internați în secția ATI, prezentând pneumonii severe.

Analizând tabloul clinic al gazdelor imunocompromise cu pneumonii, am constatat un debut acut al bolii în 61% cazuri (43/71 pacienți), fiind dominat de dispnee 76% (54/71), febră ≥ 38°C în 91% (65/71) și tuse seacă în 56% (40/71). În 17% cazuri (12/71) pacienții au prezentat tahipnee și în 21% (15/71) au fost constatate dereglări neurologice instalate recent. Tahicardia a fost observată în 30% (21/71) cazuri și hipotensiunea la 21% (15/71) dintre pacienți. Complicațiile pneumoniilor au fost: insuficiență respiratorie 34% (24/71), inclusiv 10 pacienți care au dezvoltat SDRA (sindromul de detresă respiratorie a adultului), sepsis 10% (7/71), pleurezii 6% (4/71).

Afectarea bilaterală a fost evidențiată în 80% (57/71) cazuri, modificările imagistice au fost variate: infiltrate interstițiale difuze, consolidări focale, noduli cu sau fără excavație, limfadenopatie hilară sau mediastinală, mai rar cavități pulmonare și epanșament pleural lichidian.

Spectrul afecțiunilor pulmonare la persoanele cu imunosupresie este variat, fiind dominat de infecțiile respiratorii și procese neoplazice. Pnemoniile bacteriene, fungice și virale, de rând cu tuberculoza pulmonară, sunt cele mai frecvente infecții pulmonare întâlnite la pacienții HIV infecțiați, în timp ce sarcomul Kaposi este cea mai frecventă neoplazie la acești pacienți [5, 8, 9]. Cauza pneumoniilor a fost confirmată în 73% cazuri (53/71), agenții patogeni având o frecvență diferită: virusuri 25%, fungi 22,5%, bacterii 15,5%. Infecțiile mixte au fost determinate în 11% dintre cazuri. Sarcomul Kaposi a fost înregistrat la 7 pacienți (10%).

La 8 pacienți a fost stabilit diagnosticul de tuberculoză pulmonară și/sau generalizată pe criterii clinico-imagistice. Metodele de confirmare microbiologică a infecției TB (microscopia, cultura, testele molecular genetice) au o sensibilitate redusă la bolnavii imunodeprimați, fapt explicat prin paucibacilaritatea infecției tuberculoase [10]. Dificultățile de diagnosticare a tuberculozei la persoanele imunocompromise constatate au fost formele avansate cu evoluție atipică a infecțiilor la persoanele cu imunodeficit sever, formele generalizate frecvente, cu extindere

extrapulmonară, variantele clinice BAAR negative, precum și dificultățile recunoscute de diagnostic microbiologic în formele extrapulmonare, eclipsarea tabloului clinic al tuberculozei de manifestările altor infecții severe și boli asociate imunodeficienței.

În contextul pandemiei de Covid-19, infecțiile pulmonare de etiologie virală (SARS Cov-2), au o rată înaltă și la pacienții cu imunodeficit severe. Virusul a fost confirmat prin teste de biologie moleculară și/sau teste rapide de depistare a antigenului SARS-CoV-2. La 14 pacienți pneumonia a fost cu evoluție gravă, complicată cu insuficiență respiratorie acută și SDR, expresiile imagistice fiind similare cu infecția virală la pacienții imunocompetenți: opacități tip sticlă mată, deseori asociate cu opacități reticulare și consolidări alveolare. Leziunile alveolare au fost observate mai des în formele grave cu grefarea infecției bacteriene.

Fungii la fel au constituit agenți cauzali importanți ai infecțiilor oportuniste la pacienții imunocompromiși, prin diseminare progresând până la infecții sistemice, cel mai frecvent fiind izolați *Pneumocystis jiroveci* (12/71) și *Cryptococcus neoformans* (4/71), precum și *Aspergillus fumigatus* (2 cazuri).

Pentru confirmarea pneumocistului a fost utilizată microscopia cu colorația Wright-Giemsa a sputei și a lavajului bronhoalveolar, iar în 6 cazuri fungul a fost confirmat prin examen histologic al materialului necrotic. Manifestările clinice și radiologice nu pot fi considerate patognomonice pentru pneumonia pneumocistică (PCP). Majoritatea pacienților au prezentat dispnee progresivă, tuse seacă și sindrom toxicoinfecțios pronunțat, cea mai frecventă complicație fiind insuficiența respiratorie acută. Tabloul imagistic al PCP poate fi foarte divers. Cele mai frecvente pattern-uri decelate la tomografia computerizată au fost leziunile tip „sticlă mată”, în distribuție mozaică (atenuare difuză, bilaterală, omogenă, pe fondalul căreia se vizualizează structurile vasculare și bronșice), pattern-ul nodular (opacități nodulare multiple nesistemizate, care confluează, formând zone de condensare omogenă, alternate cu zone de țesut pulmonar normal – aspect în mozaic); pattern-ul interstițial, caracterizat prin opacități liniare septale și nonseptale, asociate sau nu cu arii de sticlă mată și consolidări. Mai rar au fost atestate cavități (pneumatocele), limfadenopatii mediastinale și hilare, noduli excavați - leziuni descrise și în literatură [11, 12].

Frecvența infecțiilor bacteriene variază în dependență de tipul defectelor imune subiacente. Bacteriile gram-negative (în special *P. aeruginosa* și *Kl. pneumoniae*) prevalează la pacienții cu neutropenie indusă de chimioterapie sau leucemie (la care este scăzut numărul de neutrofile sau este compromisă funcția lor). Bacterii încapsulate (de exemplu, *Str. pneumoniae* și *H. influenzae*) afectează mai frecvent

pacienții cu leucemie limfocitară cronică (prezența defectelor cantitative și funcționale ale imunoglobulinelor) [13].

La pacienții imunocompromiși din această cercetare cel mai frecvent evidențiate bacterii au fost *Kl. pneumoniae* și *St. aureus* (la câte 3 pacienți respectiv), *Str. pneumoniae* și *Ps. aeruginosa* (la câte 2 pacienți respectiv). Pentru confirmarea etiologiei bacteriene a pneumoniilor au fost utilizate examenul microscopic și bacteriologic ale sputei, aspiratului bronșic și lichidului pleural, hemoculturi, detectarea antigenilor urinari. Pneumoniile cauzate de bacterii au o evoluție progresivă, deseori complicată cu sepsis și insuficiență respiratorie acută. Tabloul radiologic variază: la debutul bolii se atestă leziuni interstițiale, ulterior trec în opacități alveolare extinse.

Pacienții imunocompromiși în infecțiile pneumococice pot prezenta bacteriemii și pneumonii extinse cu evoluție gravă în 15-25% cazuri [14], prin aceasta argumentându-se importanța testelor urinare pentru *Str. pneumoniae* și a hemoculturilor. Riscul pentru contractarea pneumoniei cu germeni rezistenți este determinat și de bolile preexistente și de tratamentul lor, de multiplele manopere medicale invazive, prezența tuburilor endotraheale, sondelor nazogastrice, cateterelor intravenoase, care lezează barierele protective, favorizând infectarea organismului cu tulpini ce colonizează mucoasele și tegumentele.

În cadrul cercetării s-a analizat aplicabilitatea scorurilor prognostice clasice de evaluare a pneumoniilor (PSI, CURB65, CRB65) la pacienții imunocompromiși (Tabelul 1).

Evaluarea scorului PSI în vederea prognosticării decesului în cazurile analizate a demonstrat o putere discriminatorie bună (AUC 0,85 în analiza ROC). Valori optime ale sensibilității și specificității (92% și 66% respectiv) au fost înregistrate pentru clasa III a scorului (valoarea prag). De menționat că în cazul ridicării valorii prag a scorului de la clasa III la clasele IV și V (clase corespunzătoare pneumoniilor severe în studiile originale de validare) se înregistrează o scădere a sensibilității scorului sub 50%.

Scorul CURB65 a demonstrat o putere discriminatorie excelentă în cazul aplicării pentru prognosticarea posibilității survenirii decesului (AUC – 0,94). Valoarea prag a scorului corespunde clasei 1 a acestuia, iar în cazul alegerii în calitate de valoare prag a claselor corespunzătoare pneumoniei severe (CURB65 > 3) se înregistrează o reducere semnificativă a sensibilității (50%).

Cea mai mare valoare a AUC (0,95) a fost înregistrată în cazul scorului CRB65. Caracteristica sensibilității și specificității ale claselor scorului corespunzătoare pneumoniilor severe sunt 64,2%, respectiv 96,4% pentru survenirea decesului.

Tabelul 1.

## Evaluarea performanței scorurilor analizate în prognosticarea survenirii decesului

Valoarea scorului	Sensibilitate	95% CI	Specificitate	95% CI	+PV	95% CI	-PV	95% CI	AUC	95% CI
CURB65										
>0	100.00	76.8 - 100.0	52.63	39.0 – 66.0	34.1	20.1 – 50.6	100.0	88.4 – 100.0	0,94	0,86-0,98
>1*	92.86	66.1 - 99.8	80.70	68.1 – 90.0	54.2	32.8 – 74.4	97.9	88.5 – 99.9		
>2	64.29	35.1 - 87.2	98.25	90.6 – 100.0	90.0	55.5 – 99.7	91.8	81.8 – 97.3		
>3	50.00	23.0 - 77.0	100.00	93.7 – 100.0	100.0	54.1 – 100.0	89.1	78.7 – 95.5		
>4	0.00	0.0 - 23.2	100.00	93.7 – 100.0			80.3	69.0 – 88.8		
CRB65										
>0	100.00	76.8 - 100.0	71.93	58.5 – 83.0	46.7	28.0 – 66.0	100.0	91.4 – 100.0	0,95	0,87-0,99
>1*	85.71	57.2 - 98.2	94.74	85.4 – 98.9	80.0	51.9 – 95.7	96.4	87.7 – 99.6		
>2	64.29	35.1 - 87.2	96.49	87.9 – 99.6	81.8	46.3 – 98.1	91.7	81.5 – 97.3		
>3	0.00	0.0 - 23.2	100.00	93.7 – 100.0			80.3	69.0 – 88.8		
PSI										
>1	100.00	76.8 - 100.0	23.21	13.0 – 36.4	24.6	14.0 – 37.9	100.0	75.3 – 100.0	0,85	0,75-0,92
>2	92.86	66.1 - 99.8	50.00	36.3 – 63.7	31.7	18.1 – 48.1	96.6	81.8 – 99.9		
>3*	92.86	66.1 - 99.8	66.07	52.2 – 78.2	40.6	23.7 – 59.4	97.4	86.0 – 99.9		
>4	50.00	23.0 - 77.0	94.64	85.1 – 98.9	70.0	34.8 – 93.3	88.3	77.4 – 95.2		
>5	0.00	0.0 - 23.2	100.00	93.6 – 100.0			80.0	68.7 – 88.6		

\* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

Pentru valorile scorurilor corespunzătoare clasei cu risc sporit de survenire a decesului a fost obținută o sensibilitate redusă pentru prognosticarea decesului PSI > IV – 50%; CURB65 > 3 – 50%; CRB65 > 2 – 64%.

Scorurile de severitate sunt utilizate în practica clinică drept instrumente utile în a prognoza evoluția clinică a bolii la pacienții cu pneumonie. Nici unul dintre scorurile analizate nu oferă acuratețea perfectă în vederea deciderii tacticii de tratament a fiecărui caz de pneumonie. Astfel, aplicarea scorului PSI, pe lângă complexitatea calculării, prezintă riscul

subestimării severității pneumoniei la pacienții tineri fără comorbidități și, dimpotrivă, supraestimării la vârstnici, neevaluând factorii sociali și comorbiditățile. Aceleași omiteri pot fi remarcate și în cazul scorurilor CURB-65 și CRB-65 [15, 16].

**În concluzie**, manifestările clinico-paraclinice ale infecțiilor pulmonare la pacienții cu imunitate deprimată sunt foarte variate, mai frecvent fiind prezentate de sindromul de impregnare infecțioasă și sindromul inflamator, iar imagistic mai des fiind observat sindromul interstițial.

Spectrul etiologic cuprinde un număr mare de agenți patogeni cu predominarea fungilor, bacteriilor, dar și a virusurilor în contextul pandemiei cu infecția SARS-Cov2.

**Concluzii.** Pneumonia la o gazdă compromisă de cele mai multe ori asociază evoluția complicată, eșecul terapeutic, de rând cu diagnosticul diferențial dificil și o rată de deces înaltă. Scorurile prognostice CURB-65, CRB-65 subestimează probabilitatea survenirii decesului la pacienții imunocompromiși și clasifică greșit unii pacienți cu risc ridicat de deces în clase cu risc scăzut, astfel că se impune necesitatea evaluării unor alte instrumente prognostice aplicabile la acest grup de bolnavi.

### Bibliografie:

1. Letourneau A.R., Issa N.C., and Baden L.R. Pneumonia in the immunocompromised host. In: *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2014. 20(3): p. 272-279.
2. Rali P. et al. Opportunistic Pulmonary Infections in Immunocompromised Hosts. In: *Crit Care Nurs Q*. 2016. 39(2): p. 161-75.
3. Peck K.R. et al. Pneumonia in immunocompromised patients: updates in clinical and imaging features. In: *Precis Future Med*. 2018. 2(3): p. 95-108.
4. Hill A.T. Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. In: *CHEST*, 2020. 158(5): p. 1802-1803.
5. Di Pasquale M.F. et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. In: *Clin Infect Dis*. 2019. 68(9): p. 1482-1493.
6. Azoulay E. et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. In: *Intensive Care Med*. 2020. 46(2): p. 298-314.
7. *Protocol clinic național Pneumonia comunitară la adult*. Chișinău, 2020.
8. King L.J. and S.P.G. Padley. Imaging of the thorax in AIDS. In: *Imaging*, 2002. 14(1): p. 60-76.
9. Bernas O., Chesov D., Scutaru E., Botnaru V. Dificultăți în diagnosticarea atingerilor pulmonare la bolnavii imunocompromiși din infecția HIV. In: *Medical Sciences*, 2021. 69 N 1.
10. Lisboa M. et al. Time delay and associated mortality from negative smear to positive Xpert MTB/RIF test among TB/HIV patients: a retrospective study. In: *BMC Infectious Diseases*, 2019. 19(1): p. 18.
11. Salzer H.J.F. et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. In: *Respiration*, 2018. 96(1): p. 52-65.
12. Kanne J.P., Yandow D.R., and Meyer C.A. Pneumocystis jirovecii pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. In: *AJR Am J Roentgenol*. 2012. 198(6): p. W555-61.
13. Vento S., F. Cainelli and Z. Temesgen. Lung infections after cancer chemotherapy. In: *Lancet Oncol*. 2008. 9(10): p. 982-92.
14. Cilloniz C. et al. Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: microbial aetiology and outcome. In: *Eur Respir J*, 2014. 43(6): p. 1698-708.
15. Gonzalez C. et al. Predicting pneumonia mortality using CURB-65, PSI, and patient characteristics in patients presenting to the emergency department of a comprehensive cancer center. In: *Cancer Medicine*, 2014. 3(4): p. 962-970.
16. Botnaru V. et al. *Scorurile prognostice în contextul pneumoniilor gripale severe 2009 AH1N1*. In: *Curierul Medical*. 2012, nr. 2(326), pp. 14-19.