

Caso Clínico

Clinical Case

Sofia Lourenço¹
Marta Amaral¹
Raquel Almeida¹
Paulo Marcelino²
Susan Marum²
M.ª Adelaide Milheiro³
Judite Oliveira⁴
Luís Mourão⁵

Pneumonia por *Pneumocystis* e citomegalovírus no doente VIH – A propósito de dois casos clínicos

Pneumocystis and cytomegalovirus pneumonia in HIV patients – Two clinical cases

Recebido para publicação/received for publication: 07.06.28
Aceite para publicação/accepted for publication: 07.09.12

Resumo

Nos doentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) o citomegalovírus torna-se um agente de doença importante quando existe imunossupressão avançada. O seu papel como agente de doença pulmonar neste contexto tem sido amplamente debatido. Nos doentes com pneumocistose, a presença do citomegalovírus no pulmão não parece conferir pior prognóstico, excepto nos que recebem terapêutica adjuvante com corticóides.

Os autores apresentam dois casos de doentes com infecção VIH e imunossupressão avançada, admitidos na unidade de cuidados intensivos por insuficiência respiratória. Em ambos houve isolamento de *Pneu-*

Abstract

Cytomegalovirus is capable of causing disease in immunocompromised patients. In people infected by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) it becomes an important agent when there is advanced immunosuppression. Its role as a pulmonary pathogen in these patients has been questioned. In the case of pneumocystosis the presence of Cytomegalovirus doesn't seem to worsen prognosis, except in cases where corticosteroids are used.

Authors present two cases of patients with HIV infection and advanced immunosuppression who were admitted in the intensive care unit for respiratory failure. In both *Pneumocystis jirovecii* was isolated from

¹ Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

² Assistente Hospitalar de Medicina Interna, subespecialista em Medicina Intensiva

³ Assistente Hospitalar Graduado de Anatomia Patológica

⁴ Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

⁵ Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna, Director de Serviço
Hospital de Curry Cabral, Unidade de Cuidados Intensivos (Director: Dr. Luís Mourão)

Correspondência: Sofia Lourenço
Hospital de Curry Cabral
Unidade de Cuidados Intensivos
Rua da Beneficência, 8
1069-166 Lisboa
e-mail: sofilourenco@hotmail.com

mozystis jirovecii no lavado broncoalveolar. Apesar da terapêutica instituída ambos vieram a falecer. A biópsia pulmonar *post mortem* mostrou, nos dois casos, a presença de *Pneumocystis* e inclusões por citomegalovírus. Perante este achado tecem-se algumas considerações sobre o papel do citomegalovírus como agente de pneumonia na SIDA e sobre o seu significado como co-infectante na pneumocistose, sobretudo nos casos de falência terapêutica.

bronco-alveolar lavage. Despite of therapy both patients died from refractory hypoxemia. Pulmonary biopsies performed post mortem revealed presence of *Pneumocystis* and Cytomegalovirus inclusion bodies. Considering this finding the role of Cytomegalovirus as a cause of pneumonia in AIDS is discussed, highlighting its impact on the outcome of patients with pneumocystosis, especially in cases of therapeutic failure.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (1): 151-157

Rev Port Pneumol 2008; XIV (1): 151-157

Palavras chave: Citomegalovírus, pneumonia, VIH.

Key words: Cytomegalovirus, pneumonia, HIV.

Introdução

As doenças pulmonares são a principal causa de morbidade e mortalidade no doente com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). O agente mais comum de pneumonia intersticial é o *Pneumocystis jirovecii* (PJ)¹. O citomegalovírus (CMV) é um agente importante nos doentes com imunossupressão avançada (sobretudo naqueles com contagens de linfócitos CD4 inferiores a 50 células/mm³), mas o seu papel como causa de pneumonia neste contexto tem sido amplamente debatido, sendo motivo de controvérsia. Se por um lado a sua presença no lavado broncoalveolar (LBA) e nas secreções brônquicas destes indivíduos é frequente, este achado nem sempre tem correspondência clínica ou histopatológica com doença activa², sendo raros os casos documentados de pneumonia por CMV na ausência de outros agentes oportunistas³. A coexistência com pneumocistose é comum, não parecendo agravar o prognóstico

da mesma, excepto nos doentes que recebem terapêutica adjuvante com corticóides⁴.

Os autores apresentam dois casos de doentes com pneumocistose que tiveram evolução desfavorável e nos quais a biópsia pulmonar *post mortem* mostrou a presença de *Pneumocystis jirovecii* e inclusões celulares pelo CMV, levantando importantes questões sobre o papel deste último no desfecho de ambos os doentes.

Caso clínico n.º 1

Doente de 35 anos, caucasiana, com história de asma brônquica seguida em consulta de Pneumologia, foi internada por quadro de infecção respiratória com agudização da sua doença pulmonar.

Durante esse internamento foi diagnosticada infecção pelo VIH1, com linfócitos CD4⁺ de 15 células e carga viral 47505 cópias/ml. Analiticamente era de realçar ainda anemia normocrómica normocítica (Hb 10,0), leucoci-

O agente mais comum de pneumonia intersticial é o *Pneumocystis jirovecii*

PNEUMONIA POR *PNEUMOCYSTIS* E CITOMEGALOVÍRUS NO DOENTE VIH A PROPÓSITO DE DOIS CASOS CLÍNICOS

Sofia Lourenço, Marta Amaral, Raquel Almeida, Paulo Marcelino, Susan Marum, M.ª Adelaide Milheiro, Judite Oliveira, Luís Mourão



Fig. 1 – Radiografia de tórax da doente do caso n.º 1 realizada aquando da admissão, mostrando infiltrado intersticial difuso

tose 17000/mm³ com 93% de neutrófilos e uma elevação da lactato desidrogenase (LDH) de 4583mg/dL. A radiografia de tórax mostrava um reforço intersticial bilateral (Fig. 1) e a TAC torácica um padrão de vidro despolido bilateral. Realizou lavado broncoalveolar onde se isolou *Pneumocystis jirovecii*. Foi iniciada terapêutica com cotrimoxazol e corticóides, tendo-se verificado um progressivo agravamento da hipoxemia, razão pela qual foi admitida na unidade de cuidados intensivos ao 7.º dia após início do tratamento.

Iniciou-se ventilação invasiva, que foi complicada pelo agravamento da insuficiência respiratória, com necessidade de aportes de oxigénio progressivamente maiores. A doente faleceu ao 20.º dia de internamento, por insuficiência respiratória global refractária. A biópsia pulmonar realizada *post mortem* mostrou alvéolos com exsudado algodonoso onde se identificaram microrganismos compatíveis com *Pneumocystis* e numerosas inclusões intracelulares positivas para CMV (Figs. 2 e 3).

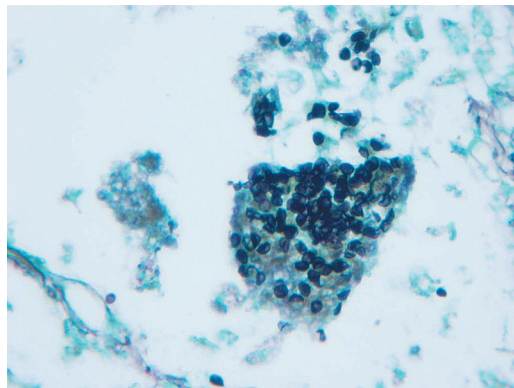


Fig. 2 – Aspecto da biópsia pulmonar (40x) do doente do caso n.º 1, mostrando a presença de exsudado algodonoso intra-alveolar onde se observam microrganismos morfológicamente compatíveis com *Pneumocystis jirovecii* (Grocott positivo)

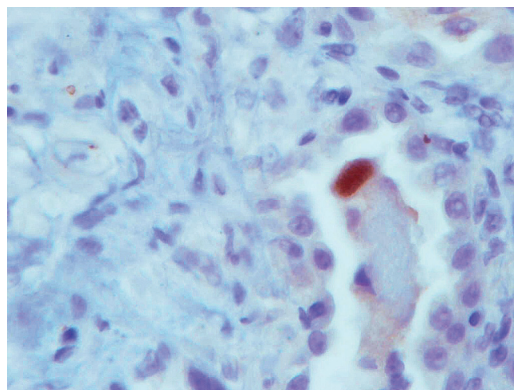


Fig. 3 – Inclusões intranucleares positivas para CMV na biópsia pulmonar do doente do caso clínico n.º 1 (40x)

Caso clínico n.º 2

Doente de 42 anos, sexo masculino, caucasiano, com antecedentes de infecção VIH conhecida há 10 anos, com seguimento irregular na consulta de Infeciologia, foi admitido na unidade de cuidados intensivos por insuficiência respiratória global.

A radiografia de tórax e TAC torácica foram compatíveis com pneumonia intersticial (Figs. 4 e 5). No LBA realizado isolou-se PJ,

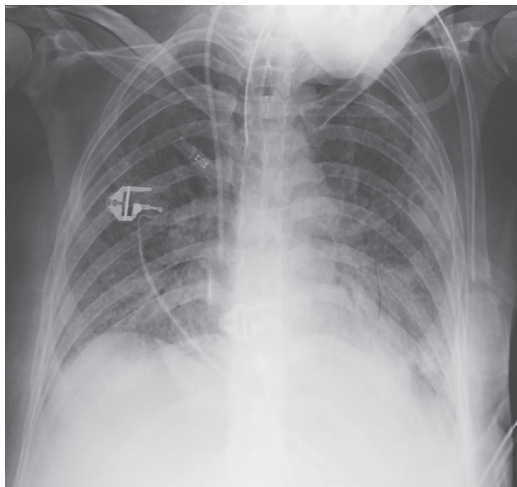


Fig. 4 – Radiografia de tórax do doente do caso n.º 2, com infiltrado intersticial difuso bilateral

A patologia pulmonar é extremamente comum nos doentes infectados pelo VIH

tendo iniciado terapêutica com cotrimoxazol e corticóides. Durante o internamento teve evolução desfavorável, com agravamento progressivo da hipoxemia que condicionou alteração terapêutica para pentamidina durante a segunda semana de terapêutica, tendo sido posteriormente admitido na uni-

dade de cuidados intensivos por necessidade de ventilação mecânica. Após 37 dias de tratamento e ventilação viria, a falecer. Realizou-se biópsia *post mortem* que foi, tal como no primeiro caso, compatível com pneumopatia por *Pneumocystis* e CMV.

Discussão

A patologia pulmonar é extremamente comum nos doentes infectados pelo VIH, estimando-se que atinja pelo menos até 80% desta população no decurso da sua doença⁵. As causas mais frequentes são as infecciosas, cujos agentes diferem em função do *status* imunitário dos indivíduos. Enquanto, em indivíduos com número de linfócitos CD4 superiores a 200 células/mm³ os agentes responsáveis são os mesmos que infectam os indivíduos não imunocomprometidos, agentes oportunistas como o *Pneumocystis jirovecii* e, mais raramente, o *Criptococcus neoformans*, surgem habitualmente associados a valores de

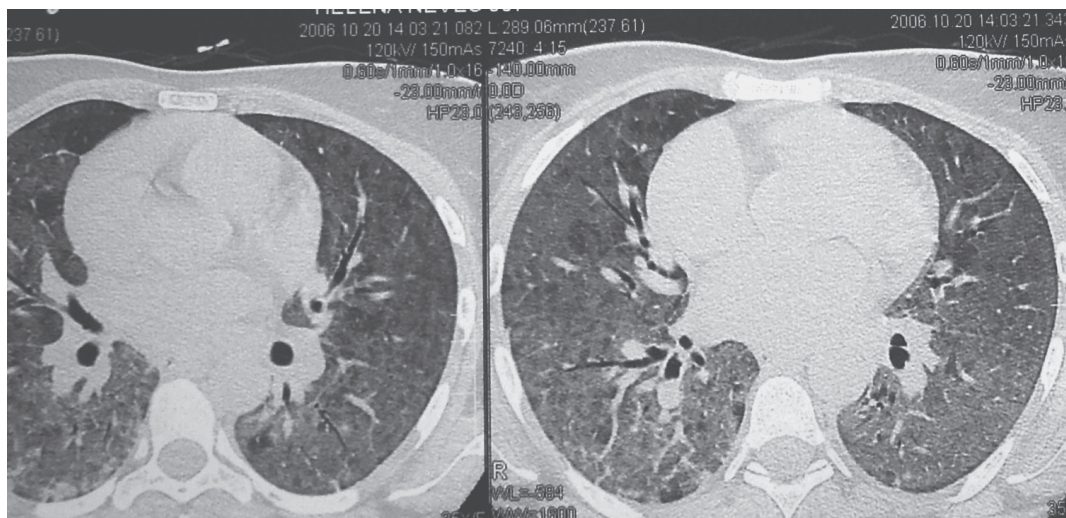


Fig. 5 – Imagem da tomografia axial computadorizada (TAC) do doente n.º 2 mostrando áreas de extensa condensação alveolar com aspecto de vidro despolido

CD4 inferiores às 200 células. Abaixo das 50 células podem surgir infecções por agentes atípicos, como é o caso do citomegalovírus⁶.

Os dois casos apresentados têm em comum, por um lado, o facto de os doentes apresentarem infecção VIH em fase de imunossupressão avançada e ambos terem sido internados por pneumonia intersticial hipoxemiante. Nos dois casos, apesar do isolamento de PJ no LBA com instituição de terapêutica adequada, verificou-se uma falência terapêutica e a persistência, na biópsia, de *Pneumocystis jirovecii*, acompanhada pela presença de inclusões pelo CMV.

Este achado leva-nos a colocar importantes questões. Em primeiro lugar a que diz respeito ao significado da presença do CMV neste contexto. Este vírus, que é um membro da família Herpes, infecta frequentemente indivíduos saudáveis, embora só excepcionalmente cause nestes doença. No entanto, e tal como os outros elementos da família, mantém-se latente no hospedeiro, podendo, em caso de compromisso imunitário, ocorrer reactivação e evolução para doença⁵.

A manifestação mais frequente da infecção por CMV no doente VIH é a coriorretinite, que pode surgir em 15 a 25% dos doentes com imunossupressão grave. Outras manifestações possíveis são as do foro gastrintestinal (colite, esofagite, enterite, hepatite) e neurológico (encefalite)¹.

É bem conhecida a capacidade de o CMV provocar pneumopatia hipoxemiante grave e potencialmente fatal nalguns grupos de doentes imunocomprometidos, nomeadamente nos sujeitos a transplante de medula ou de órgãos sólidos. No entanto, noutros tipos de imunossupressão, como é o caso do

doente VIH, este papel não é claro, tendo vindo a ser discutida a capacidade de o CMV provocar doença pulmonar neste contexto². A frequência de isolamento do CMV nas secreções brônquicas e no lavado broncoalveolar de doentes VIH com queixas pulmonares sujeitos a broncofibroscopia é elevada, atingindo os 19 a 43%⁵. O significado deste achado é questionado por duas razões. Por um lado, o CMV raramente surge de forma isolada, sendo particularmente comum a associação com outros agentes reconhecidamente patogénicos pulmonares, como o *Pneumocystis jirovecii*, ao qual surge associado em 53% dos LBA⁵. Por outro lado, são poucos os casos descritos em que um quadro de dispneia, hipoxemia e infiltrado intersticial difuso se associa à presença de inclusões de CMV na biópsia pulmonar, na ausência de outros agentes. Embora escassos, estes casos permitem afirmar que, pelo menos algumas vezes, o CMV pode causar pneumonia no doente VIH⁵.

Um problema prático e extraordinariamente importante diz respeito ao diagnóstico. Nos dois casos a presença do CMV só foi detectada após o falecimento dos doentes. Tal facto não é raro, uma vez que o diagnóstico de pneumonia por CMV é difícil, sendo na maioria das vezes um achado de autópsia. Em termos clínicos não parece haver características específicas que permitam diferenciar a pneumonia a CMV das restantes pneumonias intersticiais, em particular da pneumocistose, a mais comum. Os doentes tendem a apresentar sintomas inespecíficos, incluindo febre, perda de peso e dispneia de esforço e, analiticamente, é frequente a elevação da LDH⁷. Em termos radiológicos, parece não haver dife-

A manifestação mais frequente da infecção por CMV no doente VIH é a coriorretinite

renças significativas, embora um estudo recente envolvendo doentes não VIH tenha apontado para uma maior tendência de a pneumonia a CMV se traduzir por pequenos nódulos e um padrão de vidro despolido com limites mais mal definidos do que a pneumonia a *Pneumocystis*, que por sua vez tende a apresentar-se mais vezes com distribuição apical, padrão de mosaico e uma estrutura de vidro despolido mais homogénea⁸.

Como se depreende pelo exposto, a presença do vírus no LBA não pode ser considerada como diagnóstico. A serologia não é útil, já que a maioria destes doentes tem serologia positiva, em parte porque os factores de risco para infecção por CMV e VIH são comuns. A antigenemia parece ser um teste útil e pode favorecer o diagnóstico, mas não permite afirmar a existência de lesão pulmonar. A biópsia, com demonstração de inclusões intracelulares pelo citomegalovírus, é o único meio de diagnóstico definitivo⁹. A sua realização é, porém, muitas vezes, impraticável em vista do estado geral dos doentes e, muito especialmente, no panorama do doente internado em cuidados intensivos, devido à necessidade de ventilação mecânica.

Outra questão que deriva dos casos expostos diz respeito à falência da terapêutica para a pneumocistose.

Embora estejam descritas estirpes resistentes¹⁰, o *Pneumocystis jirovecii* é ainda um agente altamente sensível ao cotrimoxazol. Quando um doente com infecção VIH e pneumocistose sob tratamento adequado tem uma evolução desfavorável, deve considerar-se, de entre as causas para a falência terapêutica, a probabilidade de co-infecção com outro agente. Para além do despiste

de agentes comuns como os bacterianos (com especial relevância para os da flora nosocomial), há que pensar, ainda que considerando as dificuldades da abordagem diagnóstica, noutros agentes oportunistas, como o CMV.

Por último, se o CMV é capaz de causar doença pulmonar, é de admitir que ele possa influenciar, de forma negativa, a história natural da própria pneumocistose. Até há alguns anos admitia-se que a presença do CMV não influenciaria o prognóstico destes doentes. No entanto, estudos mais actuais, nomeadamente realizados após a generalização do uso de corticosteróides como terapêutica adjuvante, demonstram que doentes com co-infecção por *Pneumocystis* e CMV sujeitos a corticoterapia adjuvante têm maior probabilidade de necessitarem de ventilação mecânica e mortalidade acrescida aos 3 meses⁴.

Conclusão

Nos doentes com pneumocistose em que se verifica falência terapêutica, é necessário admitir a probabilidade de co-existência de outros agentes. Embora não existam normas claras sobre o manejo destes doentes, a repetição da broncofibroscopia com lavado broncoalveolar é, provavelmente, lícita.

No entanto, e tendo em conta a dificuldade do diagnóstico de certeza, perante um doente com infecção VIH com imunossupressão avançada e pneumonia intersticial grave, em que se verifica uma má resposta à terapêutica para pneumocistose, parece-nos plausível considerar a probabilidade de infecção pelo CMV, devendo ponderar-se a instituição de terapêutica empírica dirigida a este agente.

A biópsia, com demonstração de inclusões intracelulares pelo citomegalovírus, é o único meio de diagnóstico definitivo

PNEUMONIA POR PNEUMOCYSTIS E CITOMEGALOVÍRUS NO DOENTE VIH A PROPÓSITO DE DOIS CASOS CLÍNICOS

Sofia Lourenço, Marta Amaral, Raquel Almeida, Paulo Marcelino, Susan Marum, M.^a Adelaide Milheiro, Judite Oliveira, Luís Mourão

Bibliografia

1. Fauci AS, Lane HC. HIV disease: AIDS related disorders. *In* Kasper DL *et al.* (Eds.). Harrison's Principals of Internal Medicine. McGraw-Hill 2005, 16th edition. 1076-139.
2. Tamm M, Traenkle P, Grilli B *et al.* Pulmonary Cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Chest* 2001; 119:838-43.
3. Jacobson MA, Mills J. Cytomegalovirus infection *Clin Chest Med* 1988; 9(3):443-8.
4. Benfield T, Helweg-Larsen J, Bang D, Junge J, Lundgren J. Prognostic markers of short-term mortality in AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 2001; 119:844-51.
5. Waxman AB, Goldie SJ, Brett-Smith H, Matthay RA Pulmonary cytomegalovirus as a primary pulmonary pathogen in AIDS. *Chest* 1997; 111:128-34.
6. Huang L. Pulmonary manifestations of HIV/AIDS. *In* Goldman L, Ausiello D (Eds.). *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: Saunders 2004, 22nd edition: 2158-68.
7. Salomon N, Gomez T, Perlman DC, Laya L, Eber C, Mildvan D. Clinical features and outcomes of HIV-related cytomegalovirus pneumonia. *AIDS* 1997; 11(3):319-24.
8. Vogel MN, Brodoefel H, Hierl T *et al.* Differences and similarities of cytomegalovirus and pneumocystis pneumonia in HIV-negative immunocompromised patients- thin section CT-morphology in the early phase of the disease. *Br J Radiol* 2006.
9. Steininger C, Puchhammer-Stockl E, Popow-Kraupp T. Cytomegalovirus disease in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Clin Virol* 2006; 37(1):1-9.
10. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM ATS Pneumocystis Workshop Participants. An Official ATS Workshop Summary: Recent Advances and Future Directions in *Pneumocystis Pneumonia (PCP)*. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(8): 655-64.