

Spectrul etiologic al infecțiilor fungice la pacienți cu HIV/AIDS

IOSIF MARINCU*¹, LUCIAN NEGRUȚIU¹, IOAN IACOBICIU², ADRIANA NEGHINĂ¹,
RAUL NEGHINĂ²

(1) Universitatea de Medicină și Farmacie Victor Babeș, Clinica de Boli Infecțioase, Timișoara

(2) Universitatea de Medicină și Farmacie Victor Babeș, Disciplina de Parazitologie, Timișoara

Primit (Received): 15.09.2008 / Acceptat (Accepted): 29.09.2008

Etiological spectrum of fungal infections in patients with HIV/AIDS

Abstract: *Aim.* The diversity of etiological forms of fungal infections in patients with HIV/AIDS can cause major problems of evolution and prognostic of these patients. The authors studied the etiology of fungal infections in a group of patients and the susceptibility to antifungal drugs of the isolated strains. *Material and method.* It was retrospectively analyzed a group of 32 patients with HIV/AIDS admitted in Department of Infectious Diseases, Timisoara, Romania. The positive diagnosis was established based on physical examination (fever, weight loss, white depots on tongue, headache, photophobia etc.), biological samples (number of leukocytes, leukocytary formula, ESR, blood cultures, sputum cultures, ELISA, Western blot, glossal exudates and culture on Sabouraud medium, biochemical parameters of cerebrospinal fluid etc.) and direct microscopic examination. *Results.* Seventeen patients (53.12%) have presented glossal candidiasis, 4 (12.50%) oropharyngeal candidiasis, 2 (6.25%) esophageal candidiasis, 3 (9.37%) *tinea capitis*, 4 (12.50%) meningitis with *Cryptococcus neoformans* and 2 (6.25%) chronic diarrhea. There have been isolated 16 strains of *Candida albicans*, 8 of *Candida non-albicans* (from which 3 *Candida glabrata*, 1 *Candida kefir*, 3 *Candida krusei* and 1 *Candida parapsilosis*). *Cryptococcus neoformans* were detected in all patients with meningoencephalitis. We mention that all strains of *Candida krusei* have been resistant to fluconazole and susceptible to itraconazole. Out of 16 strains of *Candida albicans*, 5 have been resistant to fluconazole, but all of them were susceptible to itraconazole. *Discussion.* The knowledge of the etiological spectrum of fungal infections in patients with HIV/AIDS permits an antifungal treatment and prophylaxis measures with satisfying results.

Keywords: antifungals, resistance, HIV positive patients, etiology, candidiasis

Rezumat: *Scop.* Diversitatea formelor etiologice ale infecțiilor fungice la pacienții cu HIV/AIDS poate cauza probleme majore de evoluție și prognostic la acești pacienți. Autorii au studiat etiologia infecțiilor fungice la un grup de pacienți și sensibilitatea la medicația antifungică a speciilor izolate. *Material și metodă.* A fost analizat retrospectiv un grup de 32 pacienți cu infecție HIV/AIDS internați în Clinica de Boli Infecțioase Timișoara, România. Diagnosticul pozitiv a fost stabilit pe baza examenului obiectiv (febră, scădere ponderală, astenie, depozite albicioase linguale, cefalee, fotofobie etc.), rezultatelor probelor biologice (FL, VSH, hemoculturi, sputoculturi, ELISA, Western blot, exsudat lingual, examen biochimic LCR, cultură LCR pe mediul Sabouraud etc.) și examenul microscopic direct. *Rezultate.* 17 pacienți (53,12%) au prezentat candidoză linguală, 4 pacienți (12,50%) candidoză orofaringiană, 2 pacienți (6,25%) candidoză esofagiană, 3 pacienți (9,37%) *tinea capitis*, 4 subiecți (12,50%) meningită cu *Cryptococcus neoformans* și 2 pacienți (6,25%) cu diaree cronică. Au fost izolate 16 tulpini de *Candida albicans*, 8 tulpini de *Candida non-albicans* (din care 3 de *Candida glabrata*, 1 *Candida kefir*, 3 tulpini de *Candida krusei* și 1 *Candida parapsilosis*). *Cryptococcus neoformans* a fost depistat la toți pacienții cu meningoencefalită acută. Menționăm că toate tulpinile de *Candida krusei* au fost rezistente la fluconazol, dar sensibile la itraconazol. Din cele 16 tulpini de *Candida albicans*, 4 au fost rezistente la fluconazol, dar toate sensibile la itraconazol. *Discuții.* Cunoașterea spectrului etiologic al infecțiilor fungice la pacienții cu HIV/AIDS permite aplicarea tratamentului antifungic și a măsurilor profilactice cu rezultate satisfăcătoare.

Cuvinte cheie: antifungice, rezistență, pacienți HIV pozitivi, etiologie, candidoză

* Iosif Marincu, Clinica de Boli Infecțioase, Universitatea de Medicină și Farmacie Victor Babeș,
P-ța Eftimie Murgu, Nr. 2, 300041-Timișoara, Romania, Tel: +40 745 477 675; e-mail: imarincu@umft.ro

Introducere

Infecția cu HIV este specifică omului, contagioasă, caracterizată printr-o evoluție stadială, îndelungată, cu manifestări clinice inițiale de boală acută benignă, urmate de o perioadă de sănătate aparentă și, în final, asociată cu apariția unor multiple afecțiuni ce conduc spre letalitate. Afecțiunea produce degradarea specifică, lent progresivă a mecanismelor de apărare la infecții, ceea ce explică ușurința cu care, sub un anumit prag al deficitului imun, pacientul devine vulnerabil la numeroase infecții oportuniste, poate dezvolta multiple tumori, inclusiv afectarea sistemului nervos central. Diversitatea formelor etiologice ale infecțiilor fungice la pacienții cu HIV/AIDS poate cauza probleme majore de evoluție și prognostic. Scopul prezentului articol este reprezentat de determinarea etiologiei infecțiilor fungice la un grup de pacienți sero-pozitivi și evaluarea sensibilității la medicația antifungică a speciilor izolate.

Material și metodă

Autorii au analizat retrospectiv un grup de 32 pacienți (13 de sex feminin – 40,62%, 19 de sex masculin – 59,38%, vârsta medie 24 ± 2 ani, cu limite între 18-32 ani) cu infecție HIV/AIDS internați în Clinica de Boli Infecțioase Timișoara, România.

Toți pacienții se aflau sub terapie antiretrovirală de cel puțin 7 ani. Controlul clinic s-a efectuat lunar, odată cu primirea medicației pentru luna următoare. Controlul biologic se efectua în principiu trimestrial sau ori de câte ori se impunea prin contextul clinic pe care îl prezenta pacientul. Rezultatele examenului clinico-obiectiv și ale testelor biologice efectuate erau înregistrate în dosarul individual al pacientului. Prelucrarea

statistică a datelor înregistrate s-a efectuat cu ajutorul programului Epi Info 5.0. Menționăm de asemenea că 12 pacienți domiciliau în mediul urban (37,50%), iar 20 pacienți proveneau din mediul rural (62,50%).

Pentru o bună complianță și aderență la tratamentul instituit, toți pacienții (uneori și părinții acestora) erau consiliați psiho-social cu ajutorul unui personal de specialitate (psiholog și asistent social) prin cabinetul de consiliere psihologică al clinicii.

Diagnosticul pozitiv a fost stabilit pe baza examenului obiectiv (febră, scădere ponderală, astenie, depozite albicioase linguale, cefalee, fofobie etc.), a rezultatelor probelor biologice (hemoleucogramă completă, VSH, hemoculturi, sputo-culturi, ELISA, Western blot, exsudat lingual, antifungigramă, examen biochimic LCR, cultură LCR pe mediul Sabouraud etc.) și examenului microscopic direct cu identificarea agentului etiologic. Identificarea la nivel de specie a tulpinilor de levuri izolate de la acești pacienți s-a realizat cu ajutorul galeriilor API Candida (bioMérieux, Franța), iar testarea susceptibilității la antifungicele uzuale cu ajutorul celor tip ATB Fungus2 (bioMérieux, Franța).

Rezultate

Dintre cei 32 pacienți incluși în studiu, 17 au fost diagnosticați cu candidoză linguală, 4 cu candidoză orofaringiană, 2 pacienți cu candidoză esofagiană, 3 pacienți cu *tinea capitis*, 4 subiecți cu meningită produsă de *Cryptococcus neoformans*, iar 2 pacienți prezentau diaree cronică de etiologie fungică (Tabelul I)

Tabelul I

Afecțiuni fungice la pacienții studiați

Nr. crt	Afecțiuni cu etiologie fungică	Agentul etiologic	Număr pacienți	Procente pacienți
1.	Candidoză linguală	<i>Candida sp.</i>	17	53,12
2.	Candidoză orofaringiană	<i>Candida sp.</i>	4	12,50
3.	Candidoză esofagiană	<i>Candida sp.</i>	2	6,25
4.	Meningită acută	<i>Cryptococcus neoformans</i>	4	12,50
5.	Tinea capitis	<i>Trichophyton sp.</i>	3	9,37
6.	Diaree cronică	<i>Candida sp.</i>	2	6,25

Au fost izolate 16 tulpini de *Candida albicans*, 8 de *Candida non-albicans* dintre care: 3 tulpini de *Candida glabrata*, 1 *Candida kefyr*, 3 tulpini de *Candida krusei* și 1 *Candida parapsilosis*.

Cryptococcus neoformans a fost depistat la toți pacienții cu meningoencefalită acută.

Menționăm că toate tulpinile de *Candida krusei* au fost rezistente la fluconazol, dar sensibile

la itraconazol. Dintre cele 16 tulpini de *Candida albicans*, 4 au fost rezistente la fluconazol, dar toate sensibile la itraconazol. Antifungigrama efectuată în cadrul laboratorului de bacteriologie al spitalului a permis instituirea tratamentului antifungic direcționat la cazurile unde nu se obțineau rezultate terapeutice satisfăcătoare.

Discuții

Infecțiile oportuniste sunt caracteristice imunodepresiei avansate, fiind considerate markeri clinici ai SIDA. Spectrul lor este extrem de larg și poate interesa orice organ sau sistem de organe. Cele mai frecvente infecții sunt localizate la nivelul aparatului respirator, tubului digestiv și sistemului nervos central sau periferic.

Etiologia acestor infecții este foarte variată: bacterii (*Mycobacterium tuberculosis*, mycobacterii atipice multiple, salmonelle), fungi (*Candida*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum*), virusuri (citomegalic, virusuri herpetice, papilomavirusuri, papovavirusuri), protozoare (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Isospora belli*). La toate acestea se mai adaugă și numeroase afecțiuni maligne (sarcomul Kaposi, limfoame non-Hodgkin, limfoame cu celule B sau T, carcinoame epidermoide, carcinom spinocelular sau bazocelular).

Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) poate reduce progresia infecției HIV, iar la unii pacienți și refacerea sistemului imun. Introducerea HAART a redus puternic incidența infecțiilor oportuniste la pacienții cu HIV care au urmat acest tratament. Numeroase studii au demonstrat că prevenirea și terapia infecțiilor oportuniste sunt esențiale în evoluția infecției HIV/SIDA. Terapia infecțiilor oportuniste ridică probleme deosebite privind monitorizarea corectă a pacienților, evitarea reacțiilor intermedicamentoase, a toxicității substanțelor administrate. Aplicarea măsurilor de prevenire și terapie a infecțiilor oportuniste devin esențiale în cazurile de întrerupere sau oprire a terapiei antiretrovirale datorită unei complianțe și aderențe reduse a pacienților sau apariției rezistenței la anumite substanțe utilizate (1).

Terapia precoce și corectă a infecțiilor oportuniste poate preveni apariția tuberculozei, meningitelor, encefalitelor, septicemiilor și a altor infecții transmisibile cu evoluție severă. Profilaxia medicamentoasă este uneori recomandată chiar și la pacienții sub terapie HAART, dar care prezintă

alterarea sistemului imun, devenind astfel foarte ușor vulnerabili la instalarea infecțiilor oportuniste. Pentru persoanele care au contactat deja o infecție oportunistă, dar care a fost tratată cu succes, profilaxia secundară poate preveni apariția recurențelor. Aceasta este indicată pentru unele afecțiuni ca: tuberculoza, salmoneloza, criptococoza, pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (2).

Cunoașterea spectrului etiologic al infecțiilor fungice la pacienții cu HIV/AIDS permite aplicarea direcționată și cu succes a mijloacelor de profilaxie și terapie specifică. Unele infecții oportuniste (candidoza linguală, orală, faringiană, vaginală, herpes zoster, herpes simplex) pot fi diagnosticate precoce, prevenite și tratate prin supraveghere clinică și controale repetate, riguroase, asociate cu cooperarea pacient - medic terapeut. Alte infecții oportuniste (tuberculoza, meningita cu *Cryptococcus*, toxoplasmoza cerebrală) pot fi diagnosticate și tratate numai prin investigații clinice și paraclinice laborioase, utilizând aparatulă performantă și costisitoare (PCR, CT, RMN).

Candidozele orale evoluează cu disfagie, inapetență, tulburări de deglutiție, halenă fetidă, dar nu pun în pericol viața bolnavului. Candidozele sistemice pot evolua cu febră, alterarea stării generale, tulburări de alimentație și deglutiție, inapetență, scădere ponderală, jenă sau durere pectorală, tulburări de vedere (în leziunile oculare) și pot fi letale. Rata mortalității la pacienții critici cu candidemie poate depăși 30% (3). Factorii de risc includ: tratamentul empiric anterior spitalizării cu multiple antibiotice, utilizarea cateterelor venoase centrale, nutriția parenterală a bolnavilor critici, tratamentul postoperator cu antibiotice cu spectru ultralarg, utilizarea corticosteroizilor, imunosupresia și dializa. Rata infecțiilor crește în unitățile de terapie intensivă după 7-10 zile de spitalizare. *Candida* este considerat agentul fungic lider al morbidității și mortalității în infecțiile nozocomiale pot fi tratate cu medicamente cunoscute: nystatin, miconazol, clotrimazol etc. Candidozele sistemice impun tratament antifungic sistemic cu agenți ca: fluconazol, itraconazol, amfotericină B, azoli de ultimă generație etc. (1,5).

Epidemiologia infecțiilor cu *Candida* diferă de la o zonă geografică la alta și se corelează cu grupul de pacienți incluși în studiu. Numeroși specialiști au raportat în studiile efectuate predominanța tulpinilor *non-albicans* care au

devenit mai comune decât *C. albicans* (4). În același timp, *Candida glabrata* este în continuă creștere ajungând de la 15% la 20%, în special la pacienții transplantați (6). Rezistența la azoli este raportată în cazul fluconazolului pentru 18% dintre izolate, iar în cazul voriconazolului pentru 9% (1,5). Fluconazolul rămâne cel mai utilizat agent în terapia infecțiilor cu *Candida*. Totuși fluconazolul are acțiune limitată împotriva izolatelor de *C. glabrata*. Prin apariția rezistenței la tulpinile *non-albicans*, utilizarea fluconazolului începe să devină mai limitată. Amfotericina B rămâne mai activă, dar are dezavantajul toxicității ridicate (7).

Criptococoza este cauzată de un fung care afectează sistemul nervos central. Cel mai frecvent apare ca meningită și numai ocazional ca diseminare pulmonară sau la nivelul altor organe. Diagnosticul de laborator se bazează pe elemente clinico-obiective (febră, cefalee, amețeli, fotofobie, astenie marcată, semne meningiene prezente etc.) asociate cu rezultatele probelor biologice (VSH, examenul biochimic al LCR, cultură din sedimentul LCR, examenul microscopic direct cu izolarea și identificare agentului fungic, antifungigrama etc.). Netratată la timp, meningita cu *Cryptococcus* poate deveni fatală. Terapia are la bază asocierea de 5-fluorocitozină și amfotericină B, iar în formele clinice moderate se poate utiliza fluconazolul (8).

Spectrul etiologic al infecțiilor oportuniste la pacienții cu HIV este diferit de la o arie geografică la alta și corelat cu grupul de pacienți incluși în studiu. Astfel, Pruthvi *et al.* într-un studiu recent (2008) efectuat pe 100 de pacienți cu infecție HIV din India, raportează 71% bolnavi cu candidoză orală, 55% cu tuberculoză, 67% din pacienți cu limfocite CD4+ sub 200 celule/μl, 58,6% din pacienți fiind în stadiul C3 de boală, iar la 58% dintre ei a fost oprită terapia HAART (9).

Shen *et al.* (China) au raportat recent la Al 13-lea Congres Internațional de Boli Infecțioase de la Kuala Lumpur - 2008 izolarea tulpinilor de *C. albicans* la majoritatea pacienților HIV pozitivi cu candidoză orofaringiană, urmată de ascensiunea speciilor de *C. non-albicans*. Autorii au semnalat de asemenea și rezistența izolatelor de *C. non-albicans* la fluconazol (36.4%), alături de rezistența la itraconazol (75%). Autorii recunosc existența deosebirilor comparative privind sensibilitatea / rezistența la substanțele antifungice de la o arie

geografică la alta la pacienții cu infecție HIV/SIDA (10).

Bibliografie

1. Petrikos G, Skiada A - Recent advances in antifungal chemotherapy; **International Journal of Antimicrobial Agents** 2007; 30(2):108-117.
2. Cornely O A, Maertens J, Winston D J *et al.* - Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. **The New England Journal of Medicine** 2007; 356:348-359.
3. Black K E, Baden L R - Fungal infections of the CNS: treatment strategies for the immunocompromised patient; **CNS Drugs** 2007; 21:293-318.
4. Pittet D, Wenzel R P - Nosocomial bloodstream infections. Secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths; **Archives of Internal Medicine** 1995; 155:1177-1184.
5. Karthaus M, Cornely O A - Treatment options in candidaemia; **Mycoses** 2007; 50:44-49.
6. Pfaller M A, Diekema D J - Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem; **Clinical Microbiology Reviews** 2007; 20:133-163.
7. Sobel J D - The Emergence of non-albicans *Candida* species as causes of invasive candidiasis and candidemia; **Current Infectious Disease Report** 2006; 8:427-433.
8. Pfaller M A, Boyken L, Hollis *et al.* - In vitro susceptibilities of clinical isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus* species to itraconazole: global survey of 9,359 isolates tested by clinical and laboratory standards institute broth microdilution methods; **Journal of Clinical Microbiology** 2005; 43:3807-3810.
9. Pruthvi B C, Vikram S, Suman S K *et al.* - Spectrum of Clinical Presentation and Opportunistic Infections in HIV: An Indian Scenario; **International Journal of Infectious Diseases** 2008; 12(Suppl. 1); Abstracts CD: 73.012.
10. Shen Y Z, Zhang Y X, Lu H Z - Species Distribution and Antifungal Susceptibility of *Candida* sp. Isolates from HIV Positive Patients with Oropharyngeal Candidiasis; **International Journal of Infectious Diseases** 2008; 12(Suppl.1), Abstracts CD: 45.029.