

Trei cazuri de pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii* după chirurgie cardiovasculară la pacienți imunocompetenți

RALUCA IOANA ȘERBAN^{*1}, MARIA DAN², LILIANA CIUCU², GRIGORE TINICĂ²,
DUMITRU BUIUC³

(1) Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon” Iași, (2) Institutul Regional de Boli Cardio-Vasculare și Transplant „George I.M. Georgescu” Iași, (3) Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

Primit (Received): 22.09.2008 / Acceptat (Accepted): 10.10.2008

Three cases of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after cardiovascular surgery in immunocompetent patients

Abstract: The objective of this paper is to describe clinical features, diagnostic methods and outcome in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) in three patients after cardiovascular surgery. PCP diagnosis was established by identification of typical organisms in tracheal aspirate using modified Giemsa stains. The three patients reported here had major cardiac surgery with extracorporeal circulation on consecutive days, and were all HIV negative. During the postoperative period, all patients presented lower values of oxygen saturation than during the preoperative period, even though the X-rays of the chest were normal. The diagnosis of PCP was established during ICU stay. The first patient suffered three additional surgical procedures for hemostasis, and was diagnosed with PCP in 11th postoperative day; he was treated with trimethoprim-sufamethoxazole intravenously. The second patient had an unfavorable evolution and developed fever and respiratory failure on the 2nd postoperative day. He was diagnosed with PCP on the 8th postoperative day; therapy with trimethoprim-sufamethoxazole *per os* was started, but the patient died on the 10th postoperative day. The third was diagnosed with PCP on the second postoperative day. He was treated with trimethoprim-sufamethoxazole for 12 days and he was discharged in stabile condition. He had no respiratory symptoms at follow-up visits. PCP should be suspected in cardiovascular surgery patients who have difficult postoperative evolution with lower values of the oxygen saturation and normal chest X-ray. In these cases, it is mandatory to do a bronchial aspirate analysis for typical organisms suggesting PCP. In typical cases we should start the prophylactic therapy with trimethoprim-sufamethoxazole intravenously.

Keywords: *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia, diagnostic, cardiovascular surgery

Rezumat: Scopul acestui articol este descrierea caracteristicilor clinice și metodelor de diagnostic ale pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* după chirurgie-cardiovasculară. Diagnosticul a fost stabilit pe baza observării chiștilor și formelor trofice ale fungului pe frotiuri ale aspiratelor traheale, colorate Giemsa. În perioada 15.05.2007 – 20.06.2007 trei pacienți au fost diagnosticați cu pneumonie postoperatorie determinată de *P. jirovecii* (PCP) la subiecți HIV-negativi și imagini pulmonare normale. Primul pacient - care a suferit 3 intervenții suplimentare pentru hemostază, a fost diagnosticat cu PCP în a 11-a zi postoperator. Al doilea pacient a avut o evoluție nefavorabilă postoperator cu febră și insuficiență respiratorie și a fost diagnosticat cu PCP în a 8-a zi postoperator. Al 3-lea pacient a fost diagnosticat cu PCP în a 2-a zi postoperator. Toți pacienții au fost tratați cu trimetoprim-sulfametoxazol. Doar al treilea pacient a supraviețuit și nu a mai prezentat simptome respiratorii la internările ulterioare. Pneumonia cu *P. jirovecii* ar trebui suspiciată la pacienții postchirurgie cardiovasculară cu evoluție neavorabilă postoperator, cu discrepanță între imaginile pulmonare (normale) și scăderea persistentă a saturației oxigenului. La acești pacienți ar trebui luată în considerare instituirea terapiei cu trimetoprim-sulfametoxazol, după recoltarea probelor pentru examenele microbiologice.

Cuvinte cheie: *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, diagnostic, chirurgie cardiovasculară

* Raluca Ioana Șerban, Str. Pictor Octav Băncilă, nr. 7, bl. CL12, sc.B, ap. 34, et.9, Iași
Phone: +40740010628, email: ralucacoman2000@yahoo.com

Introducere

Pneumocystis jirovecii este un fung ubicuitar, oportunist, implicat în infecții la pacienți cu diferite condiții predispozante: SIDA, hemopatii maligne, transplant de organe, tratamente imunosupresive (1). Studiile care au arătat prevalență crescută a anticorpilor față de *P. jirovecii* la copii (2, 3) susțin opiniile actuale privind epidemiologia infecției cu acest microorganism: *P. jirovecii* determină infecții subclinice în copilărie, iar manifestarea ulterioară a bolii apare în condițiile scăderii imunității. De la prima descriere a genului *Pneumocystis* în 1909, au fost comunicate doar foarte puține cazuri de pneumonie cu acest microorganism la pacienți fără afecțiuni predispozante.

Raportare de caz

În perioada 15.05.2007 – 20.06.2007 trei pacienți au fost diagnosticați cu pneumonie postoperatorie determinată de *P. jirovecii* în Institutul de Boli Cardiovasculare și Transplant din Iași. Investigația paraclinică a inclus: determinarea nivelurilor serice de imunoglobuline (Ig M, Ig G, Ig A), diagnosticul serologic pentru depistarea HIV, examen radiologic al toracelui, examen microbiologic al exsudatului faringian, sputei și urinei, hemoleucogramă, VSH, dozarea proteinei C reactive (CRP), studiul subpopulațiilor de limfocite CD4+.

Diagnosticul de pneumonie cu *P. jirovecii* a fost stabilit pe baza observării chiștilor și formelor trofice ale fungului pe frotiurile colorate Giemsa ale aspiratelor traheale (fig. nr. 1).

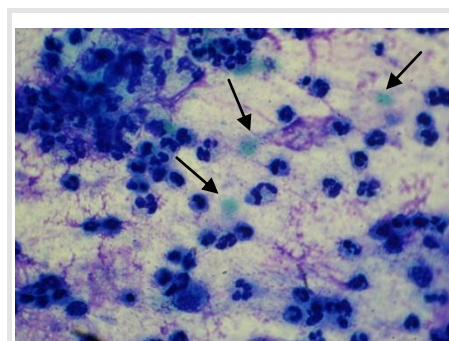


Figura nr. 1A Frotiu din aspirat traheal, colorație May-Grünwald-Giemsa, x 1000; săgețile indică formele chistice de *P.jirovecii*

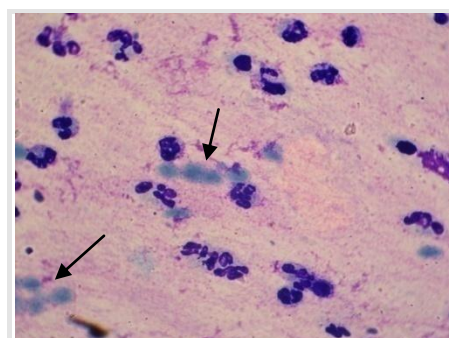


Figura nr. 1B Frotiu din aspirat traheal, colorație May-Grünwald-Giemsa, x 1000 săgețile indică formele chistice de *P.jirovecii*

Cazul 1: În 28.05.2007, pacientul AM în vârstă de 73 ani a fost operat pentru protezarea valvei aortice și *by-pass* aorto-coronarian. Postoperator, datorită complicațiilor hemoragice (hemotorax), s-a reintervenit chirurgical de 3 ori. Începând cu 1.06.2007 a prezentat pusee febrile (39°C), scăderea saturației arteriale a oxigenului (87,5-94%) și scorul de infecțiozitate pulmonară (CPIS) = 10 (Tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristici generale ale pacienților

CAZURI	CAZ 1	CAZ 2	CAZ 3
VARSTA (ani)	73	60	53
SEX	M	M	M
CPIS (puncte)	10	10	6
• Temperatura (°C)	39,6	38,8	37,3
• leucocite/mmc	16300	17850	15520
• caracterul secrețiilor	purulent	purulent	purulent
• PaO ₂ /FiO ₂	126,25	110	390
• Infiltrate pe Rx toracică	infiltrate difuze	infiltrate difuze	ITN
• aspirat traheal	* <i>P. jirovecii</i>	* <i>P. jirovecii</i>	* <i>P. jirovecii</i>
SaO ₂ (%)	87,5	92	99,5
SCORUL DE CALITATE "Q" AL ASPIRATULUI TRAHEAL	3(+)	3(+)	3(+)
EVOLUȚIE	deces**	deces***	vindecat

CPIS = clinical pulmonary infection score; FiO₂ = fraction of inspired oxygen; ITN = imagine toracică normală; M = masculin; *P. jirovecii* = *Pneumocystis jirovecii*; PaO₂ = presiunea arterială parțială a oxigenului; SaO₂ = saturația arterială a oxigenului.

* numeroase forme chistice și trofice de *P. jirovecii* asociate semnificativ celulelor inflamatorii; **deces fără a se putea preciza cauza;

***deces prin sindrom de disfuncție multiplă de organ.

Examenle radiologice au arătat infiltrate difuze bilateral. Diagnosticul de pneumonie cu *P. jirovecii* a fost stabilit pe data de 8.06.2007 după care a primit tratament intravenos cu trimetoprim-sulfametoxazol 12 zile. În frotiurile aspiratelor traheale din zilele următoare examenul microscopic nu a evidențiat *P. jirovecii* și nici alte categorii microscopice cu semnificație clinică, iar saturația arterială a oxigenului a revenit la normal (97-100%). După o săptămână, frotiurile colorate Gram

din secrețiile traheale seriate au evidențiat celule levurice asociate semnificativ celulelor inflamatorii, iar cultura a izolat *Candida krusei* în cantitate mare. Pacientul a primit tratament cu caspofungin, iar culturile din aspiratele traheale ulterioare au fost negative pentru fungi. Pacientul a fost externat pe 30.07.2007 stabil hemodinamic, cu respirație spontană pe canula de traheostomă. A decedat la o lună după externare, fără a se putea preciza cauza (cazul nr.18, tabelul 2).

Tabelul 2

Cazuri de pneumocistoză semnalate la pacienți non-HIV infectați și fără terapie imunosupresivă/depresivă.
Rezumatul observațiilor

Sursa Nr. cazuri	Vârsta (ani)/ Sex	Antecedente patologice	Debut (zile)	Aspecte clinice	Aspecte radiologice	PaO ₂ , PaCO ₂ (mmHg)	Populațiile limfocitare (celule/mm ³)	Evoluție
Henningar et al., 1961/nr. 1 (15)							NT**	
Lyons et al., 1961/nr. 2 (14)							NT**	
Watanabe et al., 1965/nr. 3 (13)							NT**	
Kobayashi et al., 1982/nr. 4 (12)							Normale***	
Jacobs et al., 1991 (11)								
nr.5	78/F	BPOC	—	IRA	PID, pleurezie S	PaO ₂ : 36.9	LT: 669	deces
		insuf. card.				PaCO ₂ : 51.9	CD4: 428	
							CD8: 196	
nr.6	66/M		3	T: 40°C, IRA	infiltrat LID pleurezie D.	PaO ₂ : 51.9 PaCO ₂ : 25.3	LT: 606 CD4: 347	favorabilă recădere: ?
							CD8: 1196	
nr.7	73/F	diabet, astm insuf. card.	21	Tuse	PID pleurezie D.	PaO ₂ : 81.7 PaCO ₂ : 27.9	—	deces
nr.8	70/M	diabet, n. es.	7	febră	PID	—	—	deces
nr.9	78/F	SAo.	—	T: 39°C	PID	PaO ₂ : 151.5 PaCO ₂ : 36.9	LT: 1083 CD4: 847	favorabilă recădere: ?
							CD8: 218	
Ludmerer et al., 1991 (10)								
nr.10	67/M	—	—	Tahipnee, febră	PID bilateral	—	—	—
Caillet et al., 1992 (9)								
nr.11	54/M			T: 39°C, dispnee	PID bilateral	—	—	favorabilă
Cano et al., 1993 (8)								
nr.12	39/M		1	T: 38°C durere toracică	PID bilateral pleurezie S.	PaO ₂ : 64 PaCO ₂ : 34	LT: 712 CD4: 1755	favorabilă recădere: 4 ani
				dispnee→IRA			CD8: 675	
nr.13	30/M		5	T: 39°C tuse, expectorații	PID bilateral	PaO ₂ : 49 PaCO ₂ : 33	LT: 3689 CD4: 1080	favorabilă recădere: 4 ani
				dispnee→SDRA			CD8: 972	
nr.14	37/F		9	T: 38°C Tuse	PID bilateral pleurezie D.	PaO ₂ : 34 PaCO ₂ : 32	LT: 1904 CD4: 1176	favorabilă recădere: 4 ani
				dispnee→IRA			CD8: 552	
nr.15	37/M		20	febră, tuse durere toracică	PID bilateral	PaO ₂ : 70 PaCO ₂ : 25	LT: 1408 CD4: 1220	favorabilă recădere: 3 ani
				polipnee			CD8: 440	

Sursa Nr. cazuri	Vârsta (ani)/ Sex	Antecedente patologice	Debut (zile)	Aspecte clinice	Aspecte radiologice	PaO ₂ , PaCO ₂ (mmHg)	Populațiile limfocitare (celule/mm ³)	Evoluție
nr.16	55/M	BPOC	15	T: 39°C dispnee	PID bilateral	PaO ₂ : 52 PaCO ₂ : 36	LT: 3472 CD4: 1435 CD8: 580	favorabilă recădere: 2,5 ani
Yassine et al., 1996 (7)								
nr.17	50/M		60	T: 38°C dispnee, tuse durere toracică	PID bilateral	PaO ₂ : 74 PaCO ₂ : 35	LT: 1430 CD4: 729 CD8: 257	favorabilă recădere: 2 ani fibroză pulmonară
Cazurile noastre, 2007								
nr.18	73/M	BAo, FbA iRen std.I	20	T: 39°C dispnee→IRA	PID bilateral	PaO ₂ : 50.5 PaCO ₂ : 27.7	LT: 760 — —	favorabilă deces alte cauze
nr.19	60/M	AP inst., CIC insuf. card	5	T: 38,4°C, frison polipnee, IRA	PID bilateral pleurezie bilateral	PaO ₂ : 69.5 PaCO ₂ : 41.5	LT: 1220 — —	deces
nr.20	53/M	CIC, AP inst.	9	T: 38°C	normal	PaO ₂ : 115.3 PaCO ₂ : 46.8	LT: 3104 CD4: 1301 CD8: 478	favorabilă recădere: nu ^o

Cazul 2: Pacientul FG, în vârstă de 60 ani, a fost operat pe data de 30.05.2007 pentru revascularizare miocardică. Postoperator pacientul a fost stabil hemodinamic și detubat în ziua 0 postoperator. În ATI, pacienții AM și FG au fost poziționați în paturi alăturate. Din 1.06.2007 pacientul FG a avut frisoane, febră (38-41°C), iar saturația arterială a oxigenului a scăzut la 85-92% și CPIS = 10 (Tabelul 1), motiv pentru care a fost reintubat și tratat empiric cu ceftriaxonă, ciprofloxacina, imipenem și fluconazol. Imaginile radiologice au evidențiat desen pulmonar reticular și micronodular persistente (fig. nr. 2). Diagnosticul de pneumonie cu *P. jirovecii* a fost stabilit în 7.06.2007 și s-a instituit terapia cu trimetoprim-sulfametoxazol *per os*. Pacientul a decedat pe data de 9.06.2007 prin insuficiență multiplă de organ (cazul nr. 19, tabelul 2).

Cazul 3: Pacientul Z. I., în vârstă de 53 ani, a fost internat în secția de Chirurgie Cardiovasculară în 29.05.2007. Examenul microbiologic al sputei în cadrul protocolului microbiologic preoperator a evidențiat fibrină, foarte rare PMN și macrofage, bacterioscopie și cultură fără semnificație clinică. Hemoleucograma și VSH în limite normale. A fost operat pe 6.06.2007 pentru revascularizare miocardică. În secrețiile traheale recoltate intraoperator a fost identificat *P. jirovecii*, asociat cu reacție inflamatorie intensă, dominată de macrofage. Radiografiile au indicat imagini toracice normale, la fel și saturația arterială a oxigenului

(99,5-100%), dar CPIS = 6 (Tabelul 1). Pacientul a primit tratament cu trimetoprim-sulfametoxazol timp de 12 zile. Examenul de spută ulterioare au fost negative pentru *P. jirovecii*. Pacientul a fost externat pe data de 20.06.2007 cu vindecarea *per primam* a plăgilor operatorii și dispariția simptomatologiei anginoase. După 1 an și 3 luni de la episodul de pneumonie acută cu *P. jirovecii*, pacientul este sănătos clinic (cazul nr. 20, tabelul 2).

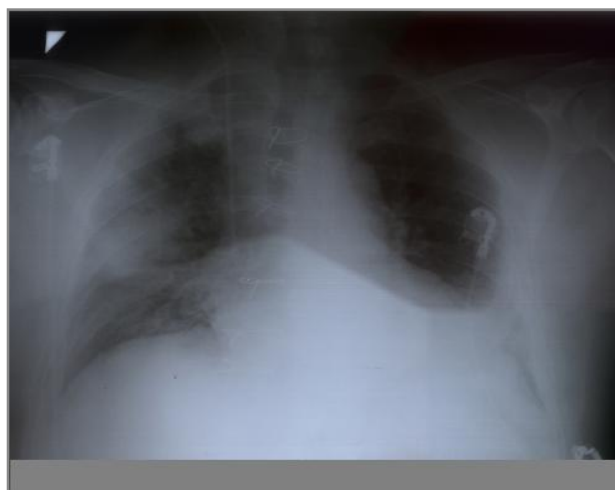


Figura nr. 2 Radiografie pulmonară – desen pulmonar reticular și micronodular persistente; (F.G., 60 ani, 02.06.2007)

Discuții

Pneumocystis carinii este un organism eucariot unicelular cu tropism pentru tractusul respirator al mamiferelor (4). Deși clasificat inițial ca protozoar, în prezent este reclasificat între fungi pe bază de argumente structurale și de biologie moleculară (5, 19). În 1999 la propunerea lui Frenkel, varietatea care infectează gazda umană a fost numită *P. jirovecii*, denumirea de *P. carinii* fiind păstrată doar pentru cea care infectează șobolanii.

Între anii 1960-1970 populațiile țintă pentru pneumonia cu *P. jirovecii* au fost copiii cu imunodeficiențe primare și pacienții de toate vârstele care au primit corticoterapie sau alte tratamente imunosupresive pentru prevenția rejecției de grefă și tratamentul cancerului. În anii '80, odată cu epidemia SIDA, pneumonia cu *P. jirovecii* a devenit cea mai frecventă infecție oportunistă la pacienții care sufereau de acest sindrom. Deși incidența infecțiilor oportuniste a scăzut între anii 1992-1997, pneumocistoza a rămas cea mai frecventă infecție oportunistă, 36% la indivizii infectați cu HIV, 53% la cei cu SIDA. Terapia antiretrovirală a scăzut mult incidența și mortalitatea prin *P. jirovecii*. Pacienții cu HIV prezintă cel mai mare risc de a dezvolta pneumocistoza, fiind urmați de pacienții imunosupresați post-transplant de organe sau de măduvă osoasă, de cei cu neoplasme în timpul chemoterapiei și de cei care primesc medicație imunosupresivă cronică. Aceste grupe de risc, în anumite momente ale evoluției bolii, devin susceptibile la pneumonia cu *P. jirovecii*, motiv pentru care se recomandă profilaxie și tratament cu trimetoprim-sulfametoxazol (6).

Descriem un grup de trei pacienți cu pneumonie determinată de *P. jirovecii* la care nu au putut fi depistați factori predispozanți nici în perioada episodului acut, nici în perioada de urmărire ulterioară (10 luni). Datele din literatură (7-15) semnalează 17 cazuri de pneumonie cu *P. jirovecii* la pacienți fără afectarea sistemului imun (Tabelul 2). Primele studii de caz au fost comunicate în 1961 (14, 15) la doi pacienți fără boli predispozante de fond, diagnosticul fiind pus după necropsie.

Depistarea colonizării cu *P. jirovecii* a fost facilitată prin dezvoltarea tehnicilor de biologie moleculară și imunofluorescență (6, 16, 17, 18). La pacienții non-HIV pozitivi, colonizarea cu *P. jirovecii* este depistată cu o frecvență de 7-19%, mai ales la cei cu boli cronice, afecțiuni respiratorii

(BPOC, boală pulmonară interstițială) și fumători. În cazurile prezentate de noi nu am avut posibilitatea depistării stadiului de colonizare; diagnosticul a fost pus în stadiul de infecție acută (>25 celule inflamatorii/câmp microscopic cu mărire de 100x, asociate semnificativ cu formele trofice și chistice cu mărire de 1000x) (fig. nr. 1). Nu am putut depista colonizarea nici la personalul medical.

Deși *P. jirovecii* este un microorganism ubicuitar, studiile serologice au arătat prevalențe crescute ale reactivității serurilor în anumite regiuni geografice (20,21). Nu există astfel de studii în România. Anchete sero-epidemiologice (1), au arătat că majoritatea adulților (75%) din America și Europa posedă anticorpi anti-*P. jirovecii*, iar seroconversia la copiii sănătoși se produce până la vârsta de 4 ani. Aceste date susțin teoria conform căreia rezervorul pentru *P. jirovecii* îl reprezintă purtătorii sănătoși, din moment ce pacienții cu pneumonie determinată de *P. jirovecii* sunt în număr scăzut și spitalizați în condiții de izolare. Studii recente (1, 22) au detectat prin PCR: prezența ADN de *P. jirovecii* în aerul atmosferic (din afara clădirilor) și în aerul încăperilor unde se aflau pacienți cu pneumocistoza, susținând teoria transmiterii aerogene. Însă depistarea ADN-ului bacterian în aceste probe nu aduce informații cu privire la prezența formelor chistice sau a formelor trofice și nici cu privire la viabilitatea lor.

Cazurile descrise de noi au fost diagnosticate în aceeași perioadă, în decurs de o săptămână. Pacienții au stat în unitatea de terapie intensivă în paturi alăturate. În toți cei 10 ani de funcționare, 1997-2007, ai Institutului de Cardiologie din Iași nu au mai fost semnalate cazuri de pneumocistoza. Primul pacient diagnosticat de noi cu pneumonie determinată de *P. jirovecii*, era vârstnic, fumător, cașectic (AM, 73 ani). Literatura citează ca factori predispozanți ai colonizării cu *P. jirovecii* scăderea imunității mediate celular, malnutriția, administrarea de corticosteroizi, tabagismul, afecțiunile pulmonare cronice și vârsta înaintată (1, 4). Chirurgia cardiacă cu *by-pass* cardio-pulmonar determină o scădere a imunității mediate de limfocitele T (23, 24), în primul rând prin deteriorarea funcțiilor limfocitelor T și mai puțin prin scăderea capacității celulelor APC de a prezenta antigene. Diagnosticul de pneumonie cu *P. jirovecii* la pacientul AM a fost stabilit după 7 zile de la operație. În acest context, putem considera că pacientul AM a fost cazul sursă. După stabilirea diagnosticului și la al doilea pacient, toate

persoanele din secția de Chirurgie Cardiovasculară (pacienți și personal medical) au primit profilaxie cu trimetoprim-sulfametoxazol *per os*. În decurs de un an de la acest incident în clinică nu au mai fost semnalate alte cazuri de pneumonie cu *P. jirovecii*.

Strategia de diagnostic pentru pneumonia cu *P. jirovecii* presupune investigarea unui pacient imunosupresat care prezintă febră, astenie, simptomatologie respiratorie: tuse seacă sau puțin productivă, dispnee de efort instalată progresiv sau infiltrate pulmonare (1, 25). Ascultația pulmonară este în general normală; radiografia toracică poate evidenția formele tipice de opacități interstițiale și/sau alveolare difuze, poate fi însă și normală sau echivocă; obișnuit există o hipoxie moderată ($\text{PaO}_2 = 60\text{-}70 \text{ mmHg}$) (25). Deoarece această simptomatologie poate fi asociată cu o multitudine de condiții infecțioase și non-infecțioase, diagnosticul definitiv trebuie pus pe baza demonstrării prezenței microorganismului în frotiurile exsudatelor căilor aeriene inferioare sau în preparatele anatomo-patologice ale țesutului pulmonar. Cei trei pacienți investigați de noi nu au avut deficiențe imune, suspiciunea de pneumocistoză a fost stabilită pe baza scăderii persistente a saturației arteriale a oxigenului (85-94%) care nu răspundea la terapia antimicrobiană cu spectru larg, în contrast cu imaginile radiologice „aproximativ normale”. Frotiurile din aspiratele traheale au fost colorate Giemsa-modificat și au evidențiat numeroși chiști și forme vegetative alături de reacția inflamatorie intensă (fig. nr. 1).

În concluzie, pneumonia cu *P. jirovecii* ar trebui suspiciunată la pacienții postchirurgie cardiovasculară cu evoluție neavorabilă postoperator, cu discrepanță între imaginile pulmonare (normale) și scăderea persistentă a saturației arteriale a oxigenului (85-94%). La acești pacienți ar trebui luată în considerare instituirea terapiei cu trimetoprim-sulfametoxazol, după recoltarea probelor, inclusiv secrețiile din tractusul respirator inferior, pentru examenele microbiologice. De asemenea, ar trebui instituite precauții antiepidemice, iar accesul personalului medical/nemedical ar trebui realizat cu luarea măsurilor de precauție antiepidemice. Contactii imunocompetenți ai pacienților cu pneumocistoză se pot coloniza tranzitor cu acest microorganism, devenind surse de infecție (22).

Bibliografie

1. Caushion T M - *Pneumocystis pneumonia*. În Merz W G, Hay R J (eds). Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections; 10th edn., London: Hodder Arnold, 2005: 763-806.
2. Meuwissen J, Tanber I, Leewenber A *et al.* - Parasitologic and serologic observation of infection with *Pneumocystis* in humans; *Journal of Infectious Diseases* 1977; 136: 43-49.
3. Pifer L, Huges WT, Stango SS *et al.* - *Pneumocystis carinii* infections: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children; *Pediatrics* 1978; 61: 35-41.
4. Hadley W K, Valerie L. *Pneumocystis*. În Murray P R, Baron E J, Pfaller A *et al.* (eds). Manual of Clinical Microbiology; 7th edn., Washington: American Society for Microbiology, 1999:1200-1211.
5. Koneman E. *Parasitology*. În Winn W, Allen S Jr, Janda W *et al.* (eds). Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th edn., Philadelphia, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 1311-1312.
6. Huang L, Morris A, Limper AH *et al.* - An official ATS workshop summary: recent advances and future directions in *Pneumocystis pneumonia*; *Proceedings of American Thoracic Society* 2006; 3:655-664.
7. Yassine N, El Meziane A *et al.* - Pneumocystose chez un patient non immunodéprimé; *Revue des Maladies Respiratoires* 1996; 13:603-606.
8. Cano S, Capote A, Pereira A *et al.* - *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without predisposing illnesses. Acute episode and follow-up of five cases; *Chest* 1993; 104:376-381.
9. Caillet B, Souquet PJ *et al.* - Pneumopathie à *Pneumocystis carinii* chez un malade sans signe d'immunodépression; *Presse Médicale* 1992; 21:40-41.
10. Ludmerer K M, Kissane J M - Pulmonary infiltrates in a 67 year old man; *American Journal of Medicine* 1991; 90:509-515.
11. Jacobs J L, Libby M O *et al.* - A cluster of *Pneumocystis carinii* pneumonia in adult without predisposing illnesses; *New England Journal of Medicine* 1991; 324:246-250.
12. Kobayashi M - Association of *Pneumocystis carinii* pneumonia and scabies; *Journal of the American Medical Association* 1982; 248:1973.
13. Watanabe J M, Chinchinian H - *Pneumocystis carinii* pneumonia in a family; *Journal of the American Medical Association* 1965; 193:119-120.

14. Lyons H A - *Pneumocystis carinii* pneumonia unassociated with other disease; *Archives of Internal Medicine* **1961**; 108:173-180.
15. Henningar G R - *Pneumocystis carinii* pneumonia in an adult; *American Journal of Clinical Pathology* **1961**; 35:353-364.
16. Matos O, Costa MC, Correia I *et al.* - *Pneumocystis jirovecii* infection in immunocompetent patients with pulmonary disorders, in Portugal; *Acta Medica Portuguesa* **2006**; 19 (2):121-126.
17. Maskell N A, Waine D J, Lindley A - Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii* in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study; *Thorax* **2003**; 58:594-597.
18. Vidal S, dela Hora C, Martin J *et al.* - *Pneumocystis jirovecii* colonisation in patients with interstitial lung disease; *Clinical Microbiology and Infection* **2006**; 12(3):231-235.
19. Mareș M. *Diagnosticul infecțiilor produse de fungi necultivabili*. În: Buiuc D, Neaguț M (editori). *Tratat de Microbiologie Clinică*; ed. 2-a, București: Editura Medicală, 2008:959-961.
20. Dohn M N, White M L, Vidorth E M *et al.* - Geographic Clustering of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Patients with HIV Infection; *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **2000**; 162:1617-1621.
21. Morris A M, Swanson M, Huan H A, Huang L - Geographic Distribution of Human Immunodeficiency Virus-associated *Pneumocystis carinii* Pneumonia in San Francisco; *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **2000**; 162:1622-1626.
22. Vargas S L, Ponce C A, Gigliotti F *et al.* - Transmition of *Pneumocystis carinii* DNA from a Patient with *P. carinii* Pneumonia to Immunocompetent Contact Health Care Workers; *Journal of Clinical Microbiology* **2000**; 38(4):1536-1538.
23. Sano T, Morita S, Tominaga R *et al.* - Adaptive immunity is severely impaired by open heart surgey. *Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **2002**; 50(5):201-205.
24. Sano T, Morita S, Munetaka M *et al.* Cardiopulmonary by-pass, steroid administration, and surgical injury synergistically impair memory T cell function and antigen presentation. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* **2003**; 2: 598-602.
25. Chouaid C, Housset B. Stratégies diagnostiques de la pneumocystose pulmonaire chez les patients infectés par le VIH. *Rev. Mal. Resp.* **1996**; 13, 265-275.