

# DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC LA UN COPIL CU INFECȚIE HIV ȘI AFECTARE PULMONARĂ

## *Difficulties of diagnostic in a child with HIV infection and pulmonary lesions*

Sebastian Smădu<sup>1</sup>, Simona Tetrarov<sup>1</sup>, Cristiana Oprea<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București, România

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București, România

### REZUMAT

Afectarea pulmonară la copiii cu infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) poate ridica uneori probleme serioase de diagnostic. Dacă la adult obținerea unui produs patologic viabil pentru susținerea diagnosticului de tuberculoză pulmonară este relativ facil, în practica curentă, la copii, probele biologice sunt mult mai dificil de recoltat.

Tuberculoza pulmonară reprezintă în continuare cea mai frecventă infecție oportunistă la persoanele cu infecție HIV și de aceea este prima suspiciune clinică care se ridică la un pacient cu aspect radiologic pulmonar modificat. Cu toate acestea, când există și o afectare pulmonară interstițială, în special la copii, trebuie să fie luate în considerare și alte etiologii.

Vom prezenta cazul unui copil în vârstă de 2 ani, de sex feminin, diagnosticat cu infecție HIV și afectare pulmonară cu ocazia unui episod de parotidită recurentă. Dacă inițial suspiciunea clinică și investigațiile paraclinice au orientat diagnosticul spre o tuberculoză pulmonară, ulterior acesta a fost infirmat, iar afectarea pulmonară a fost cel mai probabil o pneumonie interstițială limfoidă la un copil cu infecție HIV și titru crescut de anticorpi IgG anti Epstein Barr.

**Cuvinte cheie:** infecție HIV, copil, parotidită cronică, pneumonie interstițială limfoidă

### ABSTRACT

Diagnosis of pulmonary lesions in HIV infected children can be challenging. If in adults to obtain sputum samples to support the diagnosis of pulmonary tuberculosis is relatively easy, establishing diagnosis in children can be more difficult.

Pulmonary tuberculosis is the most frequent opportunistic infection in HIV infected patients from low and middle income countries and therefore it is one of the first suspected etiology in cases with abnormal chest X ray. However, in case of an interstitial pneumonia, especially in children, it is important to take in consideration also other etiologies.

We present the case of a 2 year old girl, diagnosed with HIV infection during a recurrent episode of parotiditis. Even if the initial clinical aspect and laboratory exam suggested a pulmonary tuberculosis, the supposition was not confirmed. The pulmonary disease was most probable a lymphocytic interstitial pneumonia in a HIV infected child with high positive titers of IgG anti Epstein Barr virus.

**Keywords:** HIV infection, child, chronic parotiditis, lymphocytic interstitial pneumonia

### INTRODUCERE

Tratamentul infecției cu virusul HIV rămâne în continuare dificil, în special în condițiile în care se asociază și infecții oportuniste, definatorii de SIDA.

La începutul anilor '90 au fost diagnosticați în țara noastră un număr crescut de copii cu infecție HIV transmisă pe cale parenterală în primii ani de viață (între anii 1987-1990), constituind o adevărată epidemie HIV pediatrică. În ultima decadă s-a

Autor corespondent:

Sebastian Smădu, Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, Șoseaua Mihai Bravu nr. 281, București

observat o scădere importantă a numărului de cazuri HIV pediatrice și, în paralel, o creștere a numărului de cazuri în rândul adulților. (1)

Diagnosticul infecției HIV la copil se face deseori cu întârziere, mai ales în condițiile unui screening deficitar al femeii gravide (2) sau la pacientele utilizatoare de droguri injectabile care nu se prezintă pentru monitorizare în timpul sarcinii.

Diagnosticul tardiv al infecției HIV, la pacienții care au deja imunodepresie severă, favorizează apariția infecțiilor oportuniste.

La copilul cu imunodepresie severă și afectare pulmonară există probleme multiple de diagnostic, diagnosticul diferențial realizându-se de cele mai multe ori cu tuberculoza pulmonară, pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* și pneumonia interstițială limfoidă. (3)

Infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* rămâne cea mai frecventă afecțiune oportunistă și la pacienții cu infecție HIV din România, unde incidența tuberculozei în populația generală se situează pe primele locuri din Europa. (4)

Răspunsul imun la contactul cu *M. tuberculosis* nu duce la eliminarea sa, acesta supraviețuind de cele mai multe ori în organism sub forme latente. Manifestările clinice se observă atunci când, după infecția primară, multiplicarea mycobacteriilor nu poate fi controlată, determinând forma miliară, sau când bacilii dormanți scapă de sub controlul imun al gazdei și apare forma de tuberculoză secundară.

Tuberculoza miliară la copil se manifestă prin subfebră, tuse, astenie și scădere ponderală. Examenul clinic este de cele mai multe ori sărac, copilul având doar limfadenopatie periferică, hepatosplenomegalie, fără modificări semnificative la nivelul aparatului respirator. Problema majoră constă în faptul că o mare parte dintre aceste semne și simptome pot fi considerate apanajul infecției HIV și astfel diagnosticul de tuberculoză poate fi mult întârziat. Examinarea radiologică relevă de cele mai multe ori un aspect reticulonodular, cu multiple opacități de 2-3 mm, asociind deseori limfadenopatie hilară. (5)

Diagnosticul tuberculozei pulmonare la copilul seropozitiv HIV este dificil și pentru că în rare situații ne putem baza pe o cultură de *M. tuberculosis* care să confirme diagnosticul. Prelevarea de probe este, de asemenea, dificilă, necesitând lavaje gastrice succesive sau metode mai invazive. (5)

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (denumit anterior *Pneumocystis carinii*) a captat atenția lumii medicale, reprezentând cauza pneumoniilor interstițiale la copiii malnutriți în timpul celui de-Al Doilea Război Mondial, intrând din nou în atenția

cadrelor medicale în anii '80, când au fost raportate primele cazuri de infecție HIV. Infecția cu *P. jirovecii* determină o formă severă de pneumonie, cu potențial mortal, și apare îndeosebi la persoanele imunodeprimate. Deși agentul etiologic este considerat fung, pneumocistoza nu răspunde la terapia antifungică, ci la medicația antibiotică. Aspectul clinic este deseori nespecific, debutul fiind de cele mai multe ori insidios. După câteva săptămâni de infecție apar: tuse seacă, scădere ponderală, dispnee, cianoză periferică și subfebră. Examinarea clinică relevă semne nespecifice: tahicardie, tahipnee, iar tabloul auscultator pulmonar este normal sau foarte sărac. Examinarea radiologică poate fi normală în stadiile inițiale sau se pot descrie infiltrate interstițiale difuze, perihilare, de cele mai multe ori bilateral. (6)

Pneumonia interstițială limfoidă (LIP) poate acompania anumite boli autoimune (poliartrita reumatoidă, tiroidita Hashimoto, miastenia gravis, *sindrom Sjögren*, lupus etc.) sau boli limfoproliferative (limfoame), dar în cazul bolilor infecțioase se asociază frecvent cu infecția cu virusul HIV, virusul Epstein-Barr și virusul leucemiei cu celule T (HTLV-1). Pacienții cu alele de tip HLA DR5 și HLA DR6 sunt predispuși la apariția unui sindrom limfocitar visceral difuz asociat cu LIP. LIP a fost raportată la 22-75% dintre copiii cu infecție HIV și afectare pulmonară din Statele Unite ale Americii. Spre deosebire de copii, în populația adultă pneumonia interstițială limfoidă este raportată doar la 3% dintre afectările pulmonare. (7) Pneumonia interstițială limfoidă se manifestă cu febră sau subfebră, tuse seacă și dispnee. Semnele, simptomele și examenul clinic obiectiv sunt nespecifice. Examenul radiologic pulmonar arată o afectare interstițială micronodulară, bilaterală, predominant în lobiile inferioare. Probele biologice sunt nespecifice și nu orientează diagnosticul. Diagnosticul de certitudine se bazează pe biopsia pulmonară, cu evidențierea ADN EBV în țesutul pulmonar. (7)

## STUDIU DE CAZ

Vom prezenta cazul unui copil de 2 ani, de sex feminin, care s-a internat în clinica noastră în noiembrie 2011 pentru o tumefacție parotidiană bilaterală.

Copilul nu avea antecedente personale și heredo-colaterale semnificative și provenea dintr-o sarcină cu evoluție fiziologică, monitorizată corect (markeri serologici pentru virusurile hepatitice și virusul HIV negativi), fiind născut prin operație cezariană și având o greutate normală la naștere. De

menționat că fetița fusese alăptată până la vârsta de 6 luni și ca fusese vaccinată conform schemei Ministerului Sănătății.

Examenul clinic la internare nu a evidențiat alte modificări, cu excepția unei mărimi de volum a glandelor parotide bilateral. Din anamneză a reieșit faptul că episodul de parotidită era recurent, deși copilul fusese vaccinat antivirus urlian și deși fetița prezentase mai multe episoade de parotidită cu 6 luni anterior internării în clinica noastră, ele au fost considerate a fi secundare unor infecții virale.

Probele biologice la internare au fost în limite normale, neputând orienta diagnosticul către o anumită etiologie.

Fiind vorba despre un copil cu episoade recurente de parotidită, s-a recoltat serologie HIV care a fost pozitivă, fiind confirmată ulterior prin test Western-Blot.

Serologiile anti CMV, HBV, HCV, toxoplasma au fost negative, dar s-a decelat un titru crescut de anticorpi de tip IgG anti Epstein Barr (EBV).

Serologia HIV recoltată ulterior la mamă a fost pozitivă, tatăl fiind însă seronegativ HIV.

După dezvăluirea diagnosticului, în ciuda consilierii psihologice, părinții au negat diagnosticul de infecție HIV și au părăsit secția împreună cu copilul.

După 2 luni de la plecarea din spital, mama și copilul revin în clinica noastră pentru evaluare clinică, imunologică și virusologică. Examenul clinic al copilului la internare a fost în limite normale, dar cu persistența parotiditei bilaterale. Evaluarea imunității celulare a evidențiat imunodepresie moderată: CD4: 1.430/mm<sup>3</sup> (20%), cu raport subunitar CD4/CD8: 0,47 și o viremie mult crescută ARN-HIV = 200.000 copii/ml.

Diagnosticul de infecție HIV a fost confirmat și la mamă, care prezenta, de asemenea, imunodepresie moderată CD4: 329/mm<sup>3</sup> (25,7%) și viremie crescută ARN-HIV: 24.800 copii/ml.

Radiografia pulmonară efectuată la copil a evidențiat infiltrate pulmonare micronodulare bilaterale și adenopatie hilară dreapta (Fig. 1).

Aspectul radiologic pulmonar a ridicat probleme de diagnostic diferențial cu pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*, miliară TBC, pneumonie interstițială limfoidă, dar și cu alte afecțiuni pulmonare care pot să apară și la persoane imunocompetente (pneumonii bacteriene, virale și fungice și pneumonită prin hipersensibilizare). În absența simptomatologiei clinice pulmonare, pneumoniile comunitare sunt mai puțin probabile.

Fiind vorba despre un copil de 2 ani, care nu putea expectora, s-a efectuat lavaj gastric, iar frotiul



**FIGURA 1.** Radiografie pulmonară antero-posterioară la un copil de 2 ani cu infecție HIV. Infiltrate micronodulare bilaterale și adenopatie hilară

Ziehl-Neelsen a fost pozitiv pentru bacili acido-alcoolo rezistenți (BAAR). Intradermoreacția la tuberculină a fost negativă. Ținând cont de aspectul radiologic, coroborat cu frotiul Ziehl-Neelsen pozitiv BAAR și cu prezența infecției HIV cu imunodepresie moderată, s-a ridicat suspiciunea de tuberculoză pulmonară chiar în absența unui context epidemiologic sugestiv. S-a inițiat tratament antituberculos cu schema: izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă, streptomycină și piridoxină, evitându-se utilizarea etambutolului, ținând cont că o nevrită optică la copiii mici este foarte dificil de monitorizat.

Tratamentul antituberculos inițiat în clinica noastră a fost relativ bine tolerat, fiind continuat prin dispensarul TBC teritorial. După 2 luni de tratament antituberculos, s-a realizat o reevaluare ra-



**FIGURA 2.** Radiografie pulmonară la un copil seropozitiv HIV după 2 luni de tratament antituberculos. Se observă persistența infiltratelor pulmonare bilaterale și a limfadenopatiei hilare

diologică pentru aprecierea oportunității simplificării schemei terapeutice.

Radiografia pulmonară, după 2 luni de tratament, a evidențiat persistența infiltratelor micronulare bilaterale și a limfadenopatiei hilare, aspectul radiologic fiind superpozabil peste imaginea inițială (Fig. 2).

Culturile pentru *M. tuberculosis* pe mediul Lowenstein au fost negative la 2 luni, inclusiv cele din proba pozitivă pe frotiul Ziehl-Neelsen.

În acest context, ținând cont de persistența imaginii radiologice sub tratament antituberculos corect condus, de culturile de *M. tuberculosis* negative după 2 luni de tratament, de prezența parotiditei cronice și a serologiei pozitive IgG anti EBV, diagnosticul de pneumonie interstițială limfoidă a devenit cel mai probabil. S-a considerat, de asemenea, că prezența BAAR pe frotiu a fost un rezultat fals pozitiv, în condițiile în care recoltarea s-a efectuat prin lavaj gastric și există posibilitatea confundării *M. tuberculosis* cu alți germeni care se pot colora Ziehl Neelsen.

În aceste condiții, tratamentul antituberculos a fost sistat și s-a inițiat terapie antiretrovirală cu Lamivudină, Zidovudină și Lopinavir/Ritonavir.

În momentul inițierii terapiei antiretrovirale, imunodepresia devenise mai importantă (limfocite T CD4 = 800/mm<sup>3</sup>). După 2 luni de tratament antiretroviral, valoarea CD4 a crescut la 1.203/mm<sup>3</sup> și s-a obținut un declin important al viremiei HIV la 22.750 de copii/ml. După un an de la inițierea terapiei antiretrovirale, copilul avea viremie nedetectabilă și un status clinic și imunologic bun (limfocite T CD4 1559/mm<sup>3</sup>) (36%).



**FIGURA 3.** Radiografie pulmonară la un copil în vârstă de 2 ani, cu pneumonie interstițială limfoidă, după 12 luni de tratament antiretroviral

Aspectul radiologic pulmonar după 12 luni de terapie antiretrovirală a fost net ameliorat și a reprezentat un argument în plus pentru diagnosticul de pneumonie interstițială limfoidă (Fig. 3).

## DISCUȚII

Schemele de vaccinare cu trivaccin care conțin și componenta antivirus urlian au dus, în ultimii ani, la o scădere importantă a cazurilor de parotidită urliană. La un copil vaccinat împotriva virusului urlian, care prezintă episoade repetate de parotidită în timp relativ scurt, trebuie să se ridice suspiciunea unei alte etiologii și se impune testarea pentru virusul HIV. (8)

Diagnosticul tuberculozei pulmonare la copil este de cele mai multe ori dificil, în special din cauza imposibilității recoltării corecte a sputei. Prelevarea probelor, în acest caz prin lavaj gastric, poate explica rezultatul fals pozitiv pe microscopie, mai mulți agenți infecțioși putându-se colora Ziehl-Neelsen (*Nocardia spp.*, *Cryptosporidium spp.*, *Isospora spp.*).

Dificultăți de diagnostic pot să apară și în contextul manifestărilor clinice nespecifice care se pot datora atât infecției HIV, cât și altor infecții oportuniste și deopotrivă aspectelor radioimagistice uneori asemănătoare.

Pneumonia interstițială limfoidă rămâne de cele mai multe ori, în lipsa unei biopsii pulmonare (manevră invazivă greu de realizat la un copil seropozitiv HIV), un diagnostic de excludere.

În acest caz ne-am pus și întrebarea modului în care s-a produs transmiterea infecției HIV știind că virusul poate fi contactat intrauterin, intra partum și/sau postpartum prin alăptare. Deși mama copilului a avut o serologie HIV negativă la începutul sarcinii, acest test nu a mai fost repetat în următoarele trimestre și nici la naștere. Chiar dacă nu a existat un posibil factor de risc la mamă (soțul fiind seronegativ HIV), conform programului național de screening al gravidei, testarea HIV ar fi trebuit repetată și în ultimul trimestru de sarcină.

Există două ipoteze posibile, fie mama a contactat infecția în ultimul trimestru de sarcină și atunci riscul de transmitere materno-fetală este foarte crescut, fie testul HIV efectuat la începutul sarcinii a fost un test rapid, fals pozitiv.

## CONCLUZII

Deși incidența cazurilor noi de infecție HIV la copii este în scădere în țara noastră, toate cazurile ce prezintă istoric de infecții recurente multiple sau

cu afecțiuni care sunt favorizate de deficitul imun celular trebuie testate pentru virusul HIV. De importanță maximă este, de asemenea, respectarea protocolului de testare HIV la gravidă, cu repetarea testării în ultimul trimestru de sarcină.

La copilul mic, diagnosticul leziunilor pulmonare este îngreunat de dificultatea recoltării probelor biologice.

În condițiile existenței unor infiltrate pulmonare interstițiale, la un copil seropozitiv HIV, cu parotidită recurentă, serologie IgG anti EBV pozitivă și

în absența unor probe bacteriologice pozitive, diagnosticul de pneumonie interstițială limfoidă trebuie luat în considerare.

### **Mulțumiri**

Această lucrare a fost parțial sprijinită de către Programul Operațional Sectorial „Dezvoltarea resurselor umane” (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și de către Guvernul României prin contractul POS DRU 141531.

### **BIBLIOGRAFIE**

1. Comisia Națională de Luptă Anti-SIDA (accesat martie 2015) [www.cnlas.ro/index.php?option=com\\_content&view=category&id=32&layout=blog&Itemid=29](http://www.cnlas.ro/index.php?option=com_content&view=category&id=32&layout=blog&Itemid=29)
2. Anexa 1, Strategia Națională HIV-SIDA 2011-2015 FD\_599\_1172.
3. **Messacar K., et al.** Diffuse Nodular Lung Infiltrates in a Well Appearing Three-Year-Old Boy with Recurrent Sinopulmonary Infections and Parotitis. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* (2014): pii016.
4. Tuberculosis surveillance and monitoring în Europe, ECDC 2014 Report
5. **Ogle J.W.** Tuberculosis. *Berman's Pediatric Decision Making* (Fifth Edition), 2011, Pages 664-668
6. **Pyrgos V., Shoham S., Roilides E., Walsh T.J.** Pneumocystis pneumonia în children, *Paediatric Respiratory Reviews*, Volume 10, Issue 4, December 2009, Pages 192-198
7. **Pitcher R.D., Beningfield S.J., Zar H.J.** The chest X-ray features of chronic respiratory disease în HIV-infected children – a review, *Paediatric Respiratory Reviews*
8. **Dragan M., Angelescu M., Mihordea M., Patey O., Strauss I.** Parotidite chronique hypertrophique: Signe révélateur de l'infection par le VIH chez l'enfant, *Médecine et Maladies Infectieuses*, Volume 27, Issue 3, March 1997, Pages 283-287