

ARTICOL TRADUS DIN *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL*

Infecțiile pulmonare la pacienții infectați HIV: actualizare în secolul 21

N. Benito¹, A. Moreno², J.M. Miró², A. Torres^{3,4}

1. Infectious Diseases Unit, Internal Medicine Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona; 2. Infectious Diseases Service; 3. Pneumology Service, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universitat de Barcelona; 4. CIBERES, Barcelona, Spain

REZUMAT

De la primele descrieri ale HIV/SIDA, plămânul a fost organul cel mai afectat de boală. Majoritatea pacienților dezvoltă complicații pulmonare pe parcursul evoluției infecției HIV, în principal de cauză infecțioasă. Au intervenit modificări importante în epidemiologia infecțiilor pulmonare legate de HIV. Principalele cauze sunt prescrierea profilaxiei pentru *Pneumocystis jirovecii* și introducerea terapiei antiretrovirale cu eficiență mare (highly active antiretroviral therapy – HAART). În prezent, în țările dezvoltate cel mai frecvent diagnostic este de pneumonie bacteriană, mai ales pneumococică, a doua cauză ca frecvență este pneumocistoza și a treia tuberculoza. Totuși, în Africa tuberculoza ar putea fi cea mai comună complicație infecțioasă a HIV. Infecțiile pulmonare rămân cea mai importantă cauză de morbiditate și mortalitate la acești pacienți, și prima cauză de internare în epoca HAART. Obținerea unui diagnostic etiologic al infecției pulmonare este importantă datorită consecințelor prognostice.

Cuvinte-cheie: SIDA, pneumonie bacteriană, HIV, pneumocistoza, infecții pulmonare, tuberculoză

ABSTRACT

Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century

From the first descriptions of HIV/AIDS, the lung has been the site most frequently affected by the disease. Most patients develop a pulmonary complication during the history of HIV infection, mainly of infectious aetiology. Important changes in the epidemiology of HIV-related pulmonary infections have occurred. Overall, prescription of *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis and the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) are the main causes. Currently, the most frequent diagnosis in developed countries is bacterial pneumonia, especially pneumococcal pneumonia, the second most frequent cause is *Pneumocystis pneumonia* and the third is tuberculosis. However, in Africa, tuberculosis could be the most common pulmonary complication of HIV. Pulmonary infections remain one of the most important causes of morbidity and mortality in these patients, and the first cause of hospital admission in the HAART era. Achieving an aetiological diagnosis of pulmonary infection in these patients is important due to its prognostic consequences.

Keywords: AIDS, bacterial pneumonia, HIV, *Pneumocystis pneumonia*, pulmonary infections, tuberculosis

Primele raportări ale SIDA au apărut în 1981, când cinci bărbați homosexuali din Los Angeles, SUA, au fost diagnosticați cu pneumonie cu *Pneumocystis carinii* (în prezent numit *Pneumocystis jirovecii*)¹. De atunci, infecția HIV a devenit pandemică și rămâne una din cele mai importante probleme globale de sănătate a secolului 21². Numărul de persoane ce trăiesc cu HIV este în creștere în toată lumea datorită acumulării continue de noi infecții (chiar dacă într-un ritm scăzut) cu o durată mai lungă de supraviețuire. La sfârșitul anului 2009 erau în lume 33,3 milioane de persoane infectate, în comparație cu 26,2 milioane în 1999; o creștere de 27%².

Terapia combinată cu agenți multipli anti-HIV, cunoscută sub numele de HAART (highly active antiretroviral therapy) a fost folosită extensiv între 1996 și 1997 în țările dezvoltate. Ca rezultat, incidența infecțiilor oportuniste a scăzut și speranța de viață a persoanelor infectate HIV a crescut^{3,4}. Acest fapt nu s-a petrecut însă uniform în lume deoarece terapia

antiretrovirală (ART) nu este încă disponibilă pentru milioane de infectați HIV, în principal în țările cu resurse limitate. Mai mult, un procent important al pacienților din țările dezvoltate nu primesc HAART deoarece au un diagnostic tardiv al infecției HIV (adică un stadiu avansat la momentul diagnosticului) sau nu fac tratament activ în ciuda disponibilității HAART^{5,6}.

Încă de la primele descrieri ale HIV/SIDA, tractul respirator a fost sediul cel mai frecvent afectat de boală. Potrivit rezultatelor autopsiilor, plămânul a fost afectat între 100% în perioada timpurie a epidemiei până la 70% din cazuri în epoca HAART⁷⁻¹¹. Până la 70% din pacienții cu HIV prezintă complicații pulmonare în cursul evoluției bolii, în principal de cauză infecțioasă¹¹. Infecțiile de tract respirator inferior sunt de 25 de ori mai frecvente la pacienții cu HIV decât în populația generală, cu 90 de cazuri la 1000 de persoane pe an¹². În prezent, infecțiile pulmonare, nu numai cele oportuniste

Acknowledgement: Translated and reproduced with permission of the European Respiratory Society ©. Eur Respir J March 2012 39:730-745; published ahead of print September 1, 2011, doi:10.1183/09031936.0020021, PERMISSION AGREEMENT: FPM008-2012-13

Traducere în limba română: dr. Irina Strâmbu

Disclaimer of ERS: „This Romanian translation has not been reviewed by ERS prior to publication, therefore the ERS may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising there from, in the Romanian content“.

Contact: N. Benito, Infectious Diseases Unit, Internal Medicine Service Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Sant Antoni Maria Claret 167 Barcelona 08025 Spain, E-mail: nbenito@santpau.cat

tuniste legate de SIDA, rămân principala cauză de morbiditate și mortalitate și una din cele mai frecvente cauze de internare la infecția HIV în toată lumea¹³. S-a observat o incidență de 20-25 de episoade la 100 de spitalizări pe an^{14,15}. Aceste cifre oglindesc amploarea problemei infecțiilor pulmonare la pacienții cu HIV. Mai mult, s-a sugerat că pneumonia cu *Pneumocystis* (PCP), tuberculoza (TB) și pneumonia bacteriană se asociază cu o evoluție consecutivă mai proastă a bolii HIV, chiar un declin permanent al funcției pulmonare¹⁶⁻¹⁹, deși nu toate studiile confirmă aceste constatări²⁰.

Epidemiologia infecțiilor pulmonare la pacienții infectați HIV

Doar puține studii au descris sistematic întregul spectru de infecții pulmonare asociate HIV^{14,21-23}. Majoritatea cercetătorilor s-au concentrat asupra pneumoniilor de etiologie definită. Prin urmare, nu există un consens asupra unui algoritm de diagnostic al infecțiilor pulmonare la infecția HIV. Decizia diagnostică trebuie să difere în funcție de caracteristicile epidemiologice specifice fiecărei regiuni geografice²⁴. Astfel, incidența TB la infecția HIV variază considerabil în diverse arii geografice, în funcție de prevalența bolii la populația generală. În Africa, TB ar putea fi cea mai comună complicație pulmonară a HIV, urmată de pneumonia comunitară^{23,24}. Totuși PCP este rară în Africa, deși incidența sa pare să crească^{24,26}. Dacă această tendință denotă o creștere reală a prevalenței PCP sau dacă doar primele rapoartări subestimau prevalența reală, rămâne doar o speculație²⁵. În 1990 în Europa vestică PCP era cea mai comună boală definitorie de SIDA, în timp ce TB pulmonară era mai comună în Europa de est. În Europa de vest TB rămâne mai frecventă în sud decât în nord²⁷. Fungii endemici sunt frecvent întâlniți la infecția HIV ce trăiesc în regiuni endemice, dar sunt excepționali la pacienții care nu au locuit sau călătorit niciodată în zonele endemice²⁸.

Epidemiologia infecțiilor pulmonare la infecția HIV s-a schimbat mult în ultimele decenii. Există mai multe explicații pentru aceste schimbări. Prescrierea generală a profilaxiei primare a PCP din 1989 este una din principalele cauze, iar utilizarea HAART din 1996 este alta. După profilaxia PCP, incidența infecției cu *Pneumocystis* a scăzut foarte mult în Statele Unite și Europa. Unele studii au sugerat chiar că profilaxia cu trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) ar fi scăzut și incidența infecțiilor bacteriene la infecția HIV cu limfocite CD4 < 200/mm³, deși nu toate studiile susțin această afirmație^{29,30}. Urmare a introducerii HAART, incidența relativă a etiologiilor infecțiilor pulmonare asociate HIV s-a schimbat, pneumonia bacteriană înlocuind pe primul loc PCP^{30,31}. Totuși, influența HAART asupra incidenței și prognosticului bolilor pulmonare, mai ales asupra infecțiilor non-oportuniste și a neoplaziilor, nu este încă bine înțeleasă.

Riscul de dezvoltare a fiecărei infecții este influențat puternic de gradul de imunodepresie, de caracteristicile demografice ale pacientului, de locul de rezidență actual și anterior și de utilizarea profilaxiei împotriva infecțiilor asociate HIV²⁸. Factorii genetici sunt probabil importanți dar au fost mai puțin definiți.

Infecțiile pulmonare la pacienții cu infecție HIV

Pneumonia bacteriană este în prezent cea mai frecventă cauză de infecție la infecția HIV, urmată de PCP și

tuberculoză, cu incidențe diferite în funcție de aria geografică (tabel I)^{14,15,32}. În plus, fungii endemici, paraziții și virusurile contribuie substanțial la povara bolilor pulmonare la infecția HIV în toată lumea.

Pneumonia bacteriană

În prezent, pneumonia bacteriană este cea mai frecventă infecție la pacienții HIV, ca și cel mai frecvent diagnostic de internare^{14,15,33}. Infecția HIV se asociază cu o creștere de peste 10 ori a incidenței pneumoniei bacteriene^{12,18}.

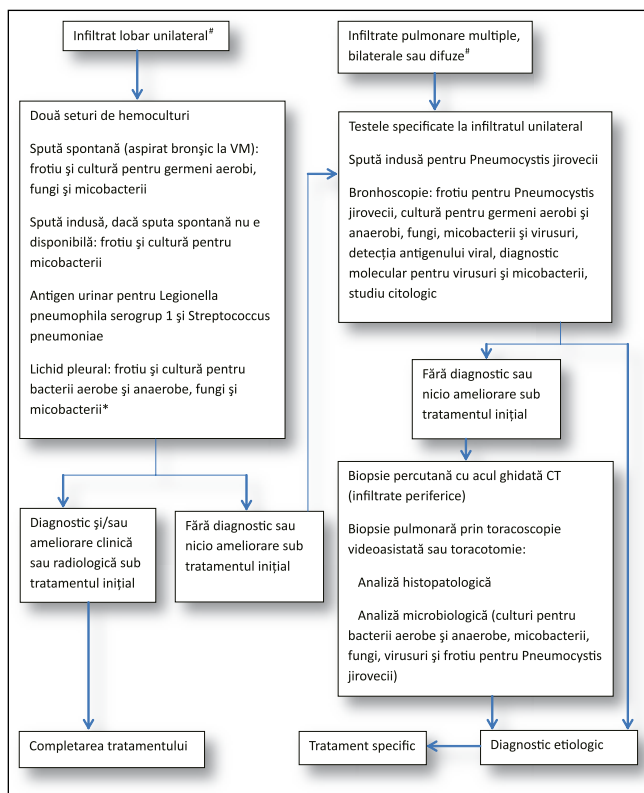
La acest grup de pacienți drogurile intravenoase și fumatul sunt factori de risc pentru dezvoltarea pneumoniei bacteriene^{29,33-35}. Fumatul se asociază cu un risc de 2 până la 5 ori mai mare^{18,33}. Ceilalți factori de risc sunt vârsta, încărcarea virală HIV detectabilă și istoricul de pneumonie recidivantă³⁵. Pneumonia bacteriană poate apărea de-a lungul întregii evoluții a infecției HIV, incidența crescând odată cu scăderea numărului de celule CD4^{21,29,33}. 80% din cazurile de pneumonie bacteriană apar când nivelul CD4 scade sub 400 celule/mm³ iar pneumonia recidivantă la CD4 < 300/mm³. Centrul pentru Controlul Bolilor (CDC) a adăugat încă din 1992 pneumonia bacteriană recidivantă între stările definitorii pentru SIDA. Nivelul mediu de limfocite CD4 în cazurile cu pneumonie bacteriană este de 200 celule/mm³, semnificativ mai ridicat decât în TB sau PCP¹⁴. Mai mult, încărcarea virală medie e mai joasă în pneumonie decât în TB sau PCP¹⁴. S-a demonstrat recent că un impact semnificativ asupra dezvoltării pneumoniei bacteriene îl are controlul încărcăturii virale³³.

Impactul HAART asupra pneumoniei bacteriene a fost caracterizat în relativ puține studii²⁷. Câteva studii observaționale au arătat că HAART s-ar putea asocia cu scăderea incidenței pneumoniilor bacteriene^{36,37}. La pacienții cu CD4 < 200/mm³ această scădere ar putea fi importantă³⁷. Mai mult, impactul HAART se exercită mai mult asupra scăderii infecțiilor nosocomiale decât a celor comunitare³⁸. Datele dintr-un studiu randomizat ce compara ART continuă față de intermitentă au arătat că riscul de pneumonie era semnificativ mai mare la pacienții tratați intermitent³³. În acest studiu, ART a redus riscul de pneumonie bacteriană chiar la persoanele cu număr de limfocite CD4 ≥ 500³³. Totuși, procentul relativ de pneumonii bacteriene ca și cauză de infiltrate pulmonare ar fi crescut în ultimii ani, în timp ce cel al infecțiilor oportuniste ar fi scăzut^{14,15}.

Ca și în populația generală, *Streptococcus pneumoniae* este cea mai frecventă cauză bacteriană de pneumonie comunitară la adulții infectați HIV, implicat în aproximativ 20% din toate pneumoniile bacteriene (40% din cele la care se face un diagnostic etiologic)¹². Datele sunt contradictorii în ceea ce privește scăderea incidenței bolii pneumococice invazive în timpul erei post-HAART. Este de remarcat rata crescută a bacteriemiei ce complică pneumonia pneumococică la infecția HIV (>50% în unele studii), și ratele crescute de pneumonie pneumococică recidivantă (10-25%)³⁹.

Datele despre eficacitatea vaccinării pneumococice la pacienții HIV pozitivi sunt controversate^{12,13}. Un studiu clinic cu vaccinul pneumococic polizaharidic a identificat paradoxal un risc crescut de pneumonie asociat cu vaccinarea^{40,41}. Totuși, mai multe studii observaționale au raportat beneficii ale vaccinării cu vaccinul pneumococic polizaharidic cu 23 de valențe la adulții infectați HIV⁴²⁻⁴⁷. Studiile au arătat și că vaccinarea se asociază cu un risc mai mic de bacteriemie

Figura 1. Algoritm de diagnostic al infiltratelor pulmonare la pacienții infectați HIV. VM: ventilație mecanică. #: la pacienții cu nivel CD4 cunoscut sau suspectat <200 celule/mm³, pot fi utile antigenul seric criptococic și hemocultura și urocultura pentru Mycobacterium; *: determinarea adenozin deaminazei poate fi utilă pentru pleurezia tuberculoasă



pneumococică^{45,48}. Majoritatea specialiștilor în HIV consideră că beneficiul potențial al vaccinării pneumococice depășește riscul. În 1999, ghidurile CDC și IDSA (*Infectious Disease Society of America*) recomandau să se administreze o singură doză de vaccin polizaharidic cât mai curând posibil după diagnosticul infecției HIV la adulții cu număr de celule T CD4 > 200/mm³ care nu au primit o doză de vaccin în ultimii 5 ani⁴⁹. Adulților infectați cu HIV cu număr de celule CD4 < 200 celule/μL li se poate oferi vaccin polizaharidic pneumococic. Evidența clinică nu a confirmat eficacitatea în acest grup, dar există unele dovezi de beneficiu la cei care încep și HAART⁴⁵. Revaccinarea poate fi utilă la persoanele care au fost imunizate inițial când aveau un nivel CD4 < 200 celule/μL iar numărul CD4 a crescut > 200 celule/μL ca răspuns la ART⁵⁰. Durata efectului protectiv al vaccinării pneumococice primare la infectații HIV nu este cunoscută. Deși beneficiul clinic al revaccinării nu este dovedit, aceasta se poate face la interval de 5 ani⁵⁰. În ciuda acestor recomandări, vaccinul polizaharidic pneumococic a fost subutilizat la adulții infectați HIV. Un studiu clinic care a evaluat vaccinul pneumococic conjugat cu 9 valențe la copii a demonstrat efecte benefice prin reducerea incidenței unui prim episod de boală invazivă determinată de serotipurile incluse în vaccin⁵¹. A existat în plus și un efect puternic de reducere a pneumoniilor asociate virusurilor. Într-un studiu clinic recent, s-a demonstrat că vaccinul pneumococic conjugat cu 7 valențe protejează adulții infectați HIV de infecția pneumococică recidivantă produsă de serotipurile din vaccin sau serotipul 6A⁵².

Haemophilus influenzae este răspunzător de 10-15% din pneumoniile bacteriene cu etiologie cunoscută^{14,15,53}. Caracteristicile epidemiologice și clinice ale pneumoniei cauzate de *H. influenzae* la acest grup de pacienți au fost descrise anterior⁵³. Ea afectează în principal pacienții cu boală HIV avansată, iar la aproximativ 30% din cazuri s-a observat un debut clinic subacut. Mai mult de jumătate din pacienți prezintă infiltrate pulmonare bilaterale.

Spre deosebire de populația neinfectată, atât *Pseudomonas aeruginosa* cât și *Staphylococcus aureus* sunt raportați ca patogeni ai pneumoniilor comunitare cu frecvență crescută la persoanele cu infecție HIV^{54,55}.

Ca frecvență, *S. aureus* este a treia cauză de pneumonie bacteriană^{14,15}. Utilizatorii de droguri injectabile pot dezvolta endocardită tricuspidiană cu *S. aureus* cu emboli septici pulmonari (leziuni mici, periferice, circulare care se pot excava în timp). Majoritatea pacienților afectați nu au istoric de leziuni valvulare.

Deși *P. aeruginosa* a fost adesea identificat drept agentul etiologic al pneumoniilor bacteriene în studiile timpurii²⁹, în prezent doar puține episoade sunt produse de acest germen^{14,15}. În studiile timpurii făcute în perioada pre-HAART se remarcă o incidență mai mare a pneumoniilor nosocomiale iar *P. aeruginosa* era adesea agentul cauzal³⁶. Mai mult, au fost descrise infecții bronhopulmonare comunitare datorate *P. aeruginosa* la pacienții cu imunosupresie foarte avansată (de obicei sub 50 limfocite CD4/mm³). După introducerea HAART, pacienții rămân la acest nivel de imunosupresie mai puțin timp, iar spitalizarea pacienților HIV a scăzut. Prin urmare, și infecțiile determinate de acești germeni s-au redus.

Infecția cu *Legionella* este rară, deși unele studii sugerează că apare de până la 40 de ori mai frecvent la pacienții cu SIDA decât în populația generală⁵⁷. Unii autori au descris un prognostic mai prost la pacienții HIV cu pneumonie cu *Legionella*, cu complicații mai frecvente; alte studii au arătat puține diferențe semnificative⁵⁷.

Alte infecții puțin frecvente includ *Rhodococcus* și *Nocardia*. *Rhodococcus equi* poate determina infecții pulmonare la pacienții cu infecție HIV, de obicei în stadiul de imunosupresie avansată. Pneumonia cu *R. equi* se caracterizează printr-o evoluție insidioasă cu febră, tuse și infiltrate excavate, mimând tuberculoza. Tratamentul se bazează pe testarea sensibilității la antibiotice. Deși nocardioza nu este foarte frecventă la pacienții infectați HIV (0,2-2%), datorită, măcar parțial, profilaxiei cu TMP-SMX, incidența sa este de aproximativ 140 de ori mai mare la acești pacienți decât la populația generală, mai ales la cei cu limfocite CD4 sub 100/μL⁵⁸. Modificările radiologice pulmonare includ noduli sau macronoduli unici sau multipli (cu sau fără cavitație), infiltrate interstițiale, condensări lobare sau colecții lichidiene pleurale. Nocardioza a fost adesea confundată inițial cu tuberculoza (afectarea lobilor superiori fiind frecventă și *Nocardia spp.* fiind ușor acid-alcoolo-rezistentă), cu micozele invazive și neoplazia. Datorită tendinței *Nocardia spp.* de a produce infecții ale sistemului nervos central, imagistica cerebrală trebuie realizată la toți pacienții cu nocardioză pulmonară. Medicamentele cel mai frecvent folosite sunt sulfonamidele⁵⁹.

Pneumoniile date de *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamidia pneumoniae* par să fie relativ rare la pacienții cu infecție HIV, deși rolul acestor patogeni nu a fost studiat sistematic.

Prezentarea clinică a pneumoniei bacteriene la pacienții HIV seropozitivi este de obicei similară pacienților neinfecțați. Pneumonia bacteriană asociază adesea bacteriemie. Cea mai frecventă modificare radiologică este procesul de condensare unilateral segmentar sau lobar, deși pot fi identificate și infiltrate difuze reticulo-nodulare și infiltrate mozaicate lobare. Un subset de persoane cu pneumonie cu *H. influenzae* prezintă infiltrate bilaterale imposibil de diferențiat de PCP. Totuși, pneumonia datorată *P. aeruginosa* și *S. aureus* asociază adesea cavitație.

Tratamentul antibiotic inițial va fi îndreptat împotriva celor mai obișnuiți patogeni. Tratamentul este similar cu cel al pacienților cu același diagnostic dar fără infecție HIV.

Pneumonia cu *Pneumocystis*

PCP este produsă de *P. jirovecii*, un organism ubicuitar clasificat ca fung dar care împărtășește caractere ale protozoarelor. Modul de transmitere al *P. jirovecii* este incert, dar se acumulează informații care susțin posibilitatea unei transmisii aerogene^{60,61}. Aceasta ar susține recomandarea de a evita plasarea unui pacient imunocompromis în aceeași încăpere cu un pacient cu PCP⁶⁰. *Pneumocystis* poate coloniza tractul respirator în absența semnelor clinice sau simptomelor de infecție; deși semnificația clinică a colonizării nu este bine înțeleasă, pacienții colonizați cu *Pneumocystis* pot reprezenta un rezervor al patogenului⁶².

Studiile timpurii din SUA au indicat PCP drept cea mai frecventă cauză de infecții pulmonare (până la 85% din cazuri) și prima cauză de internare la pacienții cu HIV^{7,63}. S-a estimat că 75% din acești pacienți dezvoltă PCP pe durata vieții⁶⁴. Rata PCP a scăzut foarte mult în țările dezvoltate ca urmare a profilaxiei primare pentru *P. jirovecii* din 1987 și, mai recent, ca urmare a răspândirii administrării HAART⁶⁵⁻⁶⁷. În ciuda acestei scăderi, PCP rămâne cel mai frecvent criteriu de boală SIDA și cea mai frecventă infecție oportunistă în America de Nord și Europa²⁷. Chiar și așa, pneumonia cu *P. jirovecii* continuă să apară la persoane care nu primesc HAART sau profilaxie anti-PCP; un procent important al acestor pacienți (până la 50%) nu se știu infectați cu HIV⁶⁸. Această situație atrage atenția asupra importanței unui diagnostic precoce al infecției HIV, mai ales la pacienții cu risc^{5,68}.

PCP apare mai ales la pacienții cu CD4 < 200 celule/μl. Numărul mediu de CD4 este de 20 celule/μl, iar încărcătura virală plasmatică este de obicei > 10.000 copii/ml¹⁴.

Persoanele infectate HIV cu PCP au în general o evoluție subacută și durată mai lungă a simptomelor decât alți pacienți imunocompromiși. Semnele clinice includ febră, tuse neproductivă accentuată progresiv și dispnee timp de câteva săptămâni, infiltrate interstițiale bilaterale și gradient alveoloarterial crescut. Examenul fizic evidențiază cel mai frecvent febră, tahipnee și crepitante în inspir, dar la aproximativ 50% din pacienți examenul fizic pulmonar este anodin.

Radiografia pulmonară este inițial normală la un sfert din pacienții cu PCP. De obicei, radiografia pulmonară evidențiază infiltrate perihilare în cazurile ușoare, și infiltrate interstițiale bilaterale simetrice ce pornesc în fluture de la hiluri în cazurile severe⁶⁹. Mai rar, PCP poate prezenta opacități unilaterale sau asimetrice. Chisturile cu pereți subțiri sau pneumatocелеle se pot observa la 10-20% din cazuri. Poate apărea și un pneumotorax; de fapt suspiciunea de PCP crește când se constată un pneumotorax la un pacient infectat HIV. Cavitația, adeno-

patiile intratoracice și colecțiile lichidiene pleurale sunt rare, prezența lor poate indica un diagnostic alternativ. Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) are o sensibilitate ridicată pentru PCP (100%) și o specificitate de 89%^{70,71}. O HRCT negativă poate exclude PCP.

Cea mai frecventă modificare de laborator asociată PCP la infecției HIV este nivelul crescut de lactat dehidrogenază (LDH), prezent la 90% din pacienți și având valoare prognostică⁷². Totuși, un nivel crescut poate apărea și asociat altor boli pulmonare, mai ales infecții micobacteriene și fungice. Recent, s-a demonstrat că nivelul scăzut de Sadenozilmetionină plasmatică este un indicator specific și sensibil al PCP; nivelul crește urmare a tratamentului eficient al PCP⁷³. Mai recent s-a demonstrat că nivelul sanguin crescut al (1-3)-β-D-glucan se corelează bine cu PCP legată de HIV, deși rolul exact al acestui test rămâne să fie stabilit⁷⁴. Chiar dacă PCP poate fi suspectată pe criterii clinice și radiologice, de obicei diagnosticul trebuie confirmat.

Diagnosticul specific al PCP necesită vizualizarea microscopică a chisturilor și/sau trofozoizilor caracteristici în speciamele colorate obținute din tractul respirator. De obicei se face lavaj bronhoalveolar (LBA), spută indusă și, rareori, biopsie pulmonară¹³. Bronhoscopia cu LBA este procedura diagnostică preferată pentru PCP, cu o sensibilitate de 90-98%. Cea mai rapidă și puțin invazivă metodă de diagnostic este prin analiza sputei induse prin inhalarea de soluție salină hipertona. Deși specificitatea metodei se apropie de 100%, sensibilitatea variază de la 55 la 92%⁷⁵. Această variabilitate este legată în special de performanța tehnicianului care induce sputa⁷⁶. Au fost dezvoltate câteva teste PCR pentru diagnosticul PCP și au fost testate pe LBA, sputa indusă și speciamele de lavaj oral neinvaziv⁷⁷. În general, testele PCR au fost mai sensibile dar mai puțin specifice pentru diagnosticul PCP decât microscopia tradițională. În prezent, testele bazate pe PCR nu sunt folosite larg. Tratamentul poate fi inițiat înainte de a avea un diagnostic definitiv deoarece organismele persistă în speciamele clinice timp de zile sau săptămâni după inițierea terapiei eficiente⁷⁸.

TMP-SMX rămâne medicamentul de elecție pentru tratamentul și prevenția acestei infecții, dar nu a fost încă stabilită cea mai bună alegere dintre agenții alternativi. Apariția PCP la pacienții care urmează profilaxie cu TMP-SMX este extrem de rară, dar este mai frecventă la pacienții ce urmează alte strategii de profilaxie⁵⁰. Corticosteroizii administrați în paralel cu terapia anti-*Pneumocystis* scad mortalitatea asociată cu PCP severă, mai ales la pacienții cu alterări ale schimburilor gazoase la prezentare (presiune parțială a oxigenului < 70 mmHg sau diferență alveoloarterială a presiunii oxigenului > 35 mmHg)^{50,79}. Anumite tulpini de *P. jirovecii* prezintă mutații ale genei DHPS (dihidropteroat sintază), o enzimă esențială care este inhibată de sulfonamide. Mutația DHPS se asociază cu utilizarea și durata profilaxiei TMP-SMX, dar nu și cu eșecul tratamentului cu TMP-SMX sau cu un prognostic mai prost^{68,80-82}. Odată ce răspunsul imun este restabilit și susținut prin folosirea HAART (creștere a nivelului celulelor CD4 > 200 celule/μl pentru cel puțin 3 luni), profilaxia PCP poate fi întreruptă^{50,83}. Recent, un studiu observațional a sugerat că întreruperea profilaxiei este sigură la pacienții cu nivel CD4 de 101-200 celule/μl și încărcare virală supresată⁸⁴. Regimurile alternative de tratament și prevenție a PCP pot fi găsite în cel mai recent ghid al CDC/IDSA⁵⁰.

Tabel I. Etiologia infecțiilor pulmonare la pacienții cu infecție HIV

Etiologie [#]	Incidență cumulată
Etiologie infecțioasă	97% din infiltrate pulmonare cu diagnostic cert
Pneumonia bacteriană[†]	60% din infiltrate pulmonare de etiologie infecțioasă
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	70% din pneumoniile bacteriene
<i>Haemophilus influenzae</i>	10% din pneumoniile bacteriene
<i>Staphylococcus aureus</i>	9% din pneumoniile bacteriene
<i>Legionella pneumophila</i>	6% din pneumoniile bacteriene
Bacili Gram-negativi	5% din pneumoniile bacteriene
PCP	20% din infiltratele pulmonare de etiologie infecțioasă
Micobacterioze	18% din infiltratele pulmonare de etiologie infecțioasă
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	80% din micobacterioze
<i>Mycobacterium kansasii</i> , MAC, <i>Mycobacterium fortuitum</i> și <i>Mycobacterium xenopi</i>	20% din micobacterioze
Virusuri	5% din infiltratele pulmonare de etiologie infecțioasă
Cytomegalovirus	
Virus gripal	
Virus paragripal	
Virus sincițial respirator	
Fungi	2% din infiltratele pulmonare de etiologie infecțioasă
<i>Cryptococcus</i>	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	
Infecții cu fungi endemici	
Paraziți	0.5% din infiltratele pulmonare de etiologie infecțioasă
<i>Toxoplasma gondii</i>	
<i>Strongyloides stercoralis</i>	
Organisme multiple	7% din infiltratele pulmonare de etiologie infecțioasă
Alte⁺	3% din infiltratele pulmonare de etiologie infecțioasă
Etiologie neinfecțioasă	3% din infiltrate pulmonare cu diagnostic cert
Edem pulmonar	
Cancer pulmonar	
Alte	

PCP: Pneumonia cu *Pneumocystis*; MAC: Complexul *Mycobacterium avium*. #: incidența diferitelor etiologii poate varia în diverse arii geografice; †: procentul din fiecare microorganism cauzator de pneumonie bacteriene este estimat față de cazurile de pneumonie bacteriană cu etiologie identificată; +: bronșiectazii și abcese pulmonare. Datele se bazează pe rezultatele studiilor [10, 11, 24].

Tuberculoza și alte micobacterioze

Coincidența epidemiilor TB și HIV a creat o criză devastatoare de sănătate publică. Cel puțin o treime din persoanele infectate HIV din întreaga lume sunt infectate cu *Mycobacterium tuberculosis*, iar infecția HIV este, în termeni generali, cel mai mare factor de risc pentru a dezvolta îmbolnăvirea de tuberculoză⁸⁵. În plus, TB este o primă cauză de deces la persoanele trăind cu HIV în țările cu venituri joase și mijlocii⁸⁶. Persoanele infectate HIV au un risc substanțial mai mare de a progresa de la infecția tuberculoasă latentă la tuberculoză activă în comparație cu persoanele fără infecție HIV^{87,88}. Utilizarea HAART s-a asociat cu o reducere notabilă a riscului de TB, dar rata incidenței rămâne mai mare decât în populația generală^{89,92}. Într-un studiu pe pacienți la care s-a inițiat HAART, cu o urmărire de 4,5 ani, riscul de TB a scăzut doar când pragul CD4 a depășit 500 celule/ μ l⁹³.

Africa trece prin cea mai severă epidemie de TB de la apariția antibioticelor, cu rate ce cresc abrupt în ultimele două decenii^{86,94,95}. Dimpotrivă, în SUA și Europa de vest în ultimele decenii s-a observat un declin al incidenței TB la pacienții

infecțați HIV; totuși în Europa se observă diferențe regionale remarcabile, cu rate de 4 până la 7 ori mai mari în Europa de sud-vest decât în alte regiuni europene^{96,97}.

TB poate apărea în orice stadiu al bolii HIV, dar pe măsură ce numărul celulelor CD4 scade incidența TB crește. Persoanele cu risc de expunere crescută sunt rezidenții și angajații instituțiilor medicale, închisorii și adăposturi pentru cei fără domiciliu; boala poate avea incidență mare la utilizatorii de droguri intravenoase.

Manifestările clinice depind în mare măsură de nivelul imunodepresiei. La persoanele cu nivel CD4 > 350-400 celule/ μ l, prezentarea clinică este similară cu persoanele fără infecție HIV. De obicei, acești pacienți au boala limitată la plămâni și prezintă un aspect radiologic de reactivare a TB (infiltrate fibronodulare în zonele superioare ale plămânilor, cu sau fără cavitație). Persoanele cu număr de CD4 < 200 celule/ μ l prezintă adesea un aspect de TB primară (infiltrate în zonele mijlocii și inferioare, adenopatii sau miliară); cavitația este mai rară, iar radiografia poate să fie chiar normală. Pacienții cu imunodepresie avansată au mai des TB extrapulmonară sau

Tabelul II. Aspecte radiografice obișnuite în infecțiile pulmonare la pacienții HIV

Anomalie radiografică sau CT	Debut acut sau subacut	Debut insidios
Condensare sistematizată	Orice organism, mai ales bacterii piogene, Legionelloză	Micobacterioze Nocardioză Fungi (aspergilloză, infecții cu fungi endemici, criptococoză)
Infiltrate interstițiale difuze	<i>Pneumocystis jirovecii</i> Bacterii, mai ales <i>Haemophilus influenzae</i> (virus gripal, CMV)	Micobacterioze Pneumonie fungică, mai ales criptococică Toxoplasmoză CMV
Noduli	Tuberculoză Fungi (criptococoză, aspergilloză) Bacterii	Nocardioză Fungi
Adenopatii	Tuberculoză	Micobacterioze Infecții cu fungi endemici
Infiltrate excavate	Tuberculoză <i>Staphylococcus aureus</i> (UDI) Fungi Anaerobi <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Legionelloză	Micobacterioze Nocardioză Fungi <i>Rhodococcus equi</i>
Colecții pleurale	Bacterii piogene Fungi Tuberculoză	Fungi Nocardioză
Pneumotorax	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	

CT: tomografie computerizată; CMV: cytomegalovirus; UDI: utilizatori de droguri intravenoase. Pacienții cu debut acut, subacut sau cronic au < 1 săptămână, 1-4 săptămâni sau respectiv > 4 săptămâni de simptome

diseminată. Tuberculoza sublinică este tot mai des recunoscută. De fapt, există o subpopulație de indivizi cu HIV și TB pulmonară pozitivă în cultură care sunt complet asimptomati⁹².

Cel mai important test diagnostic pentru TB este reprezentat de probele repetate de spută pentru microscopie și cultură; trebuie recoltate trei produse, de preferință dimineața devreme în zile diferite. În unele studii, două specimene recoltate în aceeași zi ar da rezultate similare⁸⁵. Sputa indusă prin nebulizare cu soluție salină hipertonică este de asemenea utilă la pacienții incapabili să expectoreze sau dacă sputa este negativă în microscopie. La pacienții cu nivel scăzut de CD4 (mai ales < 100/μl) este frecventă TB diseminată, iar culturile din sânge sau urină au un randament bun. Culturile pe medii selective rămân cea mai sensibilă metodă pentru detectarea *M. tuberculosis* în specișenele clinice. Testarea sensibilității la agenții de primă linie ar trebui făcută la toate culturile. Testele de amplificare a acizilor nucleici mărește cantitatea de ADN micobacterian în specișene și sunt utile pentru identificarea rapidă a microorganismului. Sensibilitatea acestor teste este de aproximativ 95% în comparație cu cultura la pacienții cu microscopie pozitivă, dar la cei cu microscopie negativă din spută sau boală extrapulmonară testele de amplificare a acizilor nucleici au sensibilitate și valoare predictivă negativă mai mici și ar trebui interpretate cu prudență⁹⁸. Specificitatea este foarte înaltă (>95%). Utilizarea corespunzătoare a acestor teste încă trebuie determinată. Recent, testul Xpert[®] MTB/RIF (Cepheid[®], Sunnydale, CA, USA), un test automat de amplificare a acizilor nucleici, a oferit o detecție sensibilă a TB și a rezistenței la rifampicină direct din spută în mai puțin de 2 ore⁹⁹. Acest test poate grăbi diagnosticul, controlul și tratamentul tuberculozei multidrog rezistente.

Principiile de tratament al TB la indivizii infectați HIV sunt aceleași ca la cei neinfecțați⁵⁰. Totuși, tratamentul TB poate fi

complicat de interacțiunile medicamentoase și toxicitățile suprapuse când se administrează simultan terapia pentru TB și pentru HIV. Rifamicinele (în principal rifampicina, dar și rifabutinul) induc enzime hepatice CYP3A4 care pot accelera metabolismul inhibitorilor de protează (PI) și inhibitorilor de non-nucleozid revers transcriptază (NNRTI), conducând la niveluri sub-terapeutice ale acestor medicamente antiretrovirale. Rifampicina nu trebuie folosită la pacienții cu regim bazat pe PI; deși rifampicina reduce nivelurile ambelor NNRTI (efavirenz și nevirapine), primul este mai puțin afectat. Rifabutinul este o alternativă la rifampicină care poate fi administrat împreună cu PI sau NNRTI cu ajustări corespunzătoare ale dozelor. Studii recente sugerează că rifampicină joacă un rol cheie în tratamentul TB asociate HIV: ratele de recidivă sunt de două până la patru ori mai mari când rifampicina nu este inclusă în faza de continuare (după primele două luni de tratament)^{85,100}. Tratamentul TB bazat pe rifampicină asociat cu ART bazat pe efavirenz este probabil abordul terapeutic preferat pentru TB asociată HIV¹⁰¹. În ceea ce privește momentul optim de începere a ART la acești pacienți, mai multe studii clinice au demonstrat beneficiul clinic al inițierii ART în timpul tratamentului TB, mai degrabă decât la un moment ulterior¹⁰²⁻¹⁰⁵. HAART precoce (inițiat în primele două săptămâni) reduce progresia bolii HIV și decesul la infecția HIV naivă de HAART cu tuberculoză și cu număr de celule CD4 < 50/μl. La pacienții cu celule T CD4 > 50/μl, HAART poate fi început în primele 8 săptămâni după începerea tratamentului de TB. HAART nu trebuie întârziată până după terminarea tratamentului TB, cel puțin pentru pacienții cu număr de celule T CD4 ≤ 500 celule/μl¹⁰². Riscul sindromului inflamator de restabilire imună (IRIS) a fost mai mare la pacienții care au început ART mai devreme, dar decese nu s-au asociat direct cu IRIS. Un studiu clinic a arătat

că tratamentul cu prednison timp de 1 lună a redus incidența IRIS la pacienții cu TB pulmonară care au început HAART în același timp cu tratamentul tuberculozei¹⁰⁶. Ghidul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) recomandă ca, indiferent de nivelul celulelor CD4, pacienții co-infecțaiți cu HIV și TB să înceapă terapia antiretrovirală de îndată ce tratamentul tuberculozei este tolerat¹⁰⁷. Detalii suplimentare privind tratamentul tuberculozei la infecția HIV și managementul interacțiunilor medicamentoase pot fi găsite în cel mai recent ghid CDC/IDSA^{50,108}.

În instituțiile bine dotate, toate persoanele trebuie testate pentru TB latentă în momentul diagnosticului HIV, și trebuie tratate dacă au un test pozitiv pentru infecția TB latentă, dacă nu au tuberculoză activă sau istoric de tratament pentru TB activă sau latentă⁵⁰. Intradermoreacția la tuberculină a fost metoda obișnuită pentru a determina infecția TB latentă. Mai recent, dezvoltarea testelor de eliberare a IFN- γ a reprezentat un progres important în diagnosticul TB latente. Totuși, sensibilitatea testelor de eliberare IFN- γ pot fi diminuate de infecția HIV^{109,110}; un nivel scăzut de CD4 s-a asociat cu o proporție crescută de rezultate nedeterminate la aceste teste¹⁰⁹. Ghidul recent al OMS pentru prevenția TB la pacienții infecțaiți HIV în instituțiile cu resurse limitate recomandă ca persoanelor ce trăiesc cu HIV să li se facă screening pentru TB printr-un algoritm clinic; cei care nu prezintă simptome ca tusea, febra, scăderea ponderală sau transpirații nocturne probabil nu au TB activă și trebuie să li se ofere chimioprofilaxie¹¹¹. Realizarea unui test cutanat la tuberculină nu ar fi necesar pentru începerea chimioprofilaxiei¹¹¹. Opțiunile de tratament pentru infecția TB latentă includ isoniazidă zilnic sau de două ori pe săptămână timp de 9 luni. Un studiu recent publicat arată că o cură de 12 săptămâni de isoniazidă plus rifampicină poate fi o alternativă eficientă¹¹².

Infecțiile pulmonare date de alte micobacterii decât TB sunt de asemenea frecvente la infecția HIV. S-au raportat infecții cu cel puțin 12 micobacterii diferite; cea mai frecventă este complexul *Mycobacterium avium* (MAC). Infecțiile cu MAC se întâlnesc mai ales în SUA și sunt rare în Africa. Infecția MAC apare mai ales la pacienți cu nivel CD4 <50 celule/ μ l. Cea mai frecventă prezentare este ca boală diseminată. Radiografia pulmonară este anormală la aproximativ 25% din pacienți. Aspectul cel mai frecvent este de infiltrate bilaterale lobare inferioare sugerând diseminare miliară; pot apărea și infiltrate alveolare și nodulare și adenopatii hilare și/sau mediastinale. Prezența a două specimene de spută consecutive pozitive pentru MAC e înalt sugestivă de infecție pulmonară. Tratamentul constă într-o macrolidă, de obicei claritromicină, și etambutol⁵⁰. La pacienții cu boală extinsă se poate adăuga al treilea medicament, dintre rifabutin, ciprofloxacina sau amikacină. Tratamentul se poate întrerupe la pacienții cu supresie susținută a replicării HIV și nivel CD4 >100 celule/ μ l timp de peste 6 luni.

Într-un studiu dintr-o arie endemică din sudul Europei, micobacterioza a fost a treia cauză de infiltrate pulmonare la pacienții HIV¹⁵. Proporția ridicată, împreună cu asocierea frecventă a micobacteriozei cu alte infecții pulmonare, susține efectuarea de rutină a culturilor pentru *Mycobacterium* la toți pacienții HIV cu infiltrate pulmonare în zonele endemice¹⁵.

Infecțiile fungice altele decât PCP

Unele studii sugerează scăderea incidenței infecțiilor cu fungi endemici după introducerea HAART. Aceasta este difi-

cil de demonstrat, deoarece incidența acestor infecții nu a fost complet determinată^{50,113}. Cei trei fungi endemici majori sunt *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* și *Blastomyces dermatitidis*. Poarta de intrare este aerogenă. Boala poate reprezenta o infecție primară dată de expunerea exogenă, sau reactivarea unui focar latent. La pacienții care locuiesc în afara zonelor endemice, infecțiile reprezintă de obicei reactivări ale unor focare latente provenite din rezidența anterioară în asemenea zone¹¹⁴. Reactivarea poate apărea chiar ani după mutarea în altă zonă geografică. Zonele endemice includ sud-vestul SUA, nordul Mexicului și părți din America Centrală și de Sud.

Histoplasmoza este cea mai comună micoză endemică la pacienții HIV. Majoritatea cazurilor de histoplasmoză și coccidioidomicoză diseminată apar la nivel al CD4 <100 celule/ μ l, dar pneumonia focală este obișnuită la cei cu nivel CD4 >250 celule/ μ l. Blastomicoza este o complicație rară dar severă la infecția HIV. Toate aceste infecții fungice endemice au un spectru larg de manifestări la infecția HIV, cu atingere pulmonară frecventă. Tratamentul se bazează pe amfotericină B și triazol^{50,115}.

Întreruperea terapiei supresoare cu azoli se poate face la pacienții cu histoplasmoză care: au primit tratament cu itraconazol \geq 1 an; au hemoculturi negative; antigenul seric histoplasmozic <2 unități enzimatic; nivel CD4 >150 celule/ μ l; primesc HAART de 6 luni^{50,116}. La pacienții cu pneumonie focală coccidioidică care au răspuns la tratamentul antifungic, au primit ART și au nivel CD4 >250 celule/ μ l, este posibil să se întrerupă profilaxia secundară după 12 luni de tratament. Totuși, la pacienții cu boală pulmonară difuză sau coccidioidomicoză diseminată, tratamentul trebuie continuat nedefinit. Pacienții care primesc ART și care au un nivel CD4 >150 celule/ μ l cel puțin 6 luni pot întrerupe tratamentul cu itraconazol pentru blastomicoză după cel puțin 1 an⁵⁰.

Penicillium marneffei (penicilioza) este endemică în Asia de sud-est, sudul Chinei și, mai recent, în India. Penicilioza este o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la infecția HIV ce locuiesc în zonele endemice sau care au fost expuși în timpul călătoriilor; utilizarea HAART a condus la o scădere importantă a incidenței sale. Majoritatea cazurilor apar la pacienți cu nivel CD4 <100 celule/ μ l. De obicei, pacienții prezintă boală diseminată, iar sistemul respirator este adesea implicat (reflectând probabil poarta de intrare respiratorie).

Tratamentul recomandat este amfotericina B urmată de itraconazol oral. Toți pacienții care încheie cu succes tratamentul de penicilioză trebuie să primească profilaxie secundară cu itraconazol oral. Se recomandă întreruperea profilaxiei secundare pentru penicilioză la pacienții care primesc ART și au un nivel CD4 >100 celule/ μ l timp de peste 6 luni⁵⁰.

Când criptococoza apare la persoane infectate HIV, este obișnuită boala diseminată, majoritatea prezentându-se cu meningită. Plămânii sunt poarta de intrare a infecției și al doilea sediu de infecție ca importanță clinică după sistemul nervos central. Numărul cazurilor de criptococoză a scăzut semnificativ în țările dezvoltate ca urmare a introducerii HAART¹¹⁷. La persoanele infectate HIV, criptococoza pulmonară îmbracă forme mai acute decât la alte gazde. Severitatea simptomelor și extensia diseminării sunt invers proporționale cu nivelul limfocitelor CD4; majoritatea cazurilor simptomatice apar la pacienți cu <100 celule/ μ l. Pne-

umonia criptococică la pacienții HIV se prezintă cel mai des cu infiltrate interstițiale difuze bilaterale care adesea mimează PCP¹¹⁸. În plus, s-au mai raportat infiltrate interstițiale unilaterale, condensări segmentare, noduli, excavări, colecții pleurale și adenopatii hilare¹¹⁸. Cultura din spută poate fi pozitivă, dar un randament mai bun se obține prin prelevare bronhoscopică. Antigenul criptococic seric este pozitiv la pacienții cu criptococoză diseminată, dar poate fi negativ la pacienții cu afectare pulmonară izolată. Evaluarea pacienților cu criptococoză pulmonară trebuie să includă investigarea infecției diseminate prin testarea antigenică a serului și a lichidului cefalo-rahidian, ca și culturi din sânge și lichid cefalo-rahidian¹¹⁹. Până la 75% din pacienții cu criptococoză asociată HIV au hemoculturi pozitive.

Tratamentul recomandat este amfotericina B deoxicolat combinată cu flucitozină peste 2 săptămâni, urmată de fluconazol. Profilaxia secundară se poate opri când apare o creștere susținută (>6 luni) a nivelului CD4 ≥ 200 celule/ μ l după HAART⁵⁰.

Aspergiloza invazivă este o infecție relativ rară la pacienții cu SIDA, cu o incidență globală de aproximativ 1% în anii timpurii ai epidemiei HIV¹²⁰. Infecția este și mai rară după apariția HAART^{121,122}. Aspergiloza apare cel mai frecvent la pacienți cu nivel de CD4 <100 celule/ μ l. Factorii de risc pentru dezvoltarea bolii invazive sunt neutropenia și utilizarea de corticosteroizi, dar aceștia lipsesc adesea. Plămânul este sediul obișnuit al infecției cu *Aspergillus*, la infecțiilor HIV fiind descrise două forme de afectare pulmonară: boală pulmonară invazivă, care reprezintă peste 80% din cazuri, și boala traheobronșică. Radiografia pulmonară poate evidenția un infiltrat difuz, sistematizat sau cavitătar la pacienții cu pneumonie invazivă; semnul „haloului” și al „semilunei transparente” la examenul computer tomograf sugerează boală invazivă. Au fost descrise mai multe forme de traheobronșită: aspergiloza obstructivă bronșică, traheobronșita ulcerativă și traheobronșita pseudomembranoasă. Radiografia pulmonară poate fi normală sau poate arăta arii de atelectazie sau infiltrație parenchimatoasă¹²⁰. Diagnosticul de certitudine necesită detectarea *Aspergillus* în culturi și dovada histologică a invaziei tisulare. *Aspergillus* este ubicuitar, iar prezența sa în secrețiile nazo-faringiene, spută și lichidul de LBA poate reprezenta contaminare sau colonizare. Pentru diagnosticul aspergilozei s-au folosit și teste mai noi, bazate pe antigenul fungic circulant (în principal antigenul seric galactomanan), dar ele nu au fost oficial evaluate la pacienții cu infecție HIV. Tratamentul aspergilozei la populația infectată HIV nu a fost cercetat sistematic dar, în prezent, voriconazolul este considerat de elecție pentru tratamentul aspergilozei invazive¹²³. Alternative sunt formulele lipidice ale amfotericinei B, echinocandins și posaconazol. Durata tratamentului nu este stabilită dar trebuie să continue cel puțin până când nivelul de CD4 depășește 200 celule/ mm^3 și răspunsul clinic este evident⁵⁰. Nu sunt disponibile informații pentru a recomanda tratament la pacienții care au încheiat cu succes prima cură de tratament⁵⁰.

Infecțiile virale

Virusurile respiratorii se pot adăuga la complicațiile pulmonare la infecțiilor HIV, deși există foarte puține informații despre cauza, factorii de risc și rezultatul infecțiilor virale

respiratorii la acești pacienți¹²⁴⁻¹²⁶. Mai mult, rolul fiecărui agent ar putea varia în funcție de populația și perioada din an studiate^{124,127,128}. Gripa este o cauză frecventă de afectare respiratorie la adulții cu HIV, deși HAART pare să fi redus numărul pacienților tratați de gripă în spital^{124,129}. Se consideră că persoanele cu HIV au risc crescut pentru complicații severe legate de gripă, mai ales pe baza studiilor făcute înaintea erei HAART¹³⁰. Totuși, studii recente au arătat că pacienții HIV cu infecție gripală pandemică A/H1N1 care sunt bine controlați cu HAART au avut rezultate clinice similare celor non-HIV^{131,132}. CDC și IDSA recomandă vaccinarea gripală anuală a adulților infectați HIV, deși această recomandare nu are susținere universală⁵⁰. Un singur studiu clinic a demonstrat o reducere cu 20% a riscului de simptome respiratorii și 100% protecție împotriva gripei simptomatice confirmată paraclic la infecțiilor HIV ce au primit vaccinul gripal, în comparație cu placebo¹³³. Două analize sistematice au concluzionat că vaccinarea gripală a adulților infectați cu HIV poate fi eficientă în ciuda răspunsului imunologic variabil^{134,135}. Totuși, e nevoie de mai multe informații pentru a confirma cât de eficientă și de sigură este vaccinarea la acești pacienți, mai ales la cei cu nivel foarte scăzut al CD4¹²⁹. Recent a fost descris rolul infecției cu metapneumovirus la adulții cu infecție HIV¹²⁶.

Semnificația citomegalovirusului (CMV) ca patogen respirator la infecțiilor HIV este neclară. Cele mai frecvente manifestări sunt retinita și afectarea gastrointestinală, pneumonita fiind rară. CMV ca singura cauză de pneumonie este neobișnuit până când nivelul CD4 ajunge <50 celule pe mm^3 . O problemă particulară o reprezintă coexistența CMV cu alți patogeni identificați în lichidul de LBA, mai ales *P. jirovecii*. Până în prezent, rolul CMV în această coexistență rămâne neclar. Sunt greu de definit criteriile de stabilire a CMV drept cauză a pneumoniei. Diagnosticul de pneumonită CMV se poate face în fața infiltratelor pulmonare interstițiale, identificarea incluziilor CMV și modificărilor citopatice specifice în plămâni și absența altor patogeni asociați mai frecvent cu pneumonita la această populație.

Infecțiile parazitare

Infecțiile parazitare determină o morbiditate și mortalitate substanțiale la pacienții cu HIV din toată lumea. În timp ce encefalita este pe departe cea mai frecventă manifestare a *T. gondii*, pneumonita a devenit a doua prezentare ca frecvență^{136,137}. Toxoplasmoza pulmonară activă nu apare de obicei decât după scăderea nivelului CD4 sub 100 celule/ mm^3 . Toxoplasmoza pulmonară poate fi similară clinic PCP, tuberculozei, criptococozei sau histoplasmozei. Radiografia pulmonară arată de obicei infiltrate bilaterale sau infiltrate fine reticulonodulare identice PCP, sau un aspect nodular mai aspru similar tuberculozei sau pneumoniilor fungice. Majoritatea cazurilor de *T. gondii* se datorează reactivării unei infecții latente. Prin urmare, aproape toate persoanele cu toxoplasmoză au serologie pozitivă pentru anticorpii IgG anti-Toxoplasma. Diagnosticul toxoplasmozei pulmonare se pune de obicei pe baza bronhoscopiei cu LBA, dar sensibilitatea și specificitatea sa sunt necunoscute.

Sau raportat puține cazuri de boală pulmonară determinată de *S. stercoralis*, *Cryptosporidium* și *Microsporidium*, care apar în caz de infecție diseminată.

Etiologia polimicrobiană

Infecțiile pulmonare cu mai mult de un patogen sunt frecvente la infecția HIV, mai ales în caz de imunosupresie avansată. Într-un studiu, rata infecției polimicrobiene a fost de aproximativ 9% din toate infiltratele pulmonare¹⁴. Mai multe studii au arătat că niciunul din microorganismele etiologice nu a fost suspectat inițial^{14,138}. Acest fapt susține importanța obținerii unui diagnostic etiologic.

Diagnosticul infecțiilor pulmonare la pacienții cu infecție HIV

Nu există un consens cu privire la algoritmul diagnostic al infecțiilor pulmonare la infecția HIV. Unii cercetători recomandă un abord empiric bazat pe manifestările clinice și epidemiologia locală. Ei sugerează și ca tehnicile diagnostice să fie folosite doar la pacienții la care tratamentul empiric eșuează²³. Alți autori consideră că scopul este să se obțină totdeauna un diagnostic etiologic inițial prin prelevări neinvazive, urmate de tehnici invazive dacă primele au fost non-diagnostice¹³⁹. Un studiu a demonstrat că lipsa unui diagnostic etiologic se asociază cu mortalitate ridicată¹⁴. Astfel, nu trebuie să uităm că deși e totdeauna tentant să punem un singur diagnostic și să inițiem tratamentul, la pacienții cu HIV adesea apar afectări multiple simultane, mai ales la cei cu nivel mai scăzut al CD4^{14,97}. Apariția infecțiilor multiple simultane poate întârzia și complica tratamentul corect. În plus, diagnosticul diferențial al infiltratelor pulmonare la pacienții HIV includ atât cauze infecțioase cât și neinfecțioase.

Abordul diagnostic inițial al infecției pulmonare la pacienții infectați HIV începe cu un istoric detaliat și examenul fizic. Cum diagnosticul diferențial e foarte larg, indiciile anamnestice pot fi utile în îngustarea posibilităților și selecția tratamentului empiric inițial.

Evaluarea clinică

Anamneza trebuie să includă informații despre: 1) profesia actuală și anterioară, hobby-uri și obiceiuri (risc de *R. equi* la crescătorii de cai și de *Cryptococcus neoformans* la crescătorii de porumbei și speologi); 2) rezidența sau călătoriile în regiuni cu prevalență crescută a TB sau fungilor endemici; 3) căutarea oricărei posibile expuneri la tuberculoză activă; 4) utilizarea drogurilor intravenoase; 5) neutropenia prelungită (risc crescut de infecții cu Gram-negativi sau *Aspergillus*); 6) istoric de infecții și tratamente antimicrobiene (risc de reactivare a unor vechi infecții când nivelul CD4 scade și risc crescut de organisme rezistente la antimicrobienele folosite anterior); 7) profilaxie împotriva infecțiilor oportuniste; 8) istoric sau utilizare prezentă a ART; 9) nivel recent determinat al CD4 (vezi mai jos). Acuzele și durata lor trebuie precizate.

Examenul fizic trebuie să caute semnele sugerând afectarea extrapulmonară sau diseminată care pot integra simptomele și semnele respiratorii. Pielea poate prezenta manifestări de infecții bacteriene, fungice sau virale asociate celor pulmonare. Examinarea fundului de ochi și a discului optic poate sugera prezența infecției virale (CMV), fungice sau micobacteriene (mai ales TB).

Nivelul CD4

Secvența complicațiilor pulmonare ce apar la persoanele infectate HIV urmează îndeaproape depleția limfocitelor CD4. Prin urmare, nivelul CD4 oferă informații despre afectarea pulmonară la care pacientul este susceptibil. Totuși, nivelul

CD4 măsurat în cursul fazei acute a infecțiilor nu trebuie folosit pentru a aprecia stadiul bolii HIV, deoarece s-au observat scăderi ale nivelului CD4 în timpul diverselor infecții¹⁴⁰.

Pneumonia bacteriană (mai ales cu *S. pneumoniae*) și tuberculoza pot apărea precoce în cursul infecției HIV, când nivelul CD4 este >500 celule/mm³, deși ambele apar mai frecvent pe măsură ce funcția imună se degradează.

PCP și alte boli cauzate de fungi (criptococoză și infecții cu fungi endemici, de obicei diseminate), micobacterioze netuberculoase diseminate cu afectare pulmonară, toxoplasmoza și infecțiile CMV apar în general când nivelul CD4 este <200 celule/mm³.

Investigații imagistice

Radiografia toracică standard este o bună investigație inițială pentru un pacient infectat HIV suspectat de o infecție pulmonară. Orice noi modificări, inclusiv infiltratele pulmonare, colecțiile pleurale și/sau adenopatiile intratoracice, trebuie urmărite pentru un diagnostic cert. Unele aspecte radiologice ca și momentul apariției și evolutivitatea lor pot fi de ajutor în diagnosticul inițial (tabel II, figura 1)¹⁴¹.

Tomografia computerizată toracică a devenit o parte importantă a evaluării diagnostice la infecția HIV suspectați de a avea infecții pulmonare și este mai sensibilă decât radiografiile standard în detectarea afectării interstițiale precoce, a adenopatiilor și nodulilor.

Teste diagnostice specifice

Trebuie menționat randamentul în general mare al analizei microbiologice a sputei spontane (>50%) la infecția HIV cu infiltrate pulmonare¹⁴. În caz de pneumonie bacteriană, randamentul culturii din spută variază între 35 și 60%^{14,142}. În plus, disponibilitatea sa și ușurința efectuării fac această metodă foarte utilă¹⁴². La acești pacienți e nevoie să se facă sistematic culturi din spută pentru micobacterii.

Sputa indusă nu este superioară unei spute bine expectorate pentru diagnosticul TB pulmonare, dar este utilă la pacienții suspectați de TB și incapabili de a produce spută^{143,144}. Dacă e pozitivă, sputa indusă este diagnostică pentru PCP. Valoarea inducerii sputei pentru diagnosticul altor infecții pulmonare nu este cunoscută.

Randamentul diagnostic al hemoculturilor este mare în pneumoniile bacteriene (mai ales pneumococice și cu *H. influenzae*) la infecția HIV. Și hemoculturile pentru *H. capsulatum* și micobacterii pot oferi diagnostice de certitudine; frecvența rezultatelor pozitive este invers proporțională cu nivelul CD4¹⁴⁵.

Testarea antigenelor și anticorpilor au de obicei valoare limitată în diagnosticul infecțiilor acute la gazda infectată HIV. Excepții notabile includ testele de detecție a antigenului polizaharidic *Histoplasma* și antigenul criptococic. Antigenul *Histoplasma* poate fi detectat în urină la 90% din pacienții cu infecții diseminate și la 75% din cei cu histoplasmoză pulmonară acută difuză¹⁴⁶. Sensibilitatea este maximă când se testează și urina și sângele. Antigenul seric criptococic este mai puțin probabil pozitiv în pneumonia criptococică localizată în comparație cu criptococoză diseminată. Testul are specificitate excelentă. Antigenele *Histoplasma* și criptococic pot fi utile și pentru evaluarea răspunsului la tratament.

Un alt test neinvaziv care probabil are un rol diagnostic important este detectarea antigenului pneumococic în urină. Nu există studii specifice pentru pacienții infectați HIV, dar

rezultatele obținute la populația generală sugerează posibila utilitate și la acest grup.

Absența diagnosticului de pneumonie atipică (în afară de *Legionella pneumophila*) în diverse studii sugerează că analiza serologică de rutină pentru identificarea acestor agenți etiologici nu e necesară în majoritatea cazurilor.

Datorită randamentului mare și al complicațiilor rare, bronhoscopia rămâne procedura de elecție pentru diagnosticul multor afectări pulmonare la infecția HIV. Într-un studiu, acest test a obținut diagnosticul etiologic la 56% din cazurile de infiltrate pulmonare¹⁴. Infecțiile cel mai des diagnosticate prin bronhoscopie includ infecții date de *P. jirovecii* și patogeni micobacterieni, fungici sau virali. Fibrobronhoscopia este rareori făcută la pacienții infectați HIV pentru diagnosticul pneumoniei bacteriene. În aceste cazuri, pentru a evita contaminarea externă din căile aeriene superioare, se recomandă utilizarea unui cateter cu dublu lumen sau un LBA protejat. Trebuie făcute culturi semi-cantitative ale speciiminelor colectate. Orice utilizare a antibioticelor înainte de procedura bronhoscopică îi scade marcat sensibilitatea.

Aspirarea transtoracică pe ac ghidată computer tomografic are un randament mare în diagnosticul nodulilor periferici și infiltratelor localizate; randamentul este mult mai mic la pacienții cu boală difuză.

Biopsia pulmonară chirurgicală prin toracotomie sau toracoscopie videoasistată rămâne procedura cu cea mai mare sensibilitate în diagnosticul bolii parenchimului pulmonar.

Algoritm de diagnostic

Un posibil algoritm de diagnostic pentru pacienții infectați HIV cu infiltrate pulmonare este arătat în figura 1. Totuși, sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili cel mai bun algoritm de diagnostic pentru acești pacienți, care trebuie să țină cont de diferențele epidemiologice geografice.

ART în managementul pacienților infectați HIV cu infecții pulmonare

Inițierea ART la pacienții ART-naivi cu o infecție pulmonară

Clinicienii care tratează pacienți infectați HIV adesea își pun problema când să inițieze ART la persoane ART-naive cu un diagnostic recent de infecție pulmonară. Inițierea precoce a ART se asociază cu riscul de IRIS, de interacțiuni medicamentoase și cu povara numărului mare de pastile, dar amânarea riscă avansarea imunosupresiei și mortalitate. Inițierea ART la pacienții cu TB a fost deja discutată în secțiunea de TB și alte micobacterioze. Un studiu clinic recent adresat momentului inițierii ART la pacienții cu infecții oportuniste (în afară de TB) a arătat că inițierea precoce (în primele 14 zile de la debutul tratamentului infecției oportuniste) reduce mortalitatea sau progresia SIDA cu 50% în comparație cu inițierea ART după încheierea tratamentului infecției oportuniste¹⁴⁷. Cea mai frecventă infecție oportunistă în acest studiu a fost PCP (63%), urmată de infecțiile bacteriene (12%). S-a tras concluzia că sunt necesare studii suplimentare pentru alte infecții¹⁴⁷. De fapt, un studiu mai recent ridică suspiciunea că administrarea foarte precoce a ART la pacienții cu meningită criptococică (în primele 72 de ore de la diagnostic) se poate asocia cu o mortalitate crescută¹⁴⁸. Pe baza acestor date, și concordant cu ghidurile actuale, se poate recomanda pentru majoritatea pacienților cu infecții oportuniste ca ART să fie inițiată în primele două săptămâni după

începerea tratamentului infecției^{50,149-151}. La pacienții cu criptococă pulmonară și meningită, se poate lua în considerare o scurtă amânare înainte de începerea ART¹⁵⁰. Trebuie avute în vedere posibilele interacțiuni medicamentoase dintre tratamentul infecțiilor oportuniste și ART.

Managementul pacienților cu infecții pulmonare ce primesc deja ART

Când infecția apare în primele 12 săptămâni de la startul ART, la multe cazuri se poate demasca IRIS; tratamentul infecției trebuie început și ART trebuie continuată⁵⁰. Când infecția apare după mai mult de 12 săptămâni după inițierea ART, chiar în cazul supresiei virologice complete, tratamentul pentru infecție trebuie început și ART trebuie continuată; dacă răspunsul CD4 este suboptimal, se pot considera modificări ale regimului ART⁵⁰. Când infecția apare pe fondul eșecului virologic, tratamentul infecției trebuie început iar regimul ART trebuie modificat pentru a obține un control virologic mai bun⁵⁰.

Terapia intensivă la pacienții infectați HIV cu infecții pulmonare

De la începutul epidemiei SIDA, insuficiența respiratorie a fost cea mai frecventă indicație de internare în serviciul de terapie intensivă (STI) la pacienții cu infecție HIV¹⁵². În anii timpurii ai pandemiei HIV, insuficiența respiratorie datorată PCP era de departe cea mai frecventă problemă care obliga internarea în STI, iar rezultatele erau totdeauna sumbre^{153,154}. De atunci, proporția internărilor în STI cauzate de insuficiență respiratorie a scăzut, dar aceasta rămâne cea mai obișnuită indicație de internare în STI în era HAART^{152,155}; pneumonia bacteriană și PCP sunt cauzele principale ale insuficienței respiratorii acute, dar proporția PCP a scăzut¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Supraviețuirea pacienților critici infectați HIV continuă să se îmbunătățească în epoca actuală și poate fi comparabilă cu supraviețuirea generală a pacienților non-HIV din STI^{155,158}. Prin urmare, clinicienii nu ar mai trebui să privească infecția HIV ca pe factorul principal în determinarea rezultatului la pacienții cu infecție HIV și insuficiență respiratorie^{159,160}.

Prognosticul pacienților infectați HIV cu infecții pulmonare

În ansamblu, studiile ce analizează factorii de prognostic ai infecțiilor pulmonare la infecția HIV sunt rare. Într-o serie pre-HAART de pacienți cu infecții pulmonare ce au necesitat internare în STI, PCP și ventilația mecanică s-au asociat cu cea mai ridicată mortalitate¹⁵³. Un studiu la pacienți cu infecție HIV și infiltrate pulmonare a arătat că lipsa unui diagnostic etiologic se asociază independent cu o mortalitate mai ridicată¹⁴. Acesta este un factor deosebit de îngrijorător, deoarece atrage atenția asupra necesității îmbunătățirii randamentului tehnicilor diagnostice și optimizării algoritmului de diagnostic.

Majoritatea cercetătorilor s-au concentrat asupra PCP, raportându-se o mortalitate de 10-30%^{14,15,68,161}. Mortalitatea s-a schimbat prea puțin în ultimii 20 de ani^{14,161}. Gradul de hipoxemie la prezentare se corelează puternic cu prognosticul PCP: rata de fatalitate este < 10% la pacienții cu boală ușoară și moderată, în timp ce la cei cu anomalii importante ale schimburilor gazoase este > 20%^{162,163}. Alți factori includ vârsta înaintată, prezența comorbidităților, malnutriția, utilizarea drogurilor injectabile, episoadele anterioare de PCP, nivelul crescut al LDH, neutrofilia importantă în LBA, nivelul scăzut

de hemoglobină și bilirubina crescută la internare, prezența citomegalovirusului în lichidul LBA și un nivel CD4 < 50 celule/ μl ^{14,68,161,164}. În era HAART s-a descris o supraviețuire mai bună în subgrupul pacienților cu PCP severă admiși în STI. Nu este clar dacă îmbunătățirea s-a datorat efectelor directe ale HAART sau îmbunătățirii generale a îngrijirii în STI (mai ales a strategiilor de protejare de ventilator)¹⁶¹.

Studii anterioare au indicat o mortalitate variabilă (5-30%) pentru pneumonia bacteriană asociată infecției HIV, deși majoritatea se află între 10 și 15%^{12,14,29}. Într-un studiu post-HAART, rata mortalității asociate a fost mai joasă decât se raportase anterior (3,4%), ceea ce se poate lega de o incidență mai mică a pneumoniilor date de enterobacteriacee și *P. aeruginosa* (asociate cu o mortalitate ridicată în studiile anterioare) și de un procent mai mare de pacienți cu nivel mai mare de CD4^{14,15}. Printre factorii predictorii ai unei mortalități ridicate au fost descriși: scorul Karnofsky ≤ 50 , neutropenia, un nivel al CD4 < 100 celule/ mm^3 , o presiune parțială a oxigenului < 70 mmHg, prezența șocului și progresia radiologică a bolii^{165,166}. În multe studii, rata mortalității asociate pneumoniei bacteriene nu este crescută la pacienții infectați HIV în comparație cu subiecții control^{12,167}. Totuși, aceste proporții de fatalitate sunt dificil de comparat deoarece în absența infecției HIV pneumonia apare la adulți semnificativ mai bătrâni decât cei cu infecție HIV, asociind și comorbidități diferite. Rezultatele diverselor studii nu se pun de altfel de acord în aceasta privință, iar două studii recente au demonstrat că pneumonia bacteriană crește riscul mortalității la infecția HIV *versus* pacienții neinfecțați HIV^{19,168}.

Declarație de susținere

În 2011, J.M. Miro a primit un grant de cercetare INT10/219 (programele I3SNS și PRICS) de la Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spania, și de la Dept de Salud de la Generalitat de Catalunya, Barcelona, Spania.

Declarații de interes

Nici una declarată.

Bibliografie

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Pneumocystis pneumonia* – Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30: 250–252.
- Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf Date last accessed: July 7, 2011.
- Grubb JR, Moorman AC, Baker RK, et al. The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20: 1095–1107.
- Torres RA, Barr M. Impact of combination therapy for HIV infection on inpatient census. *N Engl J Med* 1997; 33: 1531–1532.
- Sobrino-Vegas P, Garcia-San Miguel L, Caro-Murillo AM, et al. Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. *Curr HIV Res* 2009; 7: 224–230.
- Mugavero MJ. Improving engagement in HIV care: what can we do? *Top HIV Med* 2008; 16: 156–161.
- Afessa B, Greaves W, Gren W, et al. Autopsy findings in HIV-infected inner city patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 132–136.
- Maslah E, DeTeresa RM, Mallory ME, et al. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS* 2000; 14: 69–74.
- Murray JF, Garay SM, Hopewell PC, et al. NHLBI workshop summary. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: an update. Report of the second National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 504–509.
- Meduri GU, Stein DS. Pulmonary manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 98–113.
- Miller R. HIV-associated respiratory diseases. *Lancet* 1996; 348: 307–312.
- Feikin DR, Feldman C, Schuchat A, et al. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 445–455.
- Lazarous DG, O'Donnell AE. Pulmonary infections in the HIV-infected patient in the era of highly active antiretroviral therapy: an update. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9: 228–232.
- Benito N, Rano A, Moreno A, et al. Pulmonary infiltrates in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy in Spain. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27: 35–43.
- Benito N, Moreno A, Filella X, et al. Inflammatory responses in blood samples of human immunodeficiency virus infected patients with pulmonary infections. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 608–614.
- Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, et al. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 129–135.
- Osmond DH, Chin DP, Glassroth J, et al. Impact of bacterial pneumonia and *Pneumocystis carinii* pneumonia on human immunodeficiency virus disease progression. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 536–543.
- Morris AM, Huang L, Bacchetti P, et al. Permanent declines in pulmonary function following pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 612–616.
- Kohli R, Lo Y, Homel P, et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 90–98.
- Del Amo J, Perez-Hoyos S, Hernandez Aguado I, et al. Impact of tuberculosis on HIV disease progression in persons with well documented time of HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 184–190.
- Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, et al. Respiratory disease trends in the pulmonary complications of HIV infection study cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 72–80.
- Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2001; 120: 1888–1893.
- Murray F. Pulmonary complications of HIV-1 infection among adults living in Sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 826–835.
- Daley CL, Mugusi F, Chen LL, et al. Pulmonary complications of HIV infection in Dar es Salaam, Tanzania. Role of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 105–110.
- Van Oosterhout JJ, Laufer MK, Perez MA, et al. *Pneumocystis pneumonia* in HIV-positive adults, Malawi. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 325–328.
- Fisk DT, Meshnick S, Kazanjian PH. *Pneumocystis carinii pneumonia* in patients in the developing world who have acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 70–78.
- Serraino D, Puro V, Boumris E, et al. Epidemiological aspects of major opportunistic infections of the respiratory tract in persons with AIDS: Europe, 1993–2000. *AIDS* 2003; 17: 2109–2116.
- Rosen MJ. Pulmonary complications of HIV infection. *Respirology* 2008; 13: 181–190.
- Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333: 845–851.
- Davis JL, Fei M, Huang L. Respiratory infection complicating HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 184–190.
- Crothers K, Huang L, Goulet JL, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 388–395.
- Benito-Hernandez N, Moreno-Camacho A, Gatell-Artigas JM. Complicaciones infecciosas pulmonares en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad en España [Infectious complications in HIV-infected patients in the high by active antiretroviral therapy era in Spain]. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 548–555.
- Gordin FM, Roediger MP, Girard PM, et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 630–636.
- Miquez-Burbano MJ, Burbano X, Ashkin D, et al. Impact of tobacco use on the development of opportunistic respiratory infections in HIV seropositive patients on antiretroviral therapy. *Addict Biol* 2003; 8: 39–43.

35. Pett SL, Carey C, Lin E, et al. Predictors of bacterial pneumonia in evaluation of subcutaneous interleukin-2 in a randomized international trial (ESPRIT). *HIV Med* 2011; 12: 219–227.
36. De Gaetano Donati K, Bertagnolio S, Tumbarello M, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in HIV-infected subjects. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 357–360.
37. Sullivan JH, Moore RD, Keruly JC, et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 64–67.
38. De Gaetano Donati K, Tumbarello M, Tacconelli E, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of bacterial infections in HIV infected subjects. *J Chemother* 2003; 16: 60–65.
39. Saindou M, Chidiac K, Mialhes P, et al. Pneumococcal pneumonia in HIV-infected patients by antiretroviral therapy periods. *HIV Med* 2008; 9: 203–207.
40. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 2106–2111.
41. Watera C, Nakiyingi J, Miro G, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. *AIDS* 2004; 18: 1210–1213.
42. Gebo KA, Moore RD, Keruly JC, et al. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1996; 173: 857–862.
43. Guerrero M, Kruger S, Saitoh A, et al. Pneumonia in HIV-infected patients: a case-control survey of factors involved in risk and prevention. *AIDS* 1999; 13: 1971–1975.
44. Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2633–2638.
45. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, et al. Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Vaccine* 2004; 22: 2006–2012.
46. Penaranda M, Falco V, Payeras A, et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2007; 45: e82–e87.
47. Rodriguez-Barradas MC, Goulet J, Brown S, et al. Impact of pneumococcal vaccination on the incidence of pneumonia by HIV infection status among patients enrolled in the veterans aging cohort 5-site study. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1093–1100.
48. Grau I, Pallares R, Tubau F, et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1533–1540.
49. Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in people infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Recomm Rep* 1999; 48: 1–66.
50. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58: 1–207.
51. Klugman K, Madhi S, Huebner R, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349: 1341–1348.
52. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 812–822.
53. Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Haemophilus influenzae pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 461–465.
54. Afessa B, Green B. Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection: the Pulmonary Complications, ICU Support, and Prognostic Factors of Hospitalized Patients with HIV (PIP) Study. *Chest* 2000; 117: 1017–1022.
55. Levine SJ, White DA, Fels AO. The incidence and significance of Staphylococcus aureus in respiratory cultures from patients infected with the human immunodeficiency virus. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 89–93.
56. Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano Donati K, et al. Nosocomial bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus infected subjects: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2001; 17: 636–640.
57. Pedro-Botet ML, Sabria M, Sopena N, et al. Legionnaires diseases and HIV infection. *Chest* 2003; 124: 543–547.
58. Filice GA. Nocardiosis in persons with human immunodeficiency virus infection, transplant recipients, and large, geographically defined populations. *J Lab Clin Med* 2005; 145: 156–162.
59. Javaly K, Horowitz HW, Wormser GP. Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 128–138.
60. Choukri F, Menotti J, Sarfati C, et al. Quantification and spread of Pneumocystis jirovecii in the surrounding air of patients with Pneumocystis pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 259–265.
61. Bartlett MS, Lee C. Airborne spread of Pneumocystis carinii. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 266.
62. Morris A, Wei K, Afshar K, et al. Epidemiology and clinical significance of Pneumocystis colonization. *J Infect Dis* 2008; 197: 10–17.
63. Chien SM, Rawji M, Mintz S, et al. Changes in hospital admissions pattern in patients with human immunodeficiency virus infection in the era of Pneumocystis carinii prophylaxis. *Chest* 1992; 102: 1035–1039.
64. Huang L, Quartin A, Jones D, et al. Intensive care of patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2006; 355: 173–181.
65. Munoz A, Schager LK, Bacellar H, et al. Trends in the incidence and outcomes defining acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in the multicenter AIDS cohort study: 1985–1999. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 423–428.
66. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1933–1942.
67. Furrer H, Egger M, Opravil M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. *N Engl J Med* 1999; 340: 1301–1306.
68. Pulvirenti J, Herrera P, Venkataraman P, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients in the HAART era. *AIDS Patient Care STDs* 2003; 17: 261–265.
69. Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A, et al. Clinical predictors of Pneumocystis carinii pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 885–893.
70. Hidalgo A, Falco V, Mauleon S, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between Pneumocystis carinii pneumonia and non-Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol* 2003; 13: 1179–1184.
71. Gruden JF, Huang L, Turner J, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal or non-specific radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 967–975.
72. Butt AA, Michaels S, Kissinger P. The association of serum lactate dehydrogenase level with selected opportunistic infections and HIV progression. *Int J Infect Dis* 2002; 6: 178–181.
73. Skelly MJ, Holzman RS, Merali S. S-adenosylmethionine levels in the diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 467–471.
74. Sax PE, Komarow L, Finkelman MA, et al. Blood (1R3)-b-Dglucan as a diagnostic test for HIV-related Pneumocystis jirovecii pneumonia. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 197–202.
75. Cruciani M, Marcati P, Malena M, et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 982–989.
76. Turner D, Schwarz Y, Yust I. Induced sputum for diagnosing Pneumocystis carinii pneumonia in HIV patients: new data, new issues. *Eur Respir J* 2003; 21: 204–208.
77. Alvarez-Martinez MJ, Miro JM, Valls ME, et al. Sensitivity and specificity of nested and real-time PCR for the detection of Pneumocystis jirovecii in clinical specimens. *Diag Microb Infect Dis* 2006; 56: 153–160.
78. Roger PM, Vandenbos F, Pugliese P, et al. Persistence of Pneumocystis carinii after effective treatment of P. carinii pneumonia is not related to relapse or survival among patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 509–510.
79. Briel M, Bucher HC, Boscardi R, et al. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD006150.
80. Valerio A, Tronconi E, Mazza F, et al. Genotyping of Pneumocystis jirovecii pneumonia in Italian AIDS patients. Clinical outcome is influenced by dihy-

- dropteroate synthase and not by internal transcribed spacer genotype. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 521–528.
81. Alvarez-Martinez MJ, Moreno A, Miro JM, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in Spanish HIV-infected patients in the combined antiretroviral therapy era: prevalence of dihydropteroate synthase mutations and prognostic factors of mortality. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62: 34–43.
82. Alvarez-Martinez MJ, Miro JM, Valls ME, et al. Prevalence of dihydropteroate synthase genotypes before and after the introduction of combined antiretroviral therapy and their influence on the outcome of *Pneumocystis pneumonia* in HIV-1-infected patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68: 60–65.
83. Lopez Bernaldo de Quiros JC, Miro JM, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001; 344: 159–167.
84. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE), Mocroft A, Reiss P, et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/ μ L? *Clin Infect Dis* 2010; 51: 611–619.
85. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Narendran G. HIV-associated tuberculosis: clinical update. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1377–1386.
86. Treatment and care: unprecedented progress, remaining challenges. Chapter 5. http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/jc1510_2008_global_report_pp129_158_en.pdf Date last accessed: July 7, 2011.
87. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, et al. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis* 2005; 191: 150.
88. DeRiemer K, Kawamura LM, Hopewell PC, et al. Quantitative impact of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis dynamics. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 936–944.
89. Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effectively does HAART restore immune responses to Mycobacterium tuberculosis? Implications for tuberculosis control. *AIDS* 2005; 19: 1113–1124.
90. Girardi E, Sabin CA, d'Arminio Monforte A, et al. Incidence of tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1772.
91. Lawn SD, Badri M, Wood R. Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS* 2005; 19: 2109–2116.
92. Havlir DV, Getahun H, Sann I, et al. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *JAMA* 2008; 300: 423–430.
93. Lawn SD, Myer L, Edwards D, et al. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 2009; 23: 1717–1725.
94. Chaisson RE, Martinson NA. Tuberculosis in Africa – combating an HIV-driven crisis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1089–1092.
95. Prendergast A, Tudor-Williams G, Jeena P, et al. International perspectives, progress, and future challenges of paediatric HIV infection. *Lancet* 2007; 370: 68–80.
96. Markowitz N, Hansen N, Hopewell PC, et al. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. *Ann Intern Med* 1997; 126: 123–132.
97. Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, et al. Infections with Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium among HIV-patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 865–872.
98. Nahid P, Pai M, Hopewell PC. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 103–110.
99. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363: 1005–1015.
100. Khan FA, Minion J, Pai M, et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1288–1299.
101. Boule A, Van Cutsem G, Cohen K, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampin-based antitubercular therapy. *JAMA* 2008; 300: 530–539.
102. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010; 362: 697–706.
103. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1471–1481.
104. Abdool Karim SS, Naidoo K, Padayatchi N, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011; 365: 1492–1501.
105. Havlir D, Ive P, Kendall M, et al. Turning of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1482–1491.
106. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebocontrolled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24: 2381–2390.
107. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infections in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva, World Health Organization, 2010.
108. Centers of Diseases Control and Prevention. Tuberculosis. www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm. Date last accessed: July 7, 2011.
109. Shephan C, Wolf T, Goetsch U, et al. Comparing QuantiFERON tuberculosis gold, T-SPOT tuberculosis and tuberculin skin test in HIV-infected individuals from a low prevalence tuberculosis country. *AIDS* 2008; 22: 2471–2479.
110. Smith RM, Cattamanchi A, Metcalfe J, et al. Systematic review of sensitivity of interferon-gamma release assays for detection of M. tuberculosis infection in HIV-infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: A2264.
111. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization, 2010.
112. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 11–20.
113. Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, et al. Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus-infected persons in Arizona, 1994–1997: incidence, risk factors, and prevention. *J Infect Dis* 2000; 181: 1428–1434.
114. Benito N, Garcia Vazquez E, Blanco A, et al. Disseminated histoplasmosis in AIDS patients. A study of 2 cases and review of the Spanish literature. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1998; 7: 316–321.
115. Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1801–1812.
116. Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1485–1489.
117. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992–2000. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 789–794.
118. Meyohas MC, Roux P, Bollens D, et al. Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 628–633.
119. Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Launay O, et al. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. *PLoS Med* 2007; 4: e21.
120. Miller WT Jr, Sais CJ, Frank I, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with AIDS. Clinical and radiographic correlations. *Chest* 1994; 105: 37–44.
121. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, et al. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. *Chest* 1998; 114: 251–262.
122. Holding KJ, Dworkin MS, Wan PC, et al. Aspergillosis among people infected with human immunodeficiency virus: incidence and survival. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1253–1257.
123. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327–360.
124. Garbino J, Inoubli S, Mossdorf E, et al. Respiratory viruses in HIV-infected patients with suspected respiratory opportunistic infection. *AIDS* 2008; 22: 701–705.
125. Perello R, Moreno A, Camps M, et al. Implicacion de los virus respiratorios en la comunidad en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Human immunodeficiency virus-infected patients with community-acquired pneumonia: implication of respiratory viruses]. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2008; 26: 85–87.
126. Klein MB, Yang H, DelBalso L, et al. Viral pathogens including human metapneumovirus are the primary cause of febrile respiratory illness in HIV-

- infected adults receiving antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010; 201: 297–301.
127. Klein MB, Lu Y, Del Baso L, et al. Influenza virus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults despite vaccination. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 234–240.
128. Madhi SA, Ludewick H, Kuwanda L, et al. Seasonality, incidence, and repeat human metapneumovirus lower respiratory tract infections in an area with a high prevalence of human immunodeficiency virus type-1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 693–699.
129. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 493–504.
130. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1–68.
131. Riera M, Payeras A, Marcos MA, et al. Clinical presentation and prognosis of the 2009 H1N1 influenza A infection in HIV-1-infected patients: a Spanish multicenter study. *AIDS* 2010; 24: 2461–2467.
132. Martínez E, Marcos MA, Hoyo I, et al. Influenza A H1N1 in HIV-infected adults. *HIV Med* 2011; 12: 236–245.
133. Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 430–433.
134. Atashili J, Kalilani L, Adimora AA. Efficacy and clinical effectiveness of influenza vaccines in HIV-infected individuals: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 138.
135. Anema A, Mills E, Montaner J, et al. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2008; 9: 57–61.
136. Gadea I, Cuenca M, Benito N, et al. Bronchoalveolar lavage for the diagnosis of disseminated toxoplasmosis in AIDS patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22: 339–341.
137. Derouin F, Sarfati C, Beauvais B, et al. Prevalence of pulmonary toxoplasmosis in HIV-infected patients. *AIDS* 1990; 4: 1036.
138. Schleicher GK, Feldman C. Dual infection with *Streptococcus pneumoniae* and *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-seropositive patients with community acquired pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 1207–1208.
139. Narayanswami G, Salzman SH. Bronchoscopy in the human immunodeficiency virus-infected patient. *Sem Respir Infect* 2003; 18: 80–86.
140. Schleicher GK, Hopley MJ, Feldman C. CD4 T-lymphocyte subset counts in HIV-seropositive patients during the course of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 587–589.
141. Gallant JE, Ko AH. Cavitary pulmonary lesions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 671–682.
142. Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 362–367.
143. Anderson C, Inhaber N, Mengies D. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1570–1574.
144. Conde MB, Soares SL, Mello FC, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immunodeficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2238–2240.
145. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1292–1297.
146. Wheat J. Histoplasmosis. Experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 339–354.
147. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009; 4: e5575.
148. Mazadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1532–1538.
149. Panel de expertos de GESIDA, Plan Nacional sobre el Sida. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida [Treatment of opportunistic infections in adolescent and adult patients infected with the human immunodeficiency virus during the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS Study Group (GESIDA) and National AIDS Plan Expert Committee]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 356–379.
150. Department of Health and Human Services USA. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services, 2009; 1–161. www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Date last accessed: July 7, 2010.
151. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010; 304: 321–333.
152. Huang L, Quartin A, Jones D, et al. Intensive care of patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2006; 355: 173–181.
153. Torres A, El-Ebiary M, Marrades R, et al. Aetiology and prognosis factors of patients with AIDS presenting life-threatening acute respiratory failure. *Eur Respir J* 1995; 8: 1922–1928.
154. Corona A, Raimondi F. Caring for HIV-infected patients in the ICU in the highly active antiretroviral therapy era. *Curr HIV Res* 2009; 7: 569–579.
155. Powell K, Davis JL, Morris AM, et al. Survival for patients with HIV admitted to the ICU continues to improve in the current era of combination antiretroviral therapy. *Chest* 2009; 135: 11–17.
156. Alves C, Nicola's JM, Miro' JM, et al. Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients. *Eur Respir J* 2001; 17: 87–93.
157. Barbier F, Coquet I, Legriel S, et al. Etiologies and outcome of acute respiratory failure in HIV-infected patients. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1678–1686.
158. Dickson SJ, Batson S, Copas AJ, et al. Survival of HIV infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Thorax* 2007; 62: 964–968.
159. Olaechea PM, Alvarez-Lerma F, Sa'nchez M, et al. Evaluation of the status of patients with severe infection, criteria for intensive care unit admittance. Spanish Society for Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Spanish Society of Intensive and Critical Medicine and Coronary Units. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 342–352.
160. Masur H. Caring for AIDS patients in the ICU: expanding horizons. *Chest* 2009; 135: 1–2.
161. Walzer PD, Evans HE, Copas AJ. Early predictors of mortality from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: 1985–2006. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 625–633.
162. Safrin D, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized, trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. ACTG 108 Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 124: 792–802.
163. Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1990; 323: 1444–1450.
164. Fei MW, Kim EJ, Sant CA, et al. Predicting mortality from HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia at illness presentation: an observational cohort study. *Thorax* 2009; 64: 1070–1076.
165. Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano K, et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients. Analysis of risk factors and prognosis indicators. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1998; 16: 39–45.
166. Cordero E, Pachon J, Rivero A, et al. Community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients: validation of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2063–2068.
167. Christensen D, Feldman C, Rossi P, et al. HIV infection does not influence clinical outcomes in hospitalized patients with bacterial community-acquired pneumonia: results from the CAPO international cohort study. *Clin Infect Dis* 2005; 4: 554–556.
168. Feldman C, Klugman KP, Yu VL, et al. Bacteraemic pneumococcal pneumonia: impact of HIV on clinical presentation and outcome. *J Infect* 2007; 55: 125–135.