

# Polmoniti batteriche in corso di infezione da HIV

## *Bacterial pneumonia in HIV-infected patients*

Katleen de Gaetano Donati, Evelina Tacconelli, Mario Tumbarello, Silvia Bertagnolio, Fausta Ardito\*, Tommaso Pirroni°, Roberto Cauda  
Istituto di Clinica Malattie Infettive, Microbiologia\* e Radiologia°, Università Cattolica, Roma

### INTRODUZIONE

**S**in dalle prime descrizioni delle infezioni opportunistiche in soggetti con infezione da HIV, molti studi hanno sottolineato l'elevata incidenza di polmoniti batteriche in questi pazienti [1-4]. Infatti, nel 1993 i Centers for Diseases Control (CDC)[5] di Atlanta hanno inserito le polmoniti batteriche recidivanti tra le patologie indice di AIDS. Tuttavia, rimane ancora oggi da definire la reale incidenza delle polmoniti batteriche in questi soggetti. Infatti, molte persone sviluppano una polmonite batterica prima di venire a conoscenza della sieropositività per anticorpi anti-HIV; inoltre, tra i pazienti a conoscenza dell'infezione ve ne sono molti che assumono, come terapia o profilassi, trimethoprim-sulfametossazolo per pneumocistosi, rendendo così più difficile una diagnosi etiologica di alcuni tipi di batteri. In uno scenario caratterizzato da molteplici ma ancora insufficienti dati della letteratura, il nostro studio si propone di definire i fattori di rischio e gli indicatori prognostici delle polmoniti batteriche in soggetti con infezione da HIV. Inoltre è stato da noi elaborato un indice prognostico degli episodi di polmonite batterica al fine di poter effettuare una rapida valutazione della prognosi.

### MATERIALI E METODI

È stato effettuato uno studio retrospettivo di tipo caso-controllo della durata di 10 anni (1986-1996), considerando tutti i ricoveri di soggetti con infezione da HIV presso la Clinica di Malattie Infettive dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma. Sono stati identificati, attraverso gli esami microbiologici e radiografici e dallo studio delle cartelle cliniche, 350 episodi di

polmonite batterica in 285 pazienti. La diagnosi di polmonite batterica è stata posta se erano presenti caratteristiche cliniche compatibili e se la radiografia del torace mostrava lesioni del parenchima. L'etiologia batterica della polmonite veniva definita sulla base dei seguenti criteri:

- 1) isolamento batterico in due o più esami dell'espettorato, o del lavaggio broncoalveolare (BAL), o del sangue;
- 2) beneficio da parte del paziente della terapia antibiotica;
- 3) evidenza autoptica della polmonite batterica; sono stati esclusi dallo studio pazienti che presentavano isolamento dall'espettorato di *Micobacteri* spp., *P. carinii* e funghi.

È stata definita comunitaria una polmonite che si presentava in un paziente non ricoverato in ospedale nei trenta giorni precedenti. Per ciascun paziente sono stati analizzati dati di tipo epidemiologico, fattori di rischio per l'acquisizione della polmonite batterica (abuso di sostanze stupefacenti per via endovenosa, BPCO, pregresse infezioni polmonari, fumo di sigaretta, durata dell'ospedalizzazione, uso del sondino naso-gastrico, del catetere venoso centrale), dati ematologici, profilassi primaria o secondaria per la pneumocistosi, eventuale terapia anti-retrovirale e, nel caso, di che tipo. Per ciascun episodio inoltre, sono stati valutati sintomi di esordio, caratteristiche radiologiche polmonari, terapia instaurata, evoluzione. Sulla base di un'analisi preliminare dei nostri dati, sono state identificate 4 variabili, tutte associate ad una elevata mortalità:

- 1) il numero dei linfociti T CD4+ <100/mmc;
- 2) il numero dei polimorfonucleati <1000/mmc;
- 3) basso valore di indice di Karnofsky (<50);
- 4) bassa ossimetria arteriosa (<70 mmHg).

Tali variabili sono state distribuite in tre gruppi

assegnando a ciascun gruppo un grado di severità (lieve, moderato e grave) e una percentuale di mortalità (0-30%, 31-70%, >70%). Ogni caso è stato appaiato con due controlli ricoverati nello stesso periodo, nello stesso reparto del caso e senza segni di polmonite né di altra infezione batterica in atto. I dati ottenuti sono stati analizzati con metodiche di tipo statistico quali il t-test di Student a due code per comparare le differenze tra le medie per la normale distribuzione, il test del  $X^2$  o il test di Fisher per piccoli numeri, per calcolare le differenze tra gruppi di proporzioni. Alle variabili identificate con l'analisi univariata è stato poi applicato un modello di regressione logistica per correggere eventuali fattori di confondimento. La significatività statistica del rischio relativo (RR) è stata calcolata con l'intervallo di confidenza al 95% (95% IC).

## ■ RISULTATI

Nell'ambito del periodo studiato, abbiamo osservato 350 episodi di polmonite batterica in 285 soggetti con infezione da HIV. Di questi 231 hanno presentato un solo episodio di polmonite batterica, 54 più di un episodio: 45 pazienti 2 episodi, 7 pazienti 3 episodi, 2 pazienti 3 episodi e 2 pazienti 4 episodi. Il 75% degli episodi è avvenuto in soggetti di sesso maschile. L'età media è risultata di  $34.1 \pm 7.9$  anni. La maggior parte delle polmoniti era di origine comunitaria. La durata media dei ricoveri è stata di  $16.2 \pm 8.9$  giorni. Per quanto riguarda il rischio di acquisizione dell'infezione da HIV, il 79% dei casi era tossicodipendente, il 15% omosessuale o bisessuale, il 4% eterosessuale, il 2% altri fattori di rischio. Duecentoventotto episodi (65%) si sono verificati in pazienti allo stadio C dell'infezione da HIV, 84 (24%) in stadio B, 38 (11%) in stadio A. In 28 casi (8%) lo stato di sieropositività per anticorpi anti-HIV, non era conosciuto dal soggetto al momento della diagnosi di polmonite batterica. In 11 casi (5%) la diagnosi di AIDS è stata posta in pazienti con polmoniti batteriche recidivanti. La neutropenia è stata osservata nel 17% dei casi. Centodiciotto soggetti (34%) assumevano zidovudina al momento della polmonite batterica, 71 (20%) didanosina, 45 (13%) combinazioni di farmaci antiretrovirali con un inibitore delle proteasi.

In 185 casi (53%) sono stati identificati due o più fattori di rischio per lo sviluppo di polmoniti batteriche, mentre in 66 casi (19%) nessuno. Data la frequente differenza tra fattori di rischio di polmoniti batteriche di origine comunitaria e no-

socomiale, l'analisi univariata e multivariata è stata elaborata separatamente. Nell'ambito delle polmoniti di acquisizione comunitaria, sono stati identificati 5 fattori di rischio:

- 1) abuso di sostanze stupefacenti per via endovenosa ( $p < 0.01$ ),
- 2) fumo di sigarette ( $p < 0.01$ ),
- 3) basso numero di linfociti T CD4+ ( $p = 0.003$ ),
- 4) cirrosi ( $p = 0.04$ ),
- 5) precedenti episodi di polmoniti ( $p = 0.04$ ).

Applicando un modello di regressione logistica, solo l'abuso di sostanze stupefacenti per via endovenosa ( $p < 0.01$ ) e un basso numero di linfociti T CD4+ ( $p = 0.01$ ) sono risultate variabili indipendenti per lo sviluppo di polmoniti batteriche di origine comunitaria. Per quanto riguarda le polmoniti di acquisizione nosocomiale, sono stati identificati due fattori di rischio:

- 1) basso numero di linfociti T CD4+ ( $p = 0.002$ );
- 2) durata dell'ospedalizzazione ( $p = 0.01$ ).

Con l'analisi multivariata solo il basso numero di linfociti T CD4+ ( $p = 0.04$ ) è risultata variabile indipendente per lo sviluppo di polmoniti batteriche di origine nosocomiale. Nessuna relazione statisticamente significativa è stata evidenziata tra lo sviluppo di polmoniti batteriche e le seguenti variabili: patologie AIDS-relate, neutropenia, alcolismo, diabete mellito, insufficienza renale cronica, neoplasie, cardiopatia, uso di chemioterapia, di corticosteroidi, indice di Karnofsky, uso di SNG e di CVC.

In 206 episodi (59%) è stato isolato un microorganismo dall'espettorato, e in 24 episodi (7%) dal liquido di lavaggio broncoalveolare. In 54 episodi (15%) sono risultate positive le emocolture. Nel 30% dei casi batteri gram negativi sono risultati responsabili delle polmoniti, mentre nel 27% batteri gram positivi e flora mista nell'8%. Gli agenti etiologici più frequentemente isolati sono stati: *Streptococcus pneumoniae* (13%), *Pseudomonas aeruginosa* (9%), *Staphylococcus aureus* (8%). Nel 35% dei casi non è stato possibile isolare alcun microorganismo. I sintomi più frequentemente osservati all'esordio dell'episodio di polmonite sono stati: febbre (95%), tosse (86%), dispnea (44%), dolore toracico (13%). Le principali caratteristiche radiologiche osservate sono state: infiltrato alveolare monolaterale (63%), bilaterale (28%), infiltrato interstiziale diffuso (8%). Soffusione pleurica era presente in 53 casi (15%).

Tutti i pazienti sono stati trattati con terapia antibiotica stabilita dapprima sulla base dell'agente etiologico più verosimilmente coinvolto, e modificata successivamente, se necessario, sulla ba-

se dell'antibiogramma specifico. In 257 casi (73%) la risposta alla terapia antibiotica è stata favorevole. La durata media della terapia è stata di  $12 \pm 8.3$  giorni. Il tasso di mortalità grezza è risultato del 27% (93/350). Il tasso di mortalità è risultato più alto nei pazienti con almeno due fattori di rischio per lo sviluppo di polmoniti batteriche, rispetto a quelli con un solo fattore di rischio. Si è assistito, inoltre ad una più alta mortalità nei casi di polmonite sostenuti da *Pseudomonas aeruginosa*. Non è risultata statisticamente significativa la diversa origine degli episodi di polmonite (se comunitaria o nosocomiale).

Con l'applicazione dello score prognostico elaborato ai nostri dati, sono state identificate 4 variabili maggiormente associate ad una elevata mortalità:

- 1) neutropenia ( $p < 0.0001$ );
- 2) bassa ossimetria arteriosa ( $p < 0.0001$ );
- 3) basso numero di linfociti T CD4+ ( $p < 0.001$ );
- 4) basso indice di Karnofsky ( $p < 0.001$ ).

Secondo tale score, gli episodi di polmonite batterica da noi osservati sono stati: 211 (60%) di grado lieve, 63 (18%) di grado moderato, 76 (22%) di grado severo.

## ■ DISCUSSIONE

Le infezioni polmonari sono la principale causa di malattia e di mortalità in soggetti con infezione da HIV. Sebbene negli anni passati la polmonite da *Pneumocystis carinii* abbia ricevuto molta attenzione data la sua alta incidenza e la severità del quadro clinico, anche le polmoniti batteriche si verificano frequentemente in questo gruppo di pazienti [4]. Attualmente, l'importanza delle infezioni batteriche nel determinare quadri di patologie polmonari in soggetti con infezione da HIV, è stata ben riconosciuta; infatti, le polmoniti batteriche ricidivanti appaiono oggi tra le patologie indice di AIDS [5]. Questo studio conferma che le polmoniti batteriche sono un evento di frequente osservazione nei pazienti con infezione da HIV, e che la gran parte degli episodi sono di origine comunitaria.

Per quanto riguarda l'etiologia, il nostro studio indica la prevalenza di *Streptococcus pneumoniae* e di *Staphylococcus aureus* e l'importanza dei gram negativi, specialmente di *Pseudomonas aeruginosa*, negli episodi di tipo nosocomiale. L'elevato tasso di polmoniti da *Streptococcus pneumoniae* in soggetti con infezione da HIV è probabilmente da correlarsi ad una inadeguata risposta umorale alle infezioni da batteri incapsulati

piuttosto che da una maggiore esposizione a detto microorganismo. Interessante notare che *Staphylococcus aureus* è responsabile non solo di sepsi in pazienti con malattia da HIV, ma anche di infezioni polmonari [6-7], soprattutto di acquisizione comunitaria, a differenza che nel caso di soggetti immunocompetenti. Questo dato riflette, a parer nostro, l'elevato numero di tossicodipendenti tra i soggetti con infezione da HIV in Italia.

*Pseudomonas aeruginosa* è uno degli agenti gram negativi più frequentemente isolati in polmoniti batteriche nosocomiali. Questo studio indica che le polmoniti da *Pseudomonas aeruginosa*, sia nosocomiali che comunitarie, sono quasi esclusivamente documentate in soggetti tossicodipendenti ed in stadio avanzato di malattia; questa osservazione conferma indirettamente l'importante ruolo giocato dall'immunità cellulo-mediata nelle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*. Interessante notare che nel 35% dei casi non è stato possibile isolare alcun microorganismo, sebbene tali pazienti fossero guariti in seguito a terapia antibiotica, avessero caratteristiche cliniche e radiologiche compatibili con un episodio di polmonite o che la diagnosi di polmonite batterica venisse confermata dall'esame autoptico. L'utilizzo di diversi antibiotici per la terapia o la profilassi di altre infezioni HIV-correlate potrebbe ridurre la possibilità di identificare correttamente alcuni agenti etiologici di polmoniti batteriche.

Nel nostro studio, l'abuso di sostanze stupefacenti per via endovenosa e il basso numero di linfociti T CD4+ sono risultate, all'analisi multivariata, variabili indipendenti per lo sviluppo di polmoniti batteriche. Il rischio specifico dell'abuso di sostanze stupefacenti per via endovenosa è probabilmente il risultato di fattori endogeni ed esogeni: malnutrizione, scarsa igiene personale, esposizione frequente ad agenti batterici. Tale rischio aumenta in stadio avanzato di malattia, cioè in presenza di un basso numero di linfociti T CD4+.

Studi precedenti avevano indicato una mortalità per polmoniti batteriche HIV-correlate variabile dall'8 al 38%. Il nostro studio indica che la prognosi delle polmoniti batteriche in soggetti con infezione da HIV trattati con terapia antibiotica, risulta solitamente favorevole tranne che nei casi sostenuti da gram negativi, soprattutto *Pseudomonas aeruginosa*.

Nessuno studio precedente aveva elaborato uno score prognostico per meglio definire la prognosi di pazienti con polmoniti batteriche. Sul-

la base dei risultati ottenuti, riteniamo che lo score sia un utile strumento di rapida consultazione per definire in breve tempo il grado di severità dell'episodio di polmonite di fronte a cui ci si trova, per identificare i pazienti che neces-

sitano monitoraggio e per scegliere la corretta strategia terapeutica.

*Key words:* Bacterial pneumonia, HIV infection, bacterial infections

## RIASSUNTO

È stato effettuato uno studio caso-controllo per valutare i fattori di rischio e gli indicatori prognostici di 350 episodi di polmoniti batteriche in 285 pazienti con infezione da HIV. All'analisi univariata l'abuso di sostanze stupefacenti per via endovenosa ( $p < 0.001$  rispetto ai controlli), il fumo di sigaretta ( $p < 0.001$ ), la cirrosi ( $p < 0.04$ ) e precedenti episodi di polmoniti ( $p = 0.04$ ) sono risultati fattori di rischio per lo sviluppo di polmoniti batteriche di origine comunitaria, mentre la durata dell'ospedalizzazione ( $p = 0.01$ ) è risultato fattore di rischio per gli episodi di origine nosocomiale. Un basso numero di linfociti T CD4+ ( $< 100/\text{mmc}$ ) è risultato fattore di rischio per lo sviluppo di entrambi i tipi di polmoniti ( $p < 0.05$ ). Con l'applicazione di un modello di regressione logistica, l'abuso di sostanze stupefacenti per via endovenosa negli episodi di acquisizione co-

munitaria e un basso numero di linfociti T CD4+ sia negli episodi comunitari che in quelli nosocomiali, sono risultati variabili indipendenti allo sviluppo di polmoniti batteriche. Il tasso grezzo di mortalità è risultato di 27%. I principali indicatori prognostici all'analisi multivariata sono risultati: un basso numero di linfociti T CD4+ ( $p = 0.02$ ), la neutropenia ( $p = 0.04$ ), una bassa ossimetria arteriosa ( $p = 0.01$ ), e un basso valore dell'indice di Karnofsky ( $p = 0.04$ ). Secondo lo score prognostico da noi elaborato, 211 (60%) episodi di polmoniti erano di grado lieve, 63 (18%) di grado moderato, e 76 (22%) di grado severo. È importante quindi valutare le variabili che influenzano la prognosi di un episodio di polmonite batterica per poter effettuare una precoce diagnosi e applicare la più appropriata strategia terapeutica per ciascun caso.

## SUMMARY

*This case-control study assessed risk factors and prognostic indicators of 350 episodes of bacterial pneumonia in 285 HIV-infected patients. On univariate analysis, intravenous drug abuse ( $p < 0.001$ ), regular cigarette smoking ( $p < 0.001$ ), cirrhosis ( $p = 0.04$ ), and history of a previous episode of pneumonia ( $p = 0.04$ ), were risk factors for community-acquired episodes of bacterial pneumonia, whereas length of hospitalization ( $p = 0.01$ ) was a risk factor only for nosocomial bacterial pneumonia. The small amount of circulating T CD4+ cells, ( $< 100/\text{mmc}$ ) was a risk factor in both groups of pneumonia ( $p < 0.05$ ). Stepwise logistic regression analysis revealed that IVDA in community-acquired episodes and low levels of circulating T CD4+ cells, both in community-acquired*

*and hospital-acquired episodes, were independent risk factors for the development of bacterial pneumonia. The case-fatality rate observed in our study was 27%. On stepwise logistic regression analysis, T CD4+ cell counts  $> 100/\text{mmc}$  ( $p < 0.02$ ), neutropenia ( $p = 0.04$ ), PO<sub>2</sub> arterial level  $< 70$  mmHg ( $p = 0.01$ ), and Karnofsky score  $< 50$  ( $p = 0.04$ ) were independent indicators of mortality. According to a personally developed prognostic score, 211 episodes of pneumonia (60%) were classified as mild, 63 (18%) as moderate, and 76 (22%) as severe. Clinicians must carefully evaluate those variables that can influence the prognosis of bacterial pneumonia to make early identification of affected patients and to promptly establish the most appropriate therapeutic strategy in each case.*

## BIBLIOGRAFIA

[1] Witt D.J., Craven D.E., McCabe W.R. Bacterial infection in adult patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS related complex. *Am. J. Med.* 82, 900-906, 1987.

[2] Simberkoff M.S., Leaf H.L. Bacterial infections in patients with HIV infection. In *AIDS and other manifestations of HIV infection* (Wormeser EP, ed., 2nd ed.) 1992, pp 269-275. New York: Raven Press.

[3] Polsky B., Gold J.M.W., Whimby E., et al. Bacterial pneumonia in patients with acquired immunodeficiency

syndrome. *Ann. Intern. Med.* 104, 38-41, 1986.

[4] Caiaffa W.T., Graham N.M.H., Vlahov D. Bacterial pneumonia in adult populations with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am. J. Epidemiol.* 138, 909-922, 1993.

[5] Centers for Diseases Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescent and adults. *MMWR* 41 (RR 17), 1-19, 1992.

[6] Tumbarello M., Tacconelli E., Lucia M.B., Cauda R., Ortona L. Predictors of *Staphylococcus aureus* pneumonia associated with human immunodeficiency virus infection. *Respir. Med.* 90, 531-537, 1996.

[7] Tumbarello M., Tacconelli E., de Gaetano K., Ardito F., Pirroni T., Cauda R., Ortona L. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients. Analysis of risk factors and prognostic indicators. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 18, 39-45, 1998.