

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VII

Dicembre 2004

numero 11

IL PUNTO SU

Il Pneumocisti Carinii

M. Lazzerini

Clinica Pediatrica, IRCCS, Burlo Garofolo, Trieste

Indirizzo per corrispondenza: marzia_lazzerini@libero.it

Pneumocystis carinii

Key words: Pneumocystis carinii, Pneumocystis jiroveci, Opportunistic infections, Immunocompromised children, Prophylaxis, Trimethoprim-sulfamethoxazole

Abstract This review summarizes current evidence on Pneumocystis carinii (recently renamed *P. jiroveci*) infection in children, with particular reference to Cochrane and Clinical Evidence databases. Topics covered include epidemiology, risk groups, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment and prophylaxis in immunocompromised pediatric patients.

La rubrica riporta i risultati delle maggiori metanalisi, facendo riferimento in particolare alla banche dati della Cochrane, Clinica Evidence ed altri siti dedicati. Ma anche singoli studi clinici randomizzati possono essere oggetto di interesse e di citazione.

Le evidenze sono riportate in modo fedele rispetto ai risultati delle revisioni. Alcune volte sono di grande aiuto per la pratica clinica, altre volte, in assenza di informazioni, no.

Ma il medico, di fronte ad un quesito clinico, dovrebbe sempre tenere conto delle conoscenze disponibili che si ricavano dai livelli di evidenza prodotti in letteratura. Le variabili di esperienza, contesto, di scelta del paziente fanno, alla fine, l'atto medico.

PERCHÉ OCCUPARCENE?

Le ragioni fondamentali sono:

1. Alto rischio in pazienti con immunodepressione (T cell)
2. Contemporaneo aumento della prevalenza dell'immunodepressione
3. Alta mortalità dell'infezione, se non riconosciuta e trattata
4. Esistenza di misure di terapia e di profilassi efficaci

RISCHIO SPECIFICO IN ASSENZA DI PROFILASSI

Categoria	Rischio
Pazienti oncologici ^{1,2,3,4,6}	
Trapianto di midollo osseo ¹⁻⁵	>40%
Leucemia acuta linfoblastica ⁷	20-43%
Linfoma ⁸	20-30%
Rabdomiosarcoma, Neuroblastoma ⁹	25%
Tumori SNC ed altri in steroidi ¹⁰	Reports
Trapianti di altro genere	
Trapianto di cuore e/o cuore e polmone ^{11,12}	16-40%, fino 88%
Trapianto di fegato ¹³	30%
Trapianto di rene ¹³	4-10%
Trapianto di intestino?	
Immunodeficienze congenite ^{1,2,3,4}	
Immunodeficienza combinata grave	10%; nel 20% è sintomo esordio
Ipogammaglobulinemia ^{1,2,3,4}	Poco frequente
Malattie infiammatorie croniche	
Granulomatosi di Wegener ¹⁵	Frequente in pz trattati con ciclofosfamide + steroidi; riattiva la malattia; è proposta la profilassi
Altre malattie infiammatorie-vasculiti	LES > PAN > AIG > DM
MICI, Behcet ^{16,17}	0.3% in casistica 300, due casi fatali
In sostanza dipende dai farmaci utilizzati	

Steroidi ^{16,17,20,31}	Anche da soli sufficienti; Wegener-linfopenia; Ad alte dosi nella MICI; Il meno pericoloso (reports)
Ciclofosfamide alte dosi +/- steroidi ^{16,17,20,22}	
Ciclosporina alte dosi +/- steroidi/mtx ^{20,22}	
MTX	
Malnutrizione ^{18,19}	Descritte epidemie in istituzionalizzati
HIV ³⁶	
Bambini	40%
Adulti	70%

Necessità di ventilazione meccanica: 40-50%

Mortalità: 35-50%

UN CENNO DI STORIA

- Identificato nel 1902 da Carlo Chagas (a cui si deve l'identificazione della tripanosmiasi americana) e Antonio Carinii, i quali ritenevano inizialmente di trovarsi di fronte ad un nuovo tipo di tripanosomiasi. Evidente poco dopo il tropismo per il polmone, da cui il nome: Pneumocisti carinii (PC).
- Epidemie in Europa nel 1930 e 1940 in prematuri e malnutriti, soprattutto negli orfanotrofi.
- Nel 1960 la polmonite da PC (PCP) era frequente in soggetti con immunodeficienza secondaria a malignità.
- Solo in seguito all'alta incidenza in soggetti con trapianto d'organo si definì la natura opportunistica dell'infezione.
- Nel 1982, in seguito ad un cluster di casi in adulti maschi a San Francisco la ricerca di un'immunodepressione sottostante ha portato alla identificazione dell'AIDS. ²³

FUNGO O PROTOZOO?

- Inizialmente classificato come appartenente al regno dei protozoi, in base alla piccola forma trofica (1-4 μ m), la maggiore

forma cistica (8 μ m), ed allo sviluppo di otto progenie all'interno della forma cistica, liberate come forme trofiche alla rottura della cisti.

- È stato solo nel 1988 che in base all'analisi delle prime sequenze di mRNA si è stabilito un legame filogenetico col regno dei miceti, e da allora tutte le successive informazioni sul genoma del PC contribuiscono ad attribuirne la classificazione nel regno degli ascomiceti.

- Tuttavia in base alla morfologia e soprattutto in base alla non sensibilità ai farmaci antifungini per alcuni autori la classificazione più corretta è ancora nel regno dei protozoi.

ESISTONO DIVERSE SPECIE O GENOTIPI?

- I pneumocisti sono una famiglia di funghi specie-specifici. Non esiste quindi la possibilità di infezione da contatto con animali.
- Ci sono oltre 30 genotipi di PC che infettano l'uomo, alcuni associati a forme gravi di polmonite, altri a quadri più moderati. ²³

MA SI CHIAMA ANCORA PNEUMOCISTI CARINII?

- Recentemente la specie che infetta l'uomo è stata ridenominata *P. jiroveci*. ²⁴

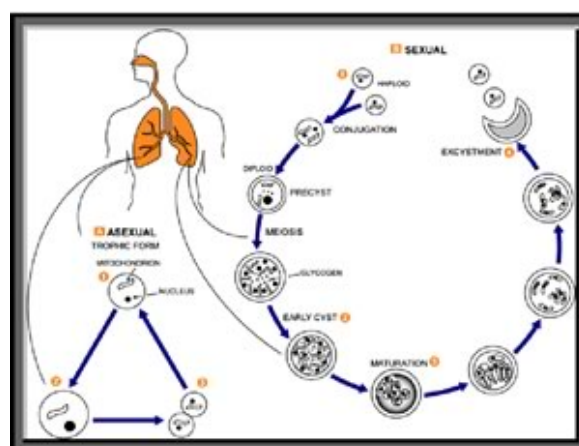


Figura 1. Ciclo vitale del *Pneumocystis carinii*.

PATOGENESI: TORNIAMO ALLA POPOLAZIONE A RISCHIO

- Studi di sieroprevalenza indicano l'avvenuto contatto nel 75% dei bambini entro i 4 anni di età.
- Nell'individuo sano l'infezione è generalmente asintomatica.²⁵
- La maggior parte dei soggetti che sviluppa la malattia da PC ha anomalie di funzione o di numero dei linfociti T.
- Nei soggetti HIV+ la polmonite da PC è una malattia che definisce lo stato di AIDS conclamato, ed avviene in genere quando la conta dei linfociti CD4 scende al di sotto dei 200 cell/mm³. È un indicatore forte di inadeguato accesso alle cure (HAART) o di scarsa compliance. La PCP è inoltre la più comune infezione opportunista in lattanti e bambini piccoli con infezione da HIV acquisita in epoca perinatale. L'esordio è più spesso tra i 3-6 mesi.
- La conta dei linfociti CD4 definisce la classe di rischio anche nei soggetti non HIV+.
- Soggetti con deficit dei linfociti B sono invece a rischio molto ridotto.
- Gli steroidi sono un fattore di rischio indipendente dalla natura e dall'intensità dell'immunodepressione primaria.

CHE SIGNIFICA ALLORA L'ISOLAMENTO DEL PC DALL'ASPIRATO NASO-FARINGEO DI UN LATTANTE?

- Lattanti sani frequentemente presentano il PC nell'aspirato naso-faringeo.
- Tuttavia di fronte a segni clinici e/o ad altri elementi di dubbio (emocromo, Ig, anamnesi sospetta) pensare ed eventualmente indagare un immunodeficienza.

È DIFFUSO IN TUTTO IL MONDO?

- Sì.

COME SI ACQUISISCE L'INFEZIONE: REINFEZIONE O RIATTIVAZIONE?

Per lungo tempo si è ritenuto che il PC rimanesse quiescente a livello polmonare, causando malattia in corso di immunodepressione.

Tuttavia diverse osservazioni sono contrarie a questa ipotesi:

- PC assente su broncolavaggio o tessuto polmonare individui sani.²³
- PC assente nel 75% dei soggetti HIV+ con CD4 <200/mm³²³
- Diversi genotipi identificati in pazienti di diverse zone geografiche, in relazione alla sede di espressione clinica e di residenza e non al luogo di nascita²⁶
- In alcuni studi dimostrata latenza limitata: massimo 1 anno

A favore invece della possibilità di un'infezione ex novo^{27,28,30,32}

- Nello stesso pz in diversi episodi identificati genotipi diversi di PC
- Descritte epidemie²³
- Identificato lo stesso genotipo in soggetti a contatto stretto (familiari e sanitari)^{27,28,29,30,32}

Conclusioni: È quindi più verosimile pensare che in seguito all'infezione il PC nell'individuo immunocompetente venga completamente eliminato, senza rimanere latente. Un'infezione de-novo in un individuo immunocompromesso può invece causare malattia.

QUALI SONO L'HABITAT NATURALE E LE VIE DI TRASMISSIONE DELL'INFEZIONE?

Quanto è importante la trasmissione interpersonale rispetto alle fonti ambientali?

- L'habitat naturale e le vie di trasmissione non sono completamente noti.
- Il PC è stato isolato nelle stanze di soggetti malati, negli impianti di areazione di ospedali, nei vasi portafrutta.³⁰
- La trasmissione per via aerea è stata dimostrata negli animali, ed è di gran lunga la più probabile nell'uomo.^{28,29}
- La trasmissione interpersonale è dimostrata (familiari e personale sanitario a contatto con un malato).^{27,28,29,30,31,32}

Conclusioni: Considerate le somiglianze con il regno dei funghi l'ipotesi maggiore è che il PC sia un equivalente di un fungo dimorfico, ubiquitario nell'ambiente, e trasmesso con le spore per via aerea. Resta da definire la resistenza nell'ambiente esterno, la rilevanza della trasmissione interpersonale rispetto alle fonti ambientali.

QUALI SONO LE PRECAUZIONI DA PRENDERE IN OSPEDALE?

Il personale sanitario può fungere da portatore sano e trasmettere l'infezione? Il paziente va isolato?

- Sono raccomandate le precauzioni standard. È ragionevolmente prudente evitare contatti stretti tra soggetti con PCP e soggetti immunodepressi, anche se in base a quanto detto le precauzioni sui contatti interpersonali non eliminano un possibile rischio ambientale.

QUAL È IL PERIODO D'INCUBAZIONE?

Il periodo d'incubazione non è noto, ma studi in modelli animali suggeriscono che possono trascorrere da 4-8 settimane dall'infezione prima della comparsa di segni clinici.

QUALI SONO LE CARATTERISTICHE STRUTTURALI PRINCIPALI E LA PATOGENESI?

Glicoproteina A, o major surface glucoprotein (MSG):

- È la maggiore proteina di superficie, pesantemente glicosilata con carboidrati contenenti mannosio.
- Media adesività PC alle cellule dell'ospite
- Conferisce specificità antigenica ed immunologia

Glucano:

- È il maggiore componente della parete cellulare
- È in buona parte responsabile dell'intensa risposta infiammatoria
- È un polimero costituito da molecole di glucosio legate tramite reazione enzimatica specifica, inesistente nell'organismo umano – potrebbe essere bersaglio di terapia specifica (inibitori della β 1-3 glucano-sintetasi efficaci in modelli animali).

Deidrofolato riduttasi:

- È il bersaglio d'azione del trimetoprim

Dal completo sequenziamento del genoma del PC si spera di identificare ulteriori bersagli terapeutici.²³

LA RISPOSTA IMMUNITARIA

La risposta immunitaria nell'infezione da PC è essenzialmente di tipo cellulare.

CELLULE RESPONSABILI DELLA DIFESA

Linfociti:

- In particolare l'attività dei CD4 (T helper) è centrale.
- In soggetti con HIV il rischio di malattia dipende dai valori di CD4, in particolare aumenta per CD4 <200/mm³. In questi soggetti si ha anche il maggior rischio d'insuccesso della terapia antibiotica, come se un certo grado di cellularità fosse necessaria per eliminare l'infezione.
- In topi con immunodeficienza combinata severa (SCID) e deficit di linfociti T e B l'infezione da PC si manifesta entro le prime 3 settimane di vita, anche in presenza di macrofagi e neutrofili funzionanti.
- Quando il sistema immunitario dei topi è ricostituito con cellule CD4 i topi riacquistano la capacità di risolvere l'infezione spontaneamente.

Macrofagi:

- In situazioni di alterata funzionalità dei macrofagi, come l'AIDS od alcune malattie maligne, la clearance del PC è diminuita.
- In modelli animali macrofagi-depleti la risoluzione dell'infezione è alterata.²³

La neutropenia ed i deficit anticorpali non si associano ad un rischio particolarmente elevato di malattia da PC.

QUALI SONO I MECCANISMI DI DANNO POLMONARE?

Una volta inalato il PC aderisce ai pneumociti di tipo 1, non è tuttavia in grado di produrre un danno diretto ai tessuti. Il danno è piuttosto collegato all'intensità dell'infiammazione.

Linfociti e macrofagi:

- Sia nei modelli animali (topi SCID) che in vivo nei pz con HIV si è osservata una minore gravità clinica della malattia in rapporto a bassi valori di CD4.
- Nei topi ricostituiti con cellule CD4 si assiste ad un peggioramento clinico con alterazione della diffusione dei gas.
- Anche nei pz post-TMO l'espressione clinica dell'infezione correla con la ripresa della cellularità T (engraftment).

Neutrofili:

- Mentre nei pz con neutropenia il rischio di PCP non è particolarmente elevato, la polmonite severa da PC si caratterizza per un intenso infiltrato neutrofilo, associato a danno alveolare ed alterata diffusione dei gas.

Mediatori della flogosi:

- Le citochine fondamentali della flogosi sono il TNF- α , IL-1 ed IL-2, IFN- γ .
- In particolare nel topo la somministrazione di IFN- γ per aerosol ha diminuito l'intensità dell'infezione, indipendentemente dai livelli di CD4.

QUADRI ISTOPATOLOGICI

Sono descritti due quadri istopatologici:

- a) Polmonite interstiziale con ispessimento dei setti alveolari ed esteso infiltrato a prevalenza di plasma cellule. Tipica del lattante debilitato tra 3-6 mesi.
- b) Alveolite diffusa desquamativa. All'interno degli alveoli è presente abbondante essudato ricco di PC e macrofagi. Tipica del bambino più grande ed adulto immunodepresso.

Nel soggetto senza AIDS la flogosi è maggiore, c'è maggiore presenza di neutrofili e ciò correla con un esordio più acuto ed una prognosi peggiore.³²

QUAL È LA PRESENTAZIONE CLINICA?

- Nel soggetto con grave compromissione dell'immunità cellulare ed in particolare nel soggetto HIV+ l'esordio è in genere sub-acuto, con iniziale tachipnea senza febbre e tosse non produttiva per giorni od anche settimane, associati alla sensazione di non poter prendere un respiro profondo. In questi pazienti in questa fase si enfatizza l'ossimetria (arteriosa) dopo esercizio fisico, che viene considerata sensibile e specifica per la diagnosi di PCP (l'assenza di desaturazione esclude virtualmente la diagnosi). La progressione è lenta in insufficienza respiratoria.

- Maggiormente è conservata l'integrità del sistema immunitario più l'esordio è acuto, con tachipnea e dispnea improvvisa, tosse, rientramenti, cianosi.
- L'auscultazione del torace è generalmente negativa, raramente sono auscultabili rantoli fini inspiratori.

C'È UN ASPETTO CARATTERISTICO DELL'RX TORACE?

Inizialmente l'RX può essere normale. In seguito possono comparire infiltrati interstiziali peri-ilari, con progressione

verso la periferia. Il quadro può progredire con consolidamento degli spazi aerei (alveolari) bilaterali, mimando un edema polmonare, ma con risparmio degli spazi costo-frenici e degli apici.

Un 20% dei soggetti presentano quadri atipici, che includono formazioni di pneumatoceli, infiltrati monolaterali e/o lobari, noduli, linfadenopatia mediastinica e versamenti pleurici.

In seguito al trattamento l'RX può rimanere inalterato per 7-10 gg. In alcuni casi anche dopo completa guarigione ed in assenza di sintomi persistono anomalie radiologiche. In altri casi residuano fibrosi e/o bronchiectasie post-infettive.



Figura 2. Rx torace di un paziente con PCP: infiltrati misti interstiziali ed alveolari, più evidenti all'emittoce di destra.

COME FARE LA DIAGNOSI?

La diagnosi definitiva richiede l'isolamento del PC.

DIAGNOSI DIRETTA:

- Induzione sputo: sensibilità variabile 50-90% (in una metanalisi sensibilità 55%). Non consigliato nel paziente compromesso (aumenta le secrezioni).
- BAL: sensibilità 90%

Esistono diversi tipi di colorazioni:

- a) Colorazione di Grocott e blu di toluidina per le forme cistiche
- b) Giemsa o altre colorazioni policromatiche per le forme trofiche
- c) IFA per entrambe le forme (cisti e trofozoiti).^{23,34}

PCR su aspirato orofaringeo: sensibilità 89%, specificità 94%

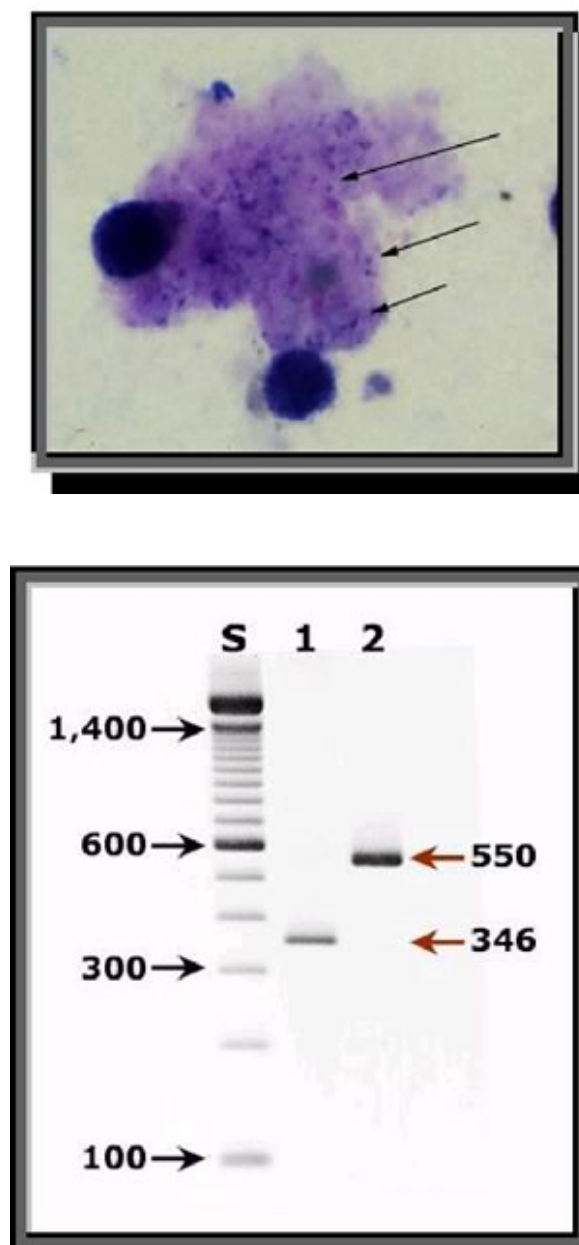


Figura 3. A sinistra: colorazione con Giemsa – la colorazione con Giemsa è un metodo rapido per mettere in evidenza le forme trofiche (trofozoiti) del PC, che spesso, come in questo caso, appaiono all'interno di un accumulo di essudato schiumoso. I trofozoiti sono piccoli ($1-5 \mu\text{m}$), e solamente i loro nuclei, colorati in violetto, sono visibili (freccie). A destra: PCR – elettroforesi su gel di agarosio dell'amplificazione tramite PCR dei prodotti del DNA del PC estratti da materiale biologico (in questo caso broncolavaggio).

QUALE È LA PROGNOSI DELLA POLMONITE DA PC?

Senza terapia la PCP ha una mortalità del 100%.

In terapia la mortalità è del 10-30% se il trattamento è iniziato precocemente.

Anche le (rare, $<3\%$) localizzazioni secondarie (retina, milza, fegato, linfonodi, midollo osseo) rispondono alla terapia.

FATTORI PROGNOSTICI

I fattori prognostici negativi identificati in letteratura per il pz non HIV sono:

- Tachipnea, tachicardia, aumento della PCR e del LDH, necessità ventilazione meccanica

- Altra infezione polmonare concomitante, trapianto renale, storia terapia con farmaco citotossico o ciclofosfamide

I fattori prognostici negativi identificati per i pz HIV sono:

- Secondo episodio di PCP, storia di sintomi respiratori >4 settimane, tachipnea, desaturazione

- Marcate anomalie radiologiche, leucocitosi >10.800/mmc, ipo-albuminemia <3.5 gr/dl, LDH >300

QUALE LA TERAPIA E QUANTO A LUNGO?

Farmaco	Dose	Efficacia	Commento
TMP-SMZ	15-20 TMP, 75-100 mg SMZ in 4 dosi, ev o per os se malattia lieve, per 3 settimane in HIV+, 2 settimane almeno negli altri casi	95%	Reazioni avverse: rash e neutropenia, anemia, nefropatia, nausea, vomito, diarrea; maggiori nei pz HIV (15%) rispetto agli altri; se le reazioni sono lievi si consiglia di continuare
Se intolleranza/non risposta (dopo 5-7 gg) alternative:			
Pentamidina	4 mg/kg/24h dose singola ev od aerosol	Uguale efficacia al TMP-SMZ	Collaterali frequenti: pancreatite, danno epatico e renale, ipoglicemia, iperglicemia, ipotensione, febbre, trombocitopenia, neutropenia, rash
Atovaquone	30 mg/kg/24h in 2 dosi in <2 aa, 45 mg/kg/24h in 2 dosi in >2 aa	Uguale efficacia al TMP-SMZ	Pochi effetti collaterali; ma non sperimentato nel bambino; sperimentato anche nel trapianto di fegato
Altre possibilità:			
Combinazioni TMP + dapsone, Clindamicina + primachina; Trimetoprim + a. folico			Poca esperienza

C'È INDICAZIONE AGLI STEROIDI IN FASE ACUTA DI MALATTIA?

Alcuni studi negli adulti suggeriscono che l'utilizzo degli steroidi ad alte dosi aumenta la sopravvivenza nelle forme moderate e gravi di PCP. La dose suggerita per i bambini è di 2 mg/kg/24h di prednisone per 7-10 gg, poi scalare nei successivi 10-14 gg.³⁵

QUALI SONO LE COMPLICAZIONI DELLA POLMONITE DA PC?

La maggior parte delle complicazioni sono secondarie alla terapia.

CHI DEVE FARE LA PROFILASSI E COME?

Indicazioni alla profilassi

TMO allogeneico: Red Book 2003, CDC 2001^{39,41}

- Dal momento del trapianto per 6 mesi (livello di evidenza AII)
- Nei pz con GVHD cronica nei b. che ricevono terapia immunosoppressiva (steroidi, ciclosporina) per altre indicazioni il trattamento può essere esteso oltre i 6 mesi fino alla risoluzione del problema sottostante (evidenza BII)
- In alcuni centri la terapia è iniziata 1-2 settimane prima del trapianto (non evidenze pubblicate, indicazione in base al giudizio di alcuni esperti)

TMO autologo:

Nei pz che hanno ricevuto fludarabina o 2-CDA, nei pz con sottostante linfoma o leucemia o che hanno ricevuto pesanti regimi di condizionamento (BIII)

Leucemia acuta – Linee guida LLA 2000 ed LMA 2002:

- Per tutto il corso della chemioterapia

Linfomi – LNH 97 ed LH 2004:

- Per tutto il corso della chemioterapia

Neuroblastoma:

- Dall'inizio della chemioterapia fino a 3 mesi dopo la sospensione

Trapianti di organi solidi:

- Generalmente indicati per cuore, polmone e fegato un periodo di profilassi di 12 mesi

SCID – Red Book 2003:

- Fino a quando sussiste l'immunodeficienza (tentativo TMO)

Malattie infiammatorie croniche:

- Non esiste alcuna indicazione condivisa, eccetto nella vasculite di Wegener (un RCT su 89 pz con follow up a 2 anni dimostra nel gruppo trattato un minor numero di ricadute, infezioni polmonari ed extrapolmonari)

HIV: Red Book, CDC 2002, OMS

^{36,41}

- Bambini nati da mamma HIV+, dalle 4-6 settimane ai 12 mesi
 - Bambini fino ai 2 anni se CD4 ad 1 anno <750/mmc o <15%
 - Bambini <5 anni se CD4 <500/mmc o <15%
 - Bambini >5 anni se CD4 <200/mmc o <15%
- Considerare inoltre la profilassi nei seguenti casi:
- Bambini con rapida diminuzione della conta CD4
 - Bambini con HIV sintomatico
 - Adolescenti con febbre inspiegata per >2 settimane o candidosi orofaringea

Inoltre:

- I bambini con un primo episodio di PC devono essere sottoposti a profilassi per tutta la vita (indicazione esperti, non validata da studi).

Farmaco	Dose	Note
TMP-SMZ	TMP 5 mg/kg/24h, SMZ 25 mg/kg/24h come dose singola giornaliera; 3 volte alla settimana in giorni consecutivi (es. lun, mart, merc); in alternativa: tutti i giorni della settimana; a giorni alterni; due giorni alla settimana	Problemi: tolleranza (collaterali 20-40%); resistenze
Alternative:		
Dapsone	2 mg/kg/24 (max 100 mg) in 1 dose os, oppure 4 mg/kg 1 volta/settimana (max 200 mg); NO 3 volte/settimana	Pochi collaterali
Atovaquone	30 mg/kg/24h in 1 dose per i b. <3 m e >24 m; 45 mg/kg/24h per i bambini 4-23 m	Sperimentato anche nel trapianto di fegato
Pentamidina aerosol	300 mg in 1 somministrazione al mese	Problemi: costo
Dapsone + Pentamidina + Acido folico		

ACIDO FOLICO INSIEME AL BACTRIM?

- L'acido folico è spesso somministrato in associazione al TMP-SMZ, anche se non esistono studi che ne supportino l'uso.^{23,40}

IL PROBLEMA DELLE RESISTENZE

- Attualmente i dati sulle resistenze del PC al TMP-SMZ indicano...^{23,37,38}

- In particolare esistono diversi report di mutazione del gene della di-idro-pterato sintetasi (bersaglio del TMP e del dapsone).

- Tuttavia, anche in presenza della mutazione la maggior parte dei pz dimostra una risposta clinica al TMP.

TMP-SMZ E METHOTREXATE: UNA CONTROINDICAZIONE FORMALE?

- L'indicazione a non associare il TMP-SMZ al methotrexate per il rischio aggiuntivo di mielosoppressione è attualmente rivalutato in base alle più recenti evidenze che indicherebbero una ragionevole sicurezza nella pratica, sempre in associazione alla supplementazione con acido folico ed al monitoraggio dell'emocromo.

Bibliografia

- Arend SM, Kroon FP, van't Wout JW. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without AIDS, 1980 through 1993. An analysis of 78 cases. Arch Intern Med. 1995 Dec 11-25;155(22):2436-41.
- Santamauro JT, White DA. Respiratory infections in HIV-negative immunocompromised patients. Curr Opin Pulm Med. 1996 May;2(3):253-8.
- Walzer PD. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis. 1997 Aug;25(2):219-20.

- Chusid MJ, Heyrman KA. An outbreak of Pneumocystis carinii pneumonia at a pediatric hospital. Pediatrics. 1978 Dec;62(6):1031-5.
- Sepkowitz KA. Pneumocystis carinii pneumonia among patients with neoplastic disease. Semin Respir Infect. 1992 Jun;7(2):114-21.
- Semin Respir Infect. 1992 Jun;7(2):114-21.
- Sepkowitz KA. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without AIDS. Clin Infect Dis. 1993 Nov;17 Suppl 2:S416-22.
- Hughes WT, Feldman S, Aur RJ et al. Intensity of immunosuppressive therapy and the incidence of Pneumocystis carinii pneumonitis. Cancer. 1975 Dec;36(6):2004-9.
- Mathew BS, Grossman SA. Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis in HIV negative patients with primary CNS lymphoma. Cancer Treat Rev. 2003 Apr;29(2):105-19.
- Sepkowitz KA. Pneumocystis carinii pneumonia among patients with neoplastic disease. Semin Respir Infect. 1992 Jun;7(2):114-21.
- Kulke MH, Vance EA. Pneumocystis carinii pneumonia in patients receiving chemotherapy for breast cancer.
- Munoz P, Munoz RM, Palomo J et al. Pneumocystis carinii infection in heart transplant recipients. Efficacy of a weekend prophylaxis schedule. Medicine (Baltimore). 1997 Nov;76(6):415-22.
- Kramer MR, Stoeckl C, Lewiston NJ et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for Pneumocystis carinii infections in heart-lung and lung transplantation – how effective and for how long? Transplantation. 1992 Mar;53(3):586-9.
- Torre-Cisneros J, de la Mata M, Lopez-Cillero P et al. Effectiveness of daily low-dose cotrimoxazole prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in liver transplantation – an open clinical trial. Transplantation. 1996 Nov 27;62(10):1519-21.
- Leone V, Tommasini A, Ventura et al. Elective bone marrow transplantation in a child with X-linked hyper-IgM syndrome presenting with acute respiratory distress syndrome.

- Bone Marrow Transplant. 2002 Jul;30(1):49-52.
- Chung JB, Armstrong K, Schwartz JS et al. Cost-effectiveness of prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegner's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum*. 2000 Aug;43(8):1841-8.
 - Quan VA, Saunders BP, Hicks BH, Sladen GE. Cyclosporin treatment for ulcerative colitis complicated by fatal *Pneumocystis carinii* pneumonia. *BMJ*. 1997 Feb 1;314(7077):363-4.
 - Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc*. 1996 Jan;71(1):5-13.
 - Hughes WT, Price RA, Sisko F et al. Protein-calorie malnutrition. A host determinant for *Pneumocystis carinii* infection. *Am J Dis Child*. 1974 Jul;128(1):44-52.
 - Dutz W, Jennings-Khodadad E, Post C, Kohout E, Nazarian I, Esmaili H. Marasmus and *Pneumocystis carinii* pneumonia in institutionalised infants. Observations during an endemic. *Z Kinderheilkd*. 1974;117(4):241-5.
 - Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc*. 1996 Jan;71(1):5-13.
 - Roblot F, Godet C, Le Moal G et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002 Jul;21(7):523-31.
 - Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis* Pneumonia. *NEJM* 2004;350(24):2487-2498.
 - Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 2002;8:891-6.
 - Maskell NA, Waine DJ, Lindley A et al. Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jiroveci* in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. *Thorax*. 2003 Jul;58(7):594-7.
 - Beard CB, Carter JL, Keely SP et al. Genetic variation in *Pneumocystis carinii* isolates from different geographic regions: implications for transmission. *Emerg Infect Dis*. 2000 May-Jun;6(3):265-72.
 - Dumoulin A, Mazars E, Seguy N, Gargallo-Viola D, Vargas S, Cailliez JC, Aliouat EM, Wakefield AE, Dei-Cas E. Transmission of *Pneumocystis carinii* disease from immunocompetent contacts of infected hosts to susceptible hosts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000 Sep;19(9):671-8.
 - Vargas SL, Ponce CA, Gigliotti F, Ulloa AV, Prieto S, Munoz MP, Hughes WT. Transmission of *Pneumocystis carinii* DNA from a patient with *P. carinii* pneumonia to immunocompetent contact health care workers. *J Clin Microbiol*. 2000 Apr;38(4):1536-8.
 - Miller RF, Ambrose HE, Wakefield AE. *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* DNA in immunocompetent health care workers in contact with patients with *P. carinii* pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2001 Nov;39(11):3877-82.
 - Lundgren B, Elvin K, Rothman LP et al. Transmission of *Pneumocystis carinii* from patients to hospital staff. *Thorax*. 1997 May;52(5):422-4.
 - Dunagan DP, Rubin BK, Fasano MB. *Pneumocystis carinii* pneumonia in a child receiving ACTH for infantile spasms. *Pediatr Pulmonol*. 1999 Apr;27(4):286-9.
 - Sengen Manoloff E, Francioli P, Taffé P. Risk for *Pneumocystis carinii* Transmission among Patients with Pneumonia: A Molecular Epidemiology Study. *Emerging Infectious Disease* 2003;9(1).
 - Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Nov;140(5):1204-9.
 - Cruciani M, Marcati P, Malena M, Bosco O, Serpello G, Mengoli C. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J*. 2002 Oct;20(4):982-9.
 - Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 1998 May;113(5):1215-22.
 - Gill CJ, Sabin LL, Tham J, Hamer DH. Reconsidering empirical cotrimoxazole prophylaxis for infants exposed to HIV infection. *Bull World Health Organ*. 2004 Apr;82(4):290-7.
 - Nahimana A, Rabodonirina M, Zanetti G et al. Association between a specific *Pneumocystis jiroveci* dihydropteroate synthase mutation and failure of pyrimethamine/sulfadoxine prophylaxis in human immunodeficiency virus-positive and -negative patients. *J Infect Dis*. 2003 Oct 1;188(7):1017-23.
 - Navin TR, Beard CB, Huang L et al. Effect of mutations in *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene on outcome of *P. carinii* pneumonia in patients with HIV-1: a prospective study. *Lancet*. 2001 Aug 18;358(9281):545-9.
 - Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2001;392-421.
 - Safrin S, Lee BL, Sande MA. Adjunctive folinic acid with trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients is associated with an increased risk of therapeutic failure and death. *J Infect Dis*. 1994 Oct;170(4):912-7.
 - Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Jul 4;335(1):16-20.