

CASO CLÍNICO

Coexistência de infeções oportunistas pulmonares num doente com infeção por vírus da imunodeficiência humana e uma forma persistente de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*: caso clínico

D. Ponces Bento^{a,1}, F. Esteves^{b,1}, O. Matos^b, A.C. Miranda^a, F. Ventura^a,
C. Araújo^a e K. Mansinho^{a,*}

^a Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^b Unidade de Parasitologia Médica, Grupo de Protozoários Oportunistas/VIH e Outros Protozoários, Centro de Malária e Outras Doenças Tropicais, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Recebido a 30 de maio de 2012; aceite a 14 de janeiro de 2013

Disponível na Internet a 11 de maio de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Vírus da imunodeficiência humana;
Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*;
Infeções oportunistas

KEYWORDS

Human immunodeficiency virus;
Pneumocystis jirovecii pneumonia;
Opportunistic lung infections

Resumo Como é sabido, nos doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) existe um alto risco de ocorrência de infeções oportunistas (IO), tais como as infeções por *Pneumocystis jirovecii*, um agente patogénico com distribuição mundial, que provoca pneumonia intersticial (PPc). Apresentamos um caso de um doente recém-diagnosticado com infeção por VIH-1 e múltiplas IO pulmonares, incluindo uma forma persistente de PPc, aspergilose invasiva (AI), e infeções por citomegalovírus e por *Mycobacterium xenopi*. Descrevemos a combinação de fatores cruciais para a recuperação do doente, que incluíram a obtenção de dados laboratoriais, intervenção cirúrgica e múltipla terapêutica antimicrobiana.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Unusual coexistence of opportunistic lung infections in a human immunodeficiency virus positive patient suffering from persistent *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A case report

Abstract It is well established that HIV patients are at high risk of opportunistic infections (OI), like the ones caused by *Pneumocystis jirovecii*, a worldwide pathogen implicated in interstitial pneumonia (PcP). We present a case of a newly diagnosed HIV-1 patient with multiple OI, including a persistent form of PcP, an invasive aspergillosis (IA), cytomegalovirus and

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: udip@hegasmoniz.min-saude.pt (K. Mansinho).

¹ Os primeiros 2 autores, Diogo Ponces Bento e Francisco Esteves, tiveram igual contribuição no trabalho.

Mycobacterium xenopi lung infection. We describe the combination of laboratorial screening, surgery and antimicrobial therapy that were crucial for patient recovery.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Caso clínico

Um homem com 59 anos de idade, previamente saudável, apresentava uma história de 4 meses de evolução de fraqueza progressiva, disfagia, perda de apetite, emagrecimento e tosse ocasional com emissão de secreções purulentas. Em novembro de 2007, foi internado com quadro de dispneia aguda. Apresentava febre (38,0 °C), sinais de candidíase orofaríngea e crepitações inspiratórias na auscultação de ambos os hemitórax. Nos exames complementares, encontrou-se uma insuficiência respiratória parcial (pO₂ 66 mmHg, pCO₂ 34 mmHg), e a radiografia do tórax revelou uma acentuada nodularidade bilateral intersticial difusa. A pesquisa de anticorpos anti-VIH-1 (ELISA) foi positiva. Um diagnóstico clínico de candidíase oral e esofágica, e de pneumonia intersticial (PPc), foram assumidas. Foi iniciada antibioterapia com cotrimoxazol (1 960 mg qid), prednisolona (40 mg bid) e fluconazol (200 mg qd).

A endoscopia digestiva alta confirmou o diagnóstico de candidíase esofágica. Passadas 2 semanas, suspendeu-se o tratamento com fluconazol, e após 21 d de tratamento com cotrimoxazol, este foi ajustado para 960 mg qd, e a prednisolona reduzida para 10 mg qd. A avaliação laboratorial do sangue periférico revelou uma contagem de linfócitos T CD4⁺ de 21 células/ μ l (5%) e uma carga viral de VIH-1 de 307 285 cópias/ml. Foi observada melhoria clínica parcial com o tratamento instituído, persistindo a febre. À quarta semana de internamento, foi realizada uma tomografia computadorizada (TC) do tórax, que revelou uma condensação bilateral alveolar com derrame pleural, e uma cavidade com sinal do halo, no pulmão esquerdo (fig. 1). O doente foi submetido a broncofibroscopia com colheita de lavado broncoalveolar (LBA 1). Foi observada uma alta carga de quistos de *Pneumocystis jirovecii* (4-30 por campo, com ampliação x1 000), através da técnica de imunofluorescência indireta com anticorpos monoclonais (IF) (kit MonoFluo *P. jirovecii*, Bio-Rad, França). A presença de *P. jirovecii* foi confirmada por amplificação do gene que codifica para a subunidade grande do rRNA mitocondrial (*mtLSU rRNA*), utilizando PCR *nested*. No mesmo LBA, foi observado o crescimento de *Aspergillus fumigatus* em cultura. Após conhecimento destes resultados, a terapêutica antimicrobiana foi alterada para clindamicina (600 mg qid), primaquina (30 mg qd) e voriconazol (200 mg após uma dose de carga). Devido à persistência da febre, foi pesquisada a presença de antigenemia pp6 do citomegalovírus (CMV), que foi positiva (248 células infetadas/50 000 leucócitos). Contudo, na fundoscopia, exame do líquido cefalorraquidiano, endoscopia digestiva alta e colonoscopia não se encontraram alterações atribuíveis ao CMV. No entanto, no LBA foi encontrado DNA de CMV por PCR, pelo que se iniciou ganciclovir (325 mg b.i.d.). Foram cumpridos 26 d de clindamicina e primaquina, e 21 d de ganciclovir. Posteriormente, foram iniciadas as profilaxias

com atovaquona (1 500 mg qd), pirimetamina (50 mg qd), e valganciclovir (900 mg qd).

Oito semanas após a admissão, concluíram-se 57 d de tratamento anti-*Pneumocystis* e 30 d de tratamento anti-*Aspergillus*. Foi colhido um novo LBA (LBA 2), revelando a persistência de uma alta carga parasitária de *P. jirovecii* (4-30 quistos por campo em ampliação x1 000) e de *A. fumigatus*. Detetou-se ainda a persistência de DNA de CMV nessa amostra. Dado que o doente se mantinha apirético, e que a antigenemia de CMV no sangue periférico se encontrava negativa, não foi reinstituído tratamento anti-CMV em dose terapêutica. No entanto, o doente manteve tosse e dificuldade respiratória significativa. Realizou-se nova TAC do tórax, que evidenciou condensação alveolar e a cavidade de aspergiloma com dimensões sobreponíveis às inicialmente observadas. Foi iniciado um terceiro curso de terapêutica para PPc (com clindamicina e primaquina), e adicionou-se caspofungina (50 mg uma vez ao dia, após dose de carga) ao tratamento antifúngico com voriconazol. Nessa altura, o laboratório forneceu a informação do crescimento em cultura de *Mycobacterium xenopi* no primeiro lavado broncoalveolar (LBA 1). Foi instituída terapia com etambutol (1200 mg qd), azitromicina (500 mg, qd) e levofloxacina (500 mg, qd). Dada a profunda imunossupressão do doente, foi também iniciada terapia antirretroviral (ARV). Após a exclusão de HLA-B57 01, e para evitar interações, foi escolhido um esquema com abacavir (ABC, 600 mg/d), lamivudina (3 TC, 300 mg/d) e indinavir (IDV, 800 mg 3 vezes/d). Os 2 LBA colhidos durante o episódio foram caracterizados geneticamente em 5 *loci* de *P. jirovecii*, os quais codificam para *mtLSU rRNA*, citocromo *b* (*CYB*), superóxido dismutase (*SOD*), di-hidrofolato redutase (*DHFR*), e di-hidropteroato sintetase (*DHPS*), utilizando PCR seguida de sequenciação de DNA. Ambas as amostras revelaram combinações idênticas de génotipos (tabela 1).

Uma semana depois, o doente desenvolveu um hidropneumotórax à esquerda. Foi submetido a descorticação pleural com toracotomia, e remoção do aspergiloma (fig. 1). No tecido removido, continuaram a ser identificados *P. jirovecii* e *A. fumigatus*. Duas mutações, nos codões 75 e 78 do gene *DHPS* de *P. jirovecii*, foram detetadas pela primeira vez (GenBank: números de acesso GU479992, GU479993), verificando-se a presença de uma treonina em vez de uma isoleucina na posição 75 da proteína, e de uma prolina em vez de uma leucina na posição 78. Os resultados da genotipagem de *P. jirovecii* no tecido pleural e nas secções de aspergiloma estão resumidos na tabela 1.

Desde a realização da cirurgia, o doente apresentou uma melhoria gradual e sustentada. Teve alta 16 semanas após a admissão. No total, completou 77 d de terapia para a PPc (21 d de cotrimoxazol e 56 d de curso de clindamicina e primaquina); 22 d de ganciclovir; 9 meses de voriconazol

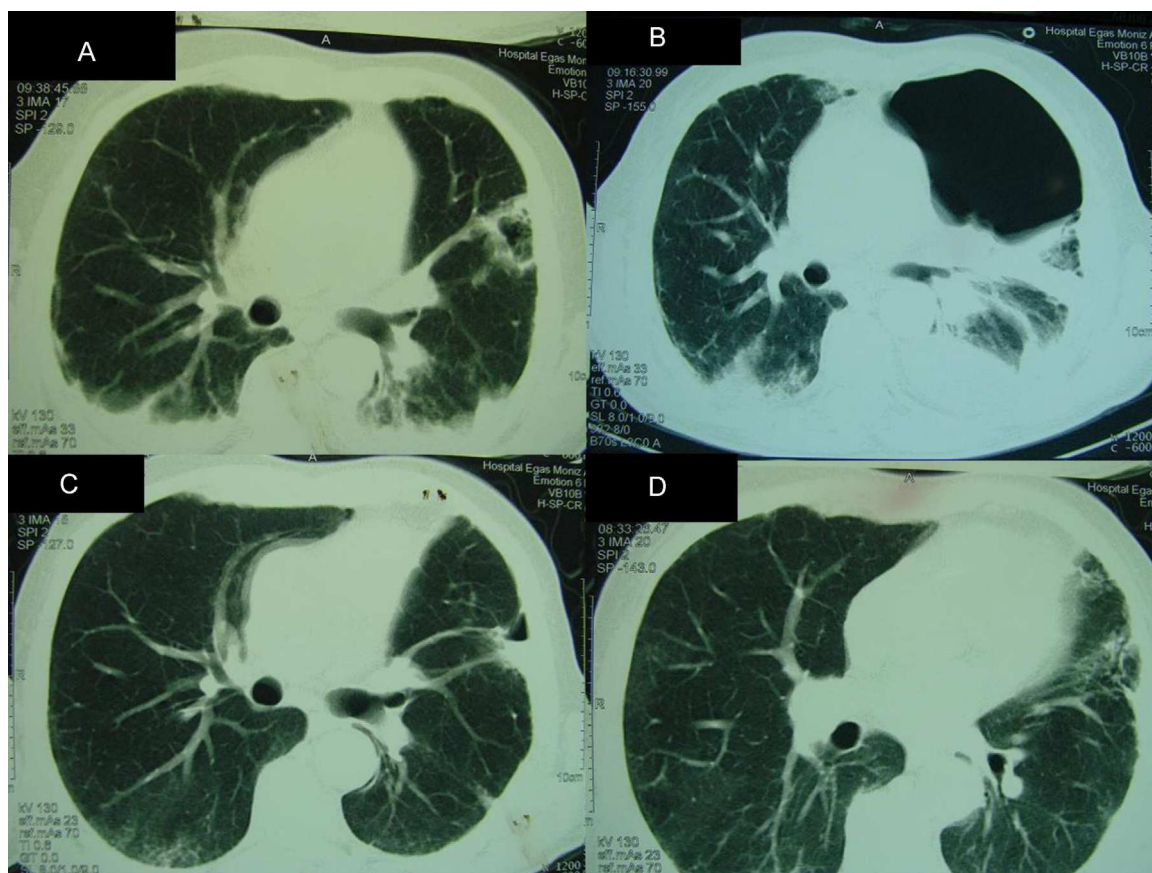


Figura 1 Achados radiológicos obtidos durante o internamento do doente. Tomografia computadorizada (TC) do tórax, demonstrando: (A) (quarta semana de internamento) condensação bilateral alveolar com derrame pleural, e aspergiloma no hemitórax esquerdo; (B) (nona semana após internamento) hidropneumotórax; (C e D) (6 meses após internamento) melhoria do derrame pleural e do hidropneumotórax. O aspergiloma foi removido durante a cirurgia.

Tabela 1 Genótipos de *Pneumocystis jirovecii* detetados nas diferentes amostras estudadas

Amostra	Locus				
	<i>mtLSU rRNA</i>	<i>CYB</i>	<i>SOD</i>	<i>DHFR</i>	<i>DHPS</i>
BAL 1	Genótipo 2	<i>CYB</i> 1/2 ^a	<i>SOD</i> 1	<i>DHFR</i> Wt	<i>DHPS</i> Wt
BAL 2	Genótipo 2	<i>CYB</i> 1/2 ^a	<i>SOD</i> 1	<i>DHFR</i> Wt	<i>DHPS</i> Wt
Aspergiloma	Genótipo 3	<i>CYB</i> 1/2 ^a	<i>SOD</i> 1	<i>DHFR</i> Wt	<i>DHPS</i> 75
Tecido pleural	Genótipos 1/3 ^a	<i>CYB</i> 1/2 ^a	<i>SOD</i> 1	<i>DHFR</i> Wt	<i>DHPS</i> 75/78 ^a

Nomenclatura dos genótipos com base em Esteves et al. 2010¹³.

Wt: genótipo selvagem.

^a Amostras com mais do que uma sequência nucleotídica de *P. jirovecii* (mistura de genótipos).

(com 71 d de caspofungina), e 15 meses de tratamento antibacilar. A ARV foi posteriormente simplificada, substituindo-se indinavir por efavirenze. Vinte meses após a alta, o doente recuperou o seu estilo de vida, apresentando carga viral de VIH-1 indetetável e 350 linfócitos TCD4⁺/μL (11%).

Discussão

A Ppc mantém-se como uma infeção oportunista (IO) definidora de SIDA frequente na Europa e nos Estados Unidos¹.

É considerada um fenómeno fisiopatológico complexo que pode envolver outras coinfeções bacterianas, fúngicas ou virais. No entanto, poucas publicações descreveram previamente coinfeções envolvendo *P. jirovecii*, *Aspergillus*, micobactérias e CMV. No global, as coinfeções na Pcp relacionam-se com um pior desfecho clínico²⁻⁵.

A aspergilose invasiva (AI) é uma IO rara em doentes com infeção por VIH, sendo mais frequente em indivíduos com neoplasia e neutropenia. A apresentação subaguda da AI, aqui descrita, corresponde a uma forma denominada de aspergilose necrotizante crónica. Aparece tipicamente em

doentes moderadamente imunodeprimidos (como diabéticos e/ou doentes sob corticoterapia crônica em dose baixa), e doença estrutural do pulmão⁶.

Dois dos fatores mais importantes na patogênese do *Aspergillus* são baseados na disfunção do epitélio pulmonar do hospedeiro (uma barreira física, bioquímica e imunitária ao *Aspergillus*) e na presença de resíduos de ácido siálico na superfície dos conídios, que se ligam com alta afinidade ao fibrinogênio e ao epitélio respiratório. Na PPc, a lesão do epitélio alveolar, acumulação de material tipo surfactante, expressão de fibrinogênio e deposição de fibrina são característicos^{7,8}. A combinação de infecção por VIH, corticoterapia e lesão epitelial pulmonar produzida por *P. jirovecii* poderão ter contribuído para o desenvolvimento da AI. De facto, a associação destas 2 entidades em doentes com infecção por VIH foi previamente sugerida noutros relatos de casos clínicos, e num pequeno estudo retrospectivo³.

Os fatores de risco reconhecidos para falência do tratamento ou profilaxia de PPc são a existência de um episódio prévio de PPc, contagem de linfócitos TCD4⁺ inferior a 50 células/ μ l e a utilização de um regime antibiótico sem cotrimoxazol⁹. Vários polimorfismos em diferentes *loci* de *P. jirovecii* estão potencialmente relacionados com falência antimicrobiana, especificamente mutações reconhecidas nos codões 55 e 57 da *DHPS*, relacionadas com a resistência a fármacos da família das sulfas. Neste caso, essas mutações não foram observadas; no entanto, novas mutações pontuais nos codões 75 e 78 foram encontradas e descritas. A persistência de *P. jirovecii* após terapia com cotrimoxazol sugere, mas não prova, que a mudança observada nesses 2 resíduos poderá ter, de alguma forma, afetado a atividade enzimática da *DHPS*^{10,11}. Mais estudos são necessários para investigar essa relação.

Foi também detetada uma substituição de fenilalanina por leucina no codão 280 do *CYB*. As mutações no *CYB* estão associadas à exposição à atovaquona, e tem sido sugerido que mutações pontuais encontradas na região Qo (um dos 2 locais de ligação da coenzima Q do citocromo b) poderão estar relacionadas com insucesso da profilaxia com atovaquona. Uma vez que o aminoácido 280 não está envolvido na ligação da coenzima Q ou da atovaquona, esta mutação deve-se provavelmente à variação genotípica, e não a uma mutação relacionada com falência da profilaxia com atovaquona^{12,13}.

Genótipos específicos de *P. jirovecii* poderão estar associados a resultados distintos de episódios de PPc. Em estudos anteriores, altas cargas parasitárias foram detetadas com maior frequência em amostras com a combinação *mtLSU rRNA* genótipos 2/3, *SOD 1* e *DHFR* genótipo selvagem; a combinação *mtLSU rRNA* genótipos 2/3 e *SOD 1* foi mais frequente em amostras de doentes com pior desfecho clínico^{14,15}. Os genótipos encontrados neste caso poderão sugerir infecção por *P. jirovecii* com variantes mais patogénicas (*rRNA mtLSU* genótipos 2/3, *SOD 1* e *DHFR* genótipo selvagem).

Após 9 semanas de terapia anti-PPc, foi detetada uma alta carga de quistos de *P. jirovecii* no interior do aspergiloma. Fatores como o pH local, a temperatura e a presença de fibrose circunjacente à cavidade de aspergiloma poderão ter afetado a penetração de antibióticos, o que poderá ter conduzido a uma eventual seleção de

mutações de resistência. Componentes produzidas por *A. fumigatus*, como a gliotoxina, um potente imunossupressor de ação local, e elastases, que provocam a lise dos tecidos circundantes⁸, poderão também ter contribuído para a adesão e persistência de *P. jirovecii* nos tecidos.

Embora tenha sido observada uma resposta clínica ao voriconazol, foi com a cirurgia que se observou uma melhoria clínica mais marcada, talvez pela diminuição da carga infecciosa e pela erradicação de um possível «santuário» biológico que contribuiu, muito provavelmente, para o desenvolvimento e multiplicação de *P. jirovecii* e *Aspergillus*, bem como para a cooperação entre esses 2 microrganismos.

O significado clínico e a patogenicidade de *M. xenopi* e de CMV no pulmão são ainda controversos. A American Thoracic Society (ATS) declara que *M. xenopi* pode atuar como patógeno, principalmente em pessoas com doença pulmonar prévia. Apresenta-se mais frequentemente através de uma cavidade pulmonar, mas, em doentes com infecção por VIH, poderá ocorrer doença disseminada. Este agente é por vezes implicado apenas como um colonizador do organismo humano e como contaminante de água utilizada em dispositivos médicos e equipamentos de laboratório, sendo responsável por pseudosurtos. Os critérios da ATS para doença associada a micobactérias atípicas implicam a exclusão de outras causas possíveis, a presença de sintomas pulmonares e uma confirmação microbiológica fiável, como o crescimento em cultura de LBA¹⁶. No presente caso, foi assumido que o doente apresentava fatores de risco significativos e cumpria os critérios de infecção. De forma idêntica, foi anteriormente reportado um caso de infecção pulmonar por *M. xenopi* e *Aspergillus*, num doente com infecção por VIH e infecção prévia por *P. jirovecii*³.

O significado clínico da deteção de CMV em amostras respiratórias permanece controverso em doentes com infecção por VIH, ao contrário do que ocorre em doentes transplantados, em que o seu papel se encontra bastante mais estabelecido¹⁷. Dados importantes sobre esta questão provêm de estudos em autópsias. Um desses estudos demonstrou que, em 75 indivíduos que faleceram com infecção por VIH, metade deles com insuficiência respiratória, 44 (59%) tinham evidência histológica de infecção por CMV. Em mais de metade dos doentes, os investigadores admitiram que o CMV teria pouca ou nenhuma implicação na disfunção pulmonar daqueles doentes. No entanto, em 21 desses 44 doentes, os investigadores admitiram que o CMV poderia ter algum papel patogénico¹⁸. O CMV é frequentemente identificado em pulmões de doentes com pneumonia grave e, no contexto de infecção por VIH, na PPc. Noutro estudo, realizado em 111 doentes com SIDA e um primeiro episódio de PPc, 53 (48%) demonstraram a presença de CMV no LBA. Não se verificou diferença, entre doentes com resultado positivo e negativo para CMV, em termos da apresentação inicial, sobrevivência a longo prazo, mortalidade intra-hospitalar, ou tempo de hospitalização¹⁹.

Não obstante os papéis destes 2 microrganismos e a sua melhor abordagem, neste contexto, serem assuntos ainda discutíveis, optou-se por iniciar terapêutica antimicrobiana e antiviral, dada a presença, na altura, de sintomatologia e de uma evolução clínica desfavorável.

Em conclusão, apresentamos um caso de um doente recém-diagnosticado com infecção por VIH-1 e diagnósticos

de PPC persistente, AI e infecções pulmonares prováveis causadas por *M. xenopi* e CMV. Detetámos perfis associados a um genótipo mais virulento de *P. jirovecii*, e 2 novas mutações pontuais no gene DHPS de *P. jirovecii* foram descritas pela primeira vez. A variação genética de *P. jirovecii* no mesmo hospedeiro e em diferentes partes do tecido pulmonar confirmou que esta infeção poderá ser policlonal. Apesar da atual disponibilidade de múltiplos fármacos antibacterianos, antifúngicos e antivirais, gostaríamos de assinalar esta combinação de fatores, que demonstrou ser um desafio à abordagem das IO associadas ao VIH.

Responsabilidades éticas

Proteção dos seres humanos e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com os da Associação Médica Mundial e da Declaração de Helsínquia.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Huang L, Cattamanchi A, Davis JL, den Boon S, Kovacs J, Meshnick S, et al. HIV-Associated *Pneumocystis* pneumonia. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8:294–300.
2. Madhi SA, Cutland C, Ismail K, O'Reilly C, Mancha A, Klugman KP. Ineffectiveness of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis and the importance of bacterial and viral coinfections in African children with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1120–6.
3. Addrizzo-Harris DJ, Harkin TJ, McGuinness G, Naidich DP, Rom WN. Pulmonary Aspergilloma and AIDS: A comparison of HIV-infected and HIV-negative individuals. *Chest*. 1997;111:612–8.
4. Mariñosa M, Soler A, Nogués X, Pedro-Botet J. Pulmonary coinfection by *Pneumocystis carinii* and *Aspergillus fumigatus* in a seronegative arthritis patient treated with low-dose methotrexate. *Clin Rheumatol*. 2004;23:555–6.
5. Kaira K, Shimoyama Y, Takahashi Y, Iida T, Yanigitani N, Sunaga N, et al. Coinfection of invasive pulmonary Aspergillosis and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a non-HIV patient. *Acta Med Okayama*. 2007;61:235–8.
6. Camuset J, Nunes H, Dombret MC, Bergeron A, Henno P, Philippe B, et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. *Chest*. 2007;131:1435–41.
7. Simpson-Haidaris PJ, Courtney MA, Wright TW, Goss R, Harmsen A, Gigliotti F. Induction of fibrinogen expression in the lung epithelium during *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Infect Immun*. 1998;66:4431–9.
8. Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:447–65.
9. Moorman AC, Von Bargen JC, Palella FJ, Holmberg SD. *Pneumocystis carinii* pneumonia incidence and chemoprophylaxis failure in ambulatory HIV-infected patients. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;19:182–8.
10. Crothers K, Beard CB, Turner J, Groner G, Fox M, Morris A, et al. Severity and outcome of HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia containing *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase gene mutations. *AIDS*. 2005;19:801–5.
11. Matos O, Esteves F. Epidemiology and clinical relevance of *Pneumocystis jirovecii* Frenkel, 1976 dihydropteroate synthase gene mutations. *Parasite*. 2010;17:219–32.
12. Kazanjian P, Armstrong W, Hossler PA, Lee CH, Huang L, Beard CB, et al. *Pneumocystis carinii* cytochrome b mutations are associated with atovaquone exposure in patients with AIDS. *J Infect Dis*. 2001;183:819–22.
13. Esteves F, Gaspar J, Tavares A, Moser I, Antunes F, Mansinho K, et al. Population structure of *Pneumocystis jirovecii* isolated from immunodeficiency virus-positive patients. *Infect Genet Evol*. 2010;10:192–9.
14. Esteves F, Gaspar J, Marques T, Leite R, Antunes F, Mansinho K, et al. Identification of relevant single-nucleotide polymorphisms in *Pneumocystis jirovecii*: relationship with clinical data. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:878–84.
15. Esteves F, Gaspar J, de Sousa B, Antunes F, Mansinho K, Matos O. Clinical relevance of multiple single-nucleotide polymorphisms in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: Development of a multiplex PCR-single-base-extension methodology. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1810–5.
16. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al., ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:367–416.
17. Millar AB, Patou G, Miller RF, Grundy JE, Katz DR, Weller IV, et al. Cytomegalovirus in the lungs of patients with AIDS: Respiratory pathogen or passenger? *Am J Respir Crit Care Med*. 1990;141:1474–7.
18. McKenzie R, Travis WD, Dolan SA, Pittaluga S, Feuerstein IM, Selhamer J, et al. The causes of death in patients with human immunodeficiency virus infection: a clinical and pathologic study with emphasis on the role of pulmonary diseases. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:326–43.
19. Bozzette SA, Arcia J, Bartok AE, McGlynn LM, McCutchan JA, Richman DD, et al. Impact of *Pneumocystis carinii* and cytomegalovirus on the course and outcome of atypical pneumonia in advanced human immunodeficiency virus disease. *J Infect Dis*. 1992;165:93–8.