

## Trabajos Originales

### Diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis Carinii* en inmunosuprimidos.

#### AUTORES:

\* María Elisa URIBE ECHEVERRIA

\*\* Inés STRELZIK

\* Ana María LOPEZ

\* Servicio de Neumonología del Hospital Privado de Córdoba

\*\* Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Privado de Córdoba

#### RESUMEN

Se presentan cuatro pacientes inmunosuprimidos por distintas causas que padecieron neumonía por *Pneumocystis Carinii*. Tres de ellos fueron tratados con recuperación.

Se hacen consideraciones microbiológicas, clínicas, diagnósticas y de tratamiento. Se pone énfasis en la sospecha como causa etiológica de neumonía difusa bilateral, en la utilidad del lavado broncoalveolar como método de diagnóstico y en el empleo de la Sulfametoxazol-Trimetoprina para el tratamiento.

La NEUMONIA por PNEUMOCYSTIS CARINII (P.c.) ha ido cobrando paulativo interés desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. La presentación de la misma en pacientes inmunocomprometidos, constituye una situación crítica para su supervivencia; es en el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (S.I.D.A.) donde esta infección es más frecuente y riesgosa.

Se comunica aquí la experiencia de cuatro casos de neumopatía por P.c. cuyo diagnóstico se realizó entre los meses de enero y mayo de 1987.

#### RESUMENES DE CASOS:

**Caso Nro. 1:** Mujer. 51 años de edad.

Paciente sometida 15 meses antes a trans-

plante de riñón cadavérico (T.R.C.), por insuficiencia renal crónica terminal, de etiología no conocida.

Desde entonces tuvo tratamiento inmunosupresor con 20 mg de metilprednisolona y 75 mg de azatioprina diarios.

Ingresó al hospital con diagnóstico de Rechazo Agudo (establecido por biopsia renal) y un cuadro clínico que consistía en disnea, tos seca, eritrodermia facial y conjuntivitis purulenta. Recibió Penicilina G-Na<sup>+</sup> 2.000.000 U. cada 6 horas EV y 2 pulsos de 2 gr de metilprednisolona EV. En las 48 horas siguientes se constató hipokalemia severa (1,10 meq/l) con acidosis metabólica e hipoxemia de 52 mmHg (PaO<sub>2</sub>) con fracción inspirada (FiO<sub>2</sub>) de 0,21. La radiografía de tórax mostraba infiltrados alveolares bilaterales con broncograma aéreo. Clínicamente tenía 39°C, taquipnea, signos de fatiga muscular respiratoria, y depresión de la conciencia. Por todo esto se decidió iniciar asistencia respiratoria mecánica (A.R.M.). Se realizaron hemocultivos, urocultivo lavado bronquial (con punta de catéter ocluido) y lavado broncoalveolar (L.B.A.). Tres hemocultivos de-

\* Servicio de Neumonología del Hospital Privado de Córdoba

\*\* Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Privado de Córdoba

sarrollaron *Klebsiella pneumoniae* y el lavado bronquial *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus Mirabilis*. Se inició tratamiento con cefotaxima y Amikacina.

Al noveno día de A.R.M. fue extubada considerando la mejoría clínica, radiológica y de laboratorio.

A pesar de su evolución favorable llamaba la atención que persistieran tenues infiltrados en la radiografía de tórax y tos escasamente productiva.

Por tal motivo fue revisado el resultado del L.B.A. con técnica de Metenamina-Plata y se encontraron trofozoitos de *pneumocystis carinii*. Se comenzó tratamiento con sulfametoxazoltrimetoprim (SMZ-TM) a 20 mg/kg/día de T.M. vía oral.

Al tercer día de tratamiento hubo mejoría clínica y luego progresiva resolución radiológica.

#### Caso Nro. 2: Varón de 12 años.

Paciente con diagnóstico de leucemia linfática aguda (L.L.A.), hecho 2 años antes.

Ingresó al hospital 15 días después de realizar quimioterapia con las siguientes drogas: Daunomicina, Vincristina y L-Asparaginasa endovenosos; Methotrexate y Dexametasona intratecales y 40 mg diarios de prednisona oral.

En el momento de la consulta presentaba fiebre (38°C), taquicardia, taquipnea e hipotensión arterial. El laboratorio mostró:

PaO<sub>2</sub>: 53 mmHg con FiO<sub>2</sub>/0,21; leucocitos 18.000 glóbulos blancos, con 68o/o de neutrófilos y 32o/o linfocitos.

La L.L.A. estaba en fase de remisión.

En la radiografía de tórax se observaba cardiomegalia, signos de hipertensión venocapilar e infiltrados acinares perihiliares bilaterales; por lo que se sospechó cardiopatía secundaria a Daunomicina.

Se hicieron hemo y urocultivos y se inició tratamiento empírico con Mezlocina, Amikacina y Vancomicina, y SMZ-TM (a dosis inferiores a 10 mg/kg/día de T.M.) vía oral. Dos hemocultivos desarrollaron *Estafilococos dorados*.

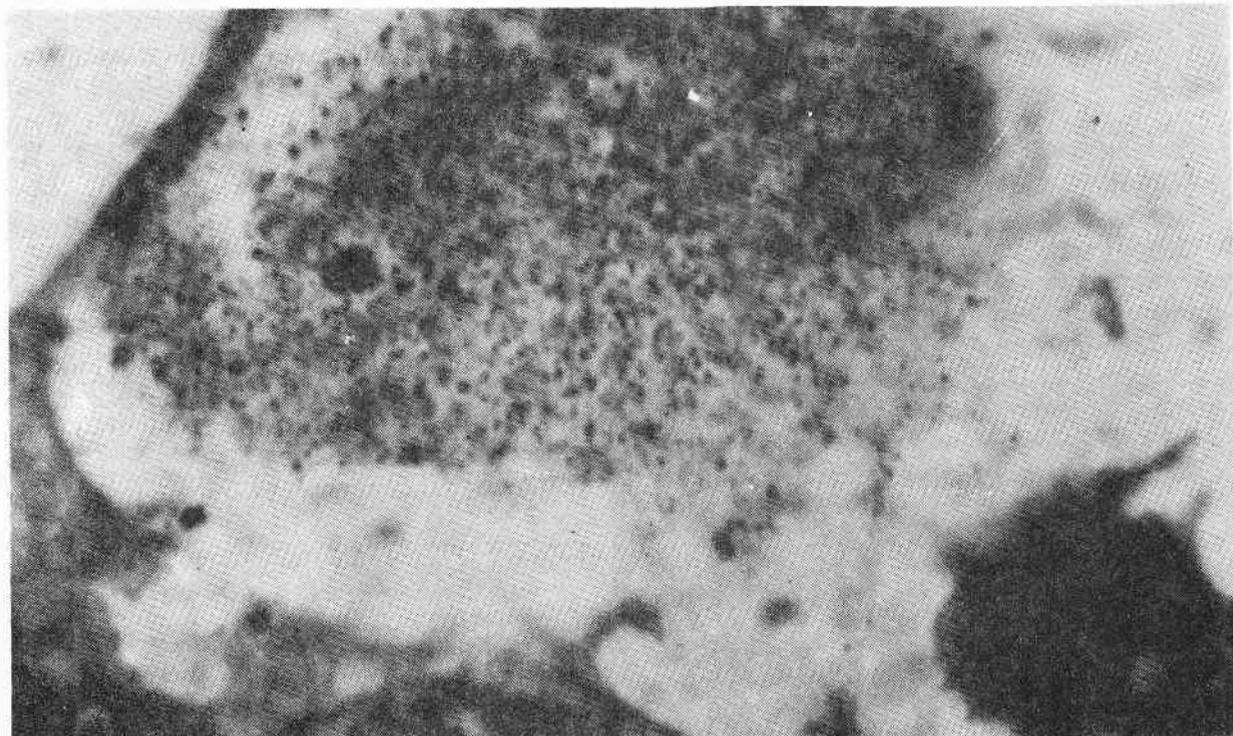
Luego de 10 días de evolución con fiebre hasta 39°C apareció tos con expectoración purulenta. La radiografía de tórax mostraba persistencia de los infiltrados iniciales y aparición de derrame pleural unilateral. El examen del líquido obtenido por punción fue compatible con un exudado (1.100 células y 98o/o de neutrófilos).

A los 25 días del comienzo de este cuadro, se decide realizar biopsia de pulmón con cielo abierto. (Figura 1)

El examen anatomopatológico (con técnica de Metenamina-Plata) puso en evidencia trofozoitos y quistes de *P. Carinii*.

A partir de ese momento se ajustó la dosis

FIGURA Nro. 1: Biopsia pulmón (cielo abierto) (Caso Nro. 2). Se observa en el exudado intraalveolar, quistes de P.c. teñidos con Methenamina-Plata.



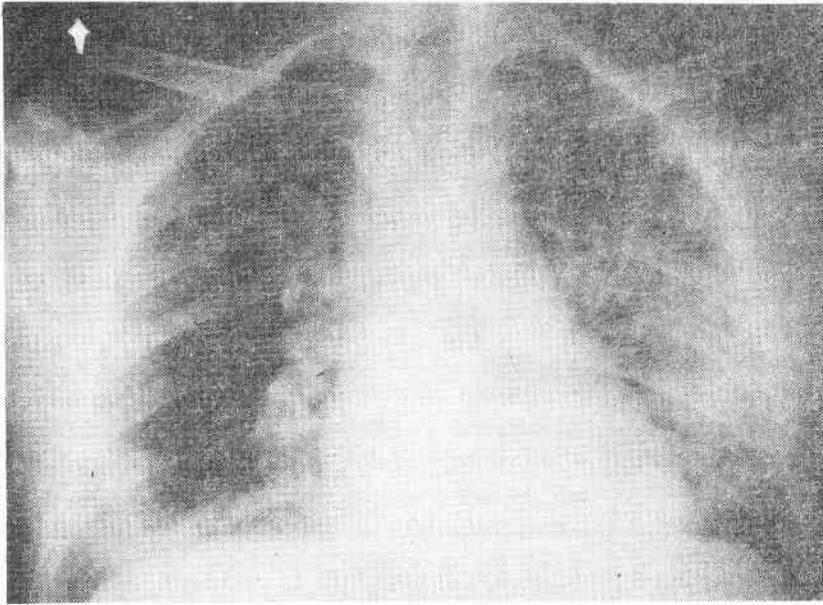


FIGURA Nro. 2:  
Rx de tórax inicial  
(Caso Nro. 3).  
Infiltrados alveolo-intersticiales  
bilaterales.

de SMZ-TM a 20 mg/kg/día de T.M., vía oral.

Al quinto día fue evidente su mejoría clínica y luego radiológica. Completó tratamiento el SMZ-TM con igual dosis por 15 días.

**Caso Nro. 3:** Varón de 27 años, con diagnóstico, seis meses antes, de Enfermedad de Hodgkin a celularidad mixta, estadio III B.

A su ingreso en el hospital, presentaba tos seca, disnea grado III, fiebre de 38°C y lesiones compatibles con candidiasis oral, todo esto de 3 días de evolución. Había recibido tratamiento quimioterápico 10 antes, con Vincristina, Adriblastina, Etopósido y Prednisona; quedando con dosis diaria de 20 mg de esta última.

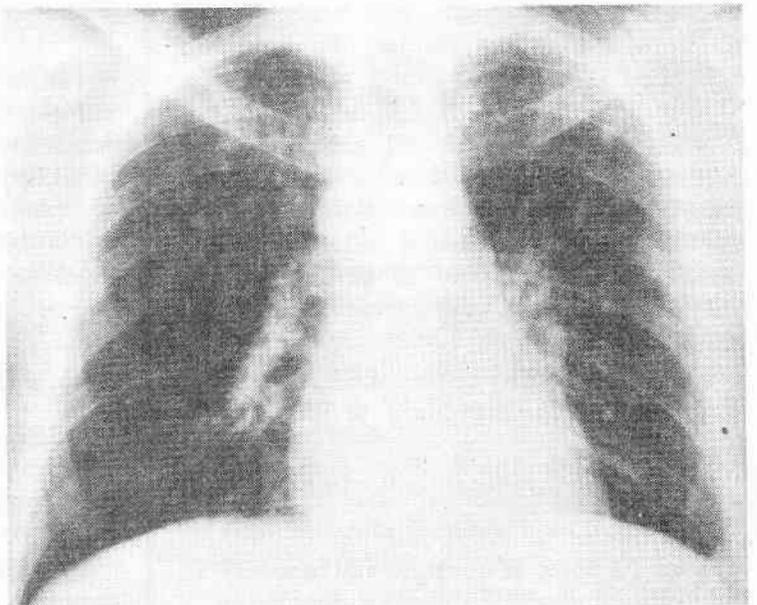
La radiografía inicial (Figura 2) mostró infiltrados alveolo-intersticiales bilaterales con mediastino normal, recuento de glóbulos blancos de 6.650 leucocitos con predominio de neutrófilos y PaO<sub>2</sub> de 67 mmHg con FiO<sub>2</sub> 0,21.

Se realizaron hemo y urocultivos, lavado bronquial con catéter ocluido y L.B.A. e inició tratamiento con Amikacina y Mezlocilina EV.

En las siguientes 48 horas hubo progresivo deterioro clínico y radiológico y se acentuó la hipoxemia (PaO<sub>2</sub> 42 mmHg con FiO<sub>2</sub> de 0,21).

Por sospecha clínica de neumonitis por P.c. se administró SMZ-TM a dosis de 20 mg/kg/día de T.M. vía oral. El análisis cito-

FIGURA Nro. 3:  
Rx de tórax luego de 7 días de tratamiento (Caso Nro. 3).  
Infiltrados en resolución.



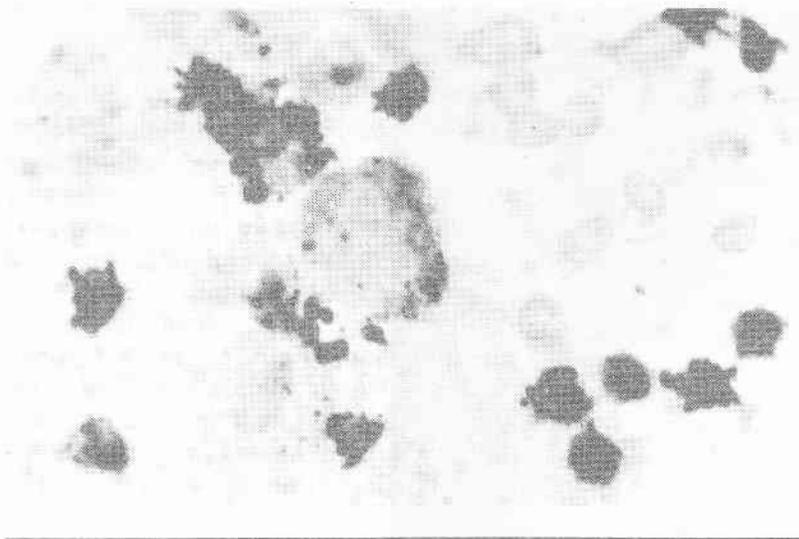


FIGURA Nro. 4:  
Lavado broncoalveolar  
(Caso Nro. 3)  
Se observan quistes de P.c.  
teñidos con Methenamina- Plata.

lógico del L.B.A. con técnica de Metenamina-Plata, confirmó el diagnóstico clínico, por el hallazgo de trofozoitos de P.c. (Figura 4)

El resto de los estudios bacteriológicos fueron negativos.

A los tres días de iniciado el tratamiento disminuyó la fiebre, mejoró el trabajo respiratorio y el intercambio de gases.

En el séptimo día la  $PaO_2$  fue de 75 mmHg con  $FiO_2$  0,21. Desapareció la tos y la fiebre; y disminuyeron los infiltrados en la Rx de tórax (Figura 3).

Cumplió 15 días de tratamiento con SMZ-TM y recibió nuevo ciclo de quimioterapia.

#### Caso Nro. 4: Varón de 60 años.

Tres meses antes fue sometido a TRC, por nefroangioesclerosis severa en paciente uninefro congénito.

Recibía tratamiento inmunosupresor con 75 mg de Azathioprina y 35 mg de Metilprednisona diarios.

Ingresó con diagnóstico de rechazo agudo del implante renal, disnea grado III, tos con expectoración de 30 días de evolución y signos de obstrucción bronquial (tenía antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

En ese momento tenía 14.600 leucocitos con 80o/o de neutrófilos y la Rx de tórax era normal.

Se inició tratamiento con suero antilinfocítico.

A las 72 horas se constató fiebre de  $39^{\circ}C$ , y la Rx mostraba infiltrado alveolo-inters-

ticial apical derecho. El recuento de blancos en sangre periférica fue  $5.400/mm^3$  con 80o/o de neutrófilos. La  $PaO_2$  fue 48 mmHg con  $FiO_2$  0,21. Se realizaron hemocultivos, urocultivos, lavado bronquial y L.B.A. Inició tratamiento empírico con Mezlocilina, Amikacina EV y SMZ-TM (20 mg/kg/día de TM vía oral).

Cinco días después se extendió el infiltrado pulmonar haciéndose difuso y bilateral; la fiebre continuaba siendo alta; la  $PaO_2$  era de 60 mmHg con  $FiO_2$  0,4 y su trabajo respiratorio fue progresivamente más intenso, apareciendo signos de fatiga muscular respiratoria, lo que obligó a A.R.M.

Nuevos exámenes bacteriológicos demostraron la presencia de Pseudomonas Aeruginosa en lavado bronquial, y P.c. en el L.B.A.

Fue reemplazada la Amikacina por Colistina y continuó con SMZ-TM (vía oral), a iguales dosis.

Había evidencias de progresivo deterioro del estado general del paciente, con desnutrición severa y candidiasis, oral, en secreciones bronquiales y materia fecal. Súbitamente aparecieron petequias en piel y mucosas, esplenomegalia, y se agregó hemorragia digestiva alta.

Luego de 23 días desde su ingreso falleció por fallo hemodinámico interpretado como shock séptico.

#### DISCUSION

El nombre de PNEUMOCYSTIS CARINII se acuñó en 1912 (Delanoë, P. - Francia) pero

el organismo había sido reconocido con anterioridad por Chagas y Carini, en 1909 y 1910 respectivamente, como una nueva especie de tripanosomas que infectaban a roedores (2-9).

Este organismo produce una neumonía caracterizada por un exudado espumoso, semejante a un panal de abejas en el espacio intraalveolar, asociado a una neumonía intersticial con infiltrados linfoplasmocitarios.

La coloración de Gomori con Metenamina-Plata evidencia los quistes y trofozoitos de P.c., distinguiéndolos de hongos y otros elementos tisulares. Esto puede verse en las secciones microscópicas del tejido pulmonar obtenido por toracotomía en el Caso Nro. 2, donde se observó un exudado espumoso, intraalveolar, de color grisáceo con un punteado más evidente teñido por la plata. Este exudado fue interpretado como formado por quistes y trofozoitos (Figura Nro. 3). Se encontró además infiltrado intersticial predominantemente linfoplasmocitario e hiperplasia de neumocitos en algunos alveolos.

La enfermedad puede afectar a todos los grupos etarios. Aunque se ha descrito neumopatía por P.c. sin enfermedad subyacente asociada (8-11) habitualmente el paciente padece de una enfermedad que por sí misma y/o por el tratamiento que recibe compromete gravemente el estado inmunológico (12-15).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son disnea progresiva, tos y fiebre. El examen físico-torácico puede ser normal (12) o evidenciar estertores crepitantes difusos. Habitualmente cursa con hipoxemia moderada o severa (3).

Tres de nuestros pacientes a su ingreso al hospital tenían fiebre (38°C). Los cuatro pacientes presentaron síntomas y signos de compromiso respiratorio: disnea y tos (seca o con expectoración). Los Casos Nros. 1, 2 y 3 mostraron hipoxemia moderada inicial (PaO<sub>2</sub> entre 48 y 67 mmHg con FiO<sub>2</sub> 0,21); los mismos pacientes evidenciaron compromiso pulmonar radiológico inicial cuyo patrón predominante fueron infiltrados difusos bilaterales alveolo intersticiales (Casos 1 y 2), que es el más característico, (3-12-15). El Caso Nro. 4 tuvo Rx de tórax inicial normal. Fueron descritas aisladamente, presentaciones atípicas nodulares, a veces cavitadas (1). Un solo caso (Nro. 2) se acompañó de derrame pleural.

Se ha observado con cierta frecuencia (entre el 24 y 32o/o) (12-15), que esta infección se asocia a otros organismos patógenos, en especial virus del grupo Herpes (Citomegalovirus: CMV, Herpes simple y Zoster), Hongos (Aspergillus Candida, Criptococo) y Bacterias Gram Positivas y Negativas (Estafilococo aureas, Pseudomona aeruginosa, etc.). Se debe destacar que el Herpes Virus más frecuentemente asociado a la infección por P.c. es el C.M.V. La coexistencia de ambos se explicaría por infección simultánea, simbiosis (16) y/o depresión de la inmunidad por la infección primaria por C.M.V. que facilitarí la infección por gérmenes oportunistas (4).

La mortalidad de la neumonía por P.c. se eleva del 47 al 76o/o cuando se asocia a otros organismos patógenos, según las conclusiones de Steve y Udaya, y en el S.I.D.A. del 14 al 92o/o cuando se asocia a C.M.V. (12).

Todos los pacientes, excepto el Caso Nro. 3, desarrollaron bacterias en los cultivos (Klebsiella pneumoniae en el Caso Nro. 1, Estafilococo dorado en el Caso Nro. 2 y Pseudomonas aeruginosa en el Caso Nro. 4). Solamente en el Caso Nro. 3 pudo considerarse que el compromiso pulmonar era exclusivamente por P.c.

La infección por P.c. afecta casi exclusivamente el pulmón pero se ha hallado compromiso de ganglios linfáticos, hígado, médula ósea y bazo; en las inmunodeficiencias congénitas se han descrito parasitemias generalizadas y fatales (13).

Con respecto a los métodos diagnósticos de la infección por P.c. se ha descrito su hallazgo en el esputo con técnicas de Metenamina Plata o Giemsa, ya sea en casos individuales (6) o con una sensibilidad del 55o/o, en un grupo de pacientes con SIDA y neumonía por P.c. (5).

Inicialmente fue la biopsia de pulmón a cielo abierto el método diagnóstico de elección pero debido al riesgo que esto implicaba en pacientes inmunocomprometidos con alteraciones de la hemostasia (trombocitopenia, insuficiencia renal, etc.), ARM (con o sin presión positiva de fin de espiración) y por las complicaciones post-biopsia, debió investigarse la sensibilidad y especificidad de otros métodos.

El lavado y cepillado bronquial sólo tienen el 37o/o de sensibilidad (13). El L.B.A. tiene grandes ventajas sobre los otros métodos diagnósticos y está propuesto como el procedimiento de elección ante la sospecha de

neumonía por P.c. (8), ya que puede realizarse en todos los pacientes (aún con trastornos de la coagulación y con ventilación mecánica). La sensibilidad es del 82o/o en pacientes inmunocomprometidos, no-SIDA (14) y del 94o/o en pacientes con SIDA (7). Su procesamiento es rápido y puede repetirse fácilmente para seguimiento y ante sospecha de recidiva.

En 3 casos (Nros. 1, 3 y 4) el diagnóstico de neumonía por P.c. fue por L.B.A. y en el caso Nro. 2 por biopsia pulmonar a cielo abierto (Figuras 3 y 4).

La mortalidad natural de la enfermedad es del 100o/o y se reduce significativamente con el tratamiento específico.

El tratamiento actual de elección es la combinación de Sulfametoxazol-Trimetropima (SMZ-TM). Si es factible se prefiere la vía oral, aunque algunos autores sugieren dosis de carga y uso EV inicialmente (10).

La dosis es de 20 mg/Kg/día de T.M. ó 100 mg S.M.Z. por vía oral, o de 15 mg y 75 mg respectivamente si se usa por vía E.V. Se ha observado efectos adversos con esta combinación, especialmente en el SIDA (rash cutáneo y neutropenia) aunque los efectos colaterales se presentan en un 13,8o/o de los pacientes contra un 46o/o cuando se utiliza Pentamidina. El tratamiento con SMZ-TM o Pentamidina se completa en 14 días evidenciándose mejoría clínica y del intercambio gaseoso a los cuatro días de iniciado el tratamiento.

La mejoría clínica se manifestó alrededor del tercer día en el Caso Nro. 1 y del 7mo. día en el caso Nro. 3.

Si bien la incidencia de la neumopatía por P.c. es baja en la población general (0,3 casos/10<sup>6</sup> año, en EE.UU. 1984) (15) la mayor frecuencia y morbimortalidad en individuos de alto riesgo obligan a considerarla como probable causa de neumopatía difusa bilateral en hésped inmunocomprometido y el diagnóstico debe intentarse metódica e ineludiblemente.

## CONCLUSIONES

- La NEUMOPATIA por P.c. sólo se presentó en pacientes inmunocomprometidos.
- En tres de ellos estuvo asociada a infecciones bacterianas confirmadas por hemocultivos positivos; no realizándose investigación de C.M.V.
- El único caso de evolución fatal fue el que

presentaba más grave compromiso del estado general.

- El L.B.A. fue positivo para P.c. en los tres casos realizados encontrándose quistes de P.c. en el examen citológico con técnica de Methenamina-Plata.
- Ningún paciente tuvo reacciones adversas al tratamiento con TMP-SM evidenciándose mejoría clínica y radiológica en tres pacientes.
- Dada la mortalidad del 100o/o de los pacientes con neumopatía por P.c. no tratados, en pacientes inmunosuprimidos con enfermedad alveolo-intersticial difusa la presencia de este microorganismo debe ser investigado de rutina.
- El L.B.A. por su alta sensibilidad y baja morbilidad es el método diagnóstico de elección.

## SUMMARY

4 cases of Pneumocystis Carinii pneumonia, are presented. The patients were immunosuppressed. Microbiology is reviewed. Clinical, diagnostic and therapeutic considerations are made. Pneumocystis Carinii should be considered as a possible etiology in bilateral diffuse pneumonia appearing in immunosuppressed patients. Bronchial-alveolar washing is a non invasive diagnostic procedure and Sulfametoxazol-Trimetoprin is the elective therapy.

## BIBLIOGRAFIA

1. BARRIO, Juan L.; SUAREZ, Manuel, RODRIGUEZ, José L.; SALDANA, Mario J.; POTCHENIK, "Pneumocystis carinii pneumonia presenting as cavitating and non cavitating solitary pulmonary nodules in patients with the acquired immunodeficiency syndrome". *Am. Rev. Resp. Dis.* 1986; 134: 1,094-1,096.
2. BRANDE, Abraham I, M.D., Ph. "Medical Microbiology and Infectious Diseases". Vol. 2 *Textbooks of Medicine*. W.B. Saunders Company 1981 Philadelphia.
3. BURKE, Bárbara A.; ROBERT, A. Gódd M.D., Ph. "Pneumocystis carinii infection". *Medicina* 1973; 52,23
4. CHARTERYCE, S.N.; MILAN, Fiala; WEINER, J.; STIWIART, J.A.; STANY, B.; WARNER, B. "Primary Cytomegalovirus and Opportunistic Infections". *Jama* 1978; 240, 22: 2,446.
5. EVANS, D.A.; RUBIN, E.; BAIER, H. Sputum examination for the diagnostic of Pneumocystis carinii pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1986, 133, 226.
6. FORTUNY, I.E.; TEMPERO KENETH, AMSDEM, Thomas. "Pneumocystis carinii pneumonia diagnosed from sputum and successfully treated with Pentamidine isothronate". *Cancer* 1979; 25:911.
7. GAL, A.A.; KLATT, E.C.; KOS, M.N.; STRIGGLE, S.M. "The Effectiveness of Bronchoscopy in the diagnosis of Pneumocystis Carinii and Cytomegalovirus". *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1987; 111:238.
8. GOLDEN, Jeffrey; HOLLANDER, Harry; STULBARG, Michael; GRAMSU, Gordon. "Bronchoalveolar lavage as the exclusive diagnostic modality for Pneumocystis carinii pneumonia". *Chest* 1986; 90:18.
9. HASLETON, P.S.; CURRY, A. "Pneumocystis carinii: The continuing enigma". *Thorax* 1982; 37: 481.
10. HUGHS, Walter, T. "Pneumocystis carinii Pneumonitis". *Chest.* 1984; 85: 810.
11. LYONS, H.; VINYCHAIKUL, K.; HENNIGAR, G.R. "Pneumocystis carinii pneumonia unassociated other disease". *Arch. Int. Med.* 1961; 108: 129.
12. PATERS, S.G.; PRAKASH, V.B.S. "Pneumocystis carinii pneumonia". *Am. J. of Med.* 1987; 82: 73-78.
13. RAHINI, S.A. "Disseminated Pneumocystis carinii in thimic alimphoplasia". *Arch. Pathol.* 1974; 92: 163
14. STOVER, D.; MUHAMMED, B.Z.; HAYDEE, S.; LANGE, M.D.; GOLD, J.; ARMSTRONG, D. "Bronchoalveolar lavage in the diagnostic of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosupressed host". *Ann. Int. Med.* 1984; 101:1.
15. WALZER, P.D.; PERL, D.P.; KROGSTAD, D.J.; RAWSON, P.G.; SULTZ, M.G. "Pneumocystis carinii pneumonia in the Unites States". *Ann. Int. Med.* 1974, 80: 83.
16. WANG, N.S.; HUANGS, N.; THULBER, W.M. "Combined Pneumocystis carinii and Cytomegalovirus Infections". *Arch. Pathol.* 1970, 90: 529.
17. WINSTON, D.J.; LAU, W.K.; GALE, R.P.; YOUNG, S. "Thime thoprim-Sulfametoxazole for the treatment of Pneumocystis carinii pneumonia". *Ann. Int. Med.* 1980, 92, 762-769.