

Sesión del 2 de junio de 1971

NEUMONÍA POR "PNEUMOCYSTIS CARINII"

Estudio anatómico-clínico en diez lactantes

DRES I. FARRÉ SOSTRES, F. SÁNCHEZ CARRANZA

y A. PALACÍN FORGUE

Instituto de Puericultura

de la Casa Provincial de Maternidad

(*Director Médico: Dr. M. CARBONELL JUANICO*)

Barcelona

Desde enero de 1968 hasta la actualidad hemos observado, en el Instituto de Puericultura de la Casa Provincial de Maternidad, varios casos de neumonías por "*Pneumocystis Carinii*" en lactantes pequeños. Con un criterio rígido, sólo incluimos en este trabajo aquellos que el examen histo-patológico posnecropsia demostró la presencia del agente causal, que constituye el elemento esencial de diagnóstico para la individualización de esa neumopatía.

Aunque con anterioridad a VANEC, JIROVEC y LUQUES, existían descripciones anatómicas de un tipo de neumonía intersticial de etiología desconocida (WÄTGEN, 1913; FEYRTER, 1927; RÖSSLE, 1928; AMMICH y BENECKE, 1937) y VAN DER MEER y BRUG (1942), habían hallado el *Pneumocystis Carinii* en el pulmón de un niño fallecido por neumonía, fueron aquellos autores (1951 y 1953) los que atribuyeron la causa de la enfermedad a dicho agente.

A partir de las primeras publicaciones en países centroeuropeos, la enfermedad ha sido posteriormente descrita en los cuatro continentes. Sin embargo, en España, sólo existe el caso aislado de RODRÍGUEZ VIGIL (1968) y los recientes hallazgos necrópsicos de MORAGAS y VIDAL (1971).

El agente causal, descrito por primera vez por CHAGAS en el animal, en 1909, recibió el nombre de *Pneumocystis Carinii* (P.c.) en 1912 por DELANOË y DELANOË. Aunque no existe base suficiente para su clasifica-

ción taxonómica (no se ha logrado su cultivo *in vitro*, no se conoce su morfología ni sus requerimientos metabólicos, y no se sabe exactamente su modo de transmisión), predomina la opinión de considerarlo un protozoo.

El P.c. es un parásito ubicuo y se ha observado ampliamente en varios animales, en los que vive como saprofito. La infección por P.c. es posible inducirla en ellos mediante varios agentes (cortisona, antibióticos, rayos X), incluso sin exponerles a una fuente de material infectivo conocido. Tiene una especificidad exclusiva para el tejido pulmonar salvo en un caso descrito, y en el hombre la infección ocurre en alguna de las siguientes circunstancias: *a)* La excepcional infección intrauterina; *b)* Niños afectos de hipogamaglobulinemia; *c)* Pacientes de todas las edades tratados con agentes inmunosupresores por diversos procesos, malignos o benignos, o tras trasplantes de órganos; *d)* Sin embargo, la situación clásica es la epidemia en instituciones cerradas, afectándose sobre todo prematuros o lactantes debilitados, en especial si han sufrido infecciones, con frecuencia pulmonares, y tratamientos antibióticos, al menos tres semanas antes de iniciar la sintomatología de la enfermedad (este tiempo es considerado como el límite inferior del período de incubación). Estas eventualidades son claramente observables en los diez casos objeto de nuestro estudio (fig. 1). En un caso la enfermedad complicó una hepatitis infecciosa; hecho también observado por KUMATE (1967).

ANTECEDENTES		
Prematuridad	2	(10)
Distrofia	8	(10)
Deshidratación	6	(10)
Antibióticos	10	(10)
Corticosteroides	2	(10)
Dosis masiva de Vitamina D	0	(10)
Déficit inmunológico primario conocido ...	0	(10)
Estancia en "Sala de contagio" (?)	10	(10)
Infección al menos 3 semanas antes 10(10) (Infecciones múlti- ples 9).	Neumonía	5
	Diarrea	8
	Otitis	4
	Sepsis	2
	Varicela	1
	Hepatitis Bacteriana ...	1
	Absceso parótida	1
	Pielitis	1

Fig. 1

Los datos anteriores hacen suponer que "la neumonía por P.c. es una enfermedad causada por un organismo ubicuo de poca virulencia y limitada especificidad tisular, en un huésped susceptible" (ROBBINS,



1967). "El parásito se transmitiría por vía aérea y bastaría uno o más niños infectados para iniciarse una epidemia en una sala de lactantes, siendo factor suficiente para el contacto la exposición a una alta concentración en el aire."

La distribución por edades en nuestros casos consta en la figura 2. No existió una especial incidencia estacional ni en función de sexo.

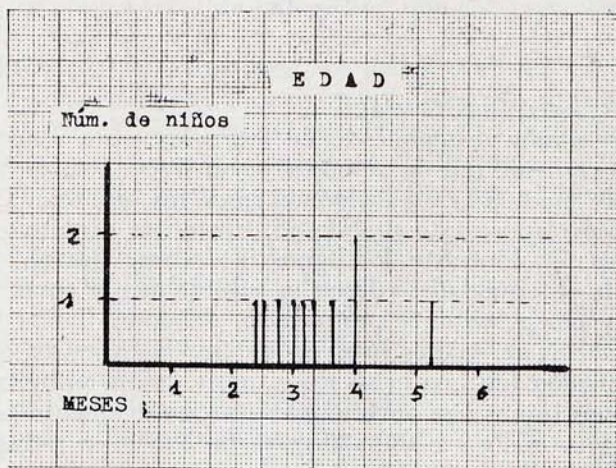


Fig. 2

SIGNOS COMIENZO	
Polipnea	10
Crisis cianosis	3
Palidez grisácea	5
Anorexia	3
Irritabilidad	2
Tos quintosa	3
Fiebre 38-39,5 grados ...	4
Diarrea	4
Hepato-esplenomegalia ...	5
SIGNOS FISICOS	
<m. vesicular	3
Estertores localizados ..	2
Auscultación normal	5

Fig. 3

EVOLUCION			
Comienzo	Curso	Fallecido (día)	
Insidioso (7) ...	Progresivo (4) ...	7 - 7 - 10 - 11	
	Remitente (3) ...	10 - 16 - 15	
Brusco (3) ...	Progresivo (3) ...	3 - 5 - 7	

Fig. 4

ESTUDIO CLÍNICO (figs. 3 y 4).

Un signo común de comienzo en todos los casos es una polipnea superior a 50 resp./m. que se acompaña con frecuencia de una palidez grisácea, fiebre moderada y en algunos casos tos quintosa. Otros signos son inespecíficos: anorexia, irritabilidad, trastornos digestivos y hepatoesplenomegalia. En contraste, los signos físicos son escasos.

Aunque la enfermedad se describe habitualmente como de comienzo solapado y curso bastante prolongado, debemos llamar la atención sobre la frecuencia de inicios bruscos; en tres de nuestros casos la primera manifestación fue una crisis de cianosis. En la primera eventualidad (7 casos) los signos van acentuándose progresivamente con polipnea que puede llegar incluso a 100-130 resp./m. con gran retracción, constante coloración pálida gris de la piel, cianosis a pesar de ser mantenidos en tienda de O₂, tos casi continua, dificultad para la alimentación, taquicardia, adinamia-hipotonía y crisis de agitación con aumento de la cianosis a la mínima manipulación; observamos fiebre en el 75 por ciento de los casos, que es completamente irregular en su curva y grado. En contraste con este cuadro tan espectacular, los signos físicos se hallan reducidos constantemente a una disminución simétrica del murmullo vesicular.

Es frecuente (3 casos) un curso "remitente", o sea, aparentes mejorías de horas o días con disminución de la polipnea y mejoría del aspecto general y coloración, para volver de nuevo a empeorar.

En las formas de comienzo insidioso los niños fallecieron de los 7 a los 16 días de haber iniciado el síndrome.

En las formas de comienzo brusco, la sintomatología progresa rápidamente falleciendo de los 3 a los 7 días del inicio, a pesar del tratamiento adecuado.

Son signos de mal pronóstico, que indican que probablemente el niño fallecerá antes de cinco días: crisis de cianosis, intensa palidez grisácea, polipnea muy progresiva, taquicardia, respiración irregular, adinamia-hipotonía, tos quintosa repetida, notable disminución del murmullo vesicular.



Hasta aquí hemos descrito los casos de evolución fatal, objeto de este trabajo. En los que la evolución es favorable de un modo espontáneo, el curso suele ser prolongado, con un comienzo solapado y un período de estado de dos a cuatro semanas, volviendo a la normalidad gradualmente y sin dejar secuelas. En los casos de evolución favorable y tratados, el carácter progresivo de la enfermedad cesa paulatinamente en el espacio de una semana.

DATOS DE LABORATORIO.

No existe ningún dato de laboratorio que sea específico de la enfermedad.

Las cifras de leucocitos/mm³, se distribuyen así ($\times 10^3$): 5-10, un caso; 10-15, 3 casos; 15-20, 4 casos; 20, 2 casos. En un mongólico la cifra se elevó a 52.000, no pudiéndose completar su estudio. En ocho niños había una desviación a la izquierda del hemograma, no hallándose eosinofilia en ningún caso. El proteinograma fue normal en todos los casos.

El Astrup, realizado en todos los niños, indicó una acidosis respiratoria leve PCO₂ de 50 a 60 mm. Hg., la saturación de O₂ analizada en 3 casos, dio unas cifras de 39, 50 y 80 por ciento, en atmósfera de O₂. Estos datos corresponden al síndrome de bloqueo alveolapilar, que existe en esta enfermedad.

Es difícil hacer controles seriados de la calcemia a estos niños, ya que la mínima manipulación les empeora gravemente. Por ello sólo podemos aportar determinaciones aisladas en seis casos, y en dos de ellos la calcemia era superior a 11 mg. por ciento (11'2 mg. por ciento). En un caso con calcemia normal se halló, en el examen histo-patológico, una moderada nefro-calcinosis; y en otro con calcemia también normal, una necrosis del epitelio de los túbulos contorneados proximales.

El valor de la hipercalcemia y de las lesiones renales en la neumonía por P.c. fue señalado por HALLMAN, TÄHKÄ y AHVENAINEN en 1954 y 1955, y se atribuyó a las hiperdosis de vitamina D. Posteriores estudios, entre ellos el de PRANDI FARRÁS (1957), han hecho responsable de dicho trastorno metabólico a la anoxia.

EXAMEN RADIOLÓGICO (figs. 5, 6 y 7).

Es un hallazgo común a todos los casos la afectación bilateral y casi siempre simétrica, quedando libres las bases y la periferia que se hallan ocupadas por enfisema. Las imágenes son ya bien patentes desde el inicio de los síntomas y cambian poco de aspecto durante el curso de la enfermedad. El aspecto más frecuente que hemos encontrado consiste en unas opacidades irregulares, de contorno mal definido y bastante densas que en algunas placas confluyen en zonas homogéneas más importantes. Ambos tipos de imágenes pueden alternar con otras radiotransparentes dando un aspecto general reticulado o en panal. Con

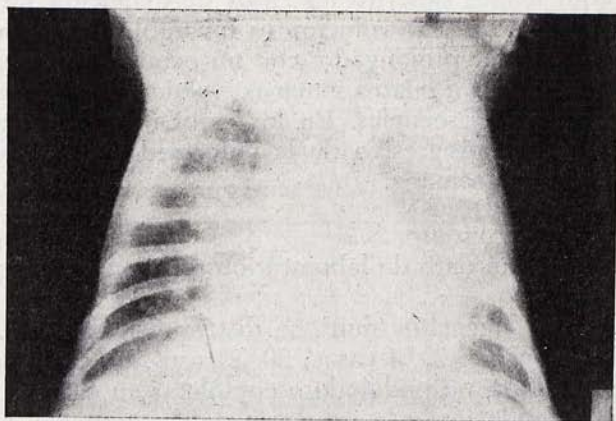


Fig. 5. — Grandes opacidades homogéneas. Aspecto claro de vértices, periferia y bases. Imagen de halo de enfisema (señalado por una flecha).

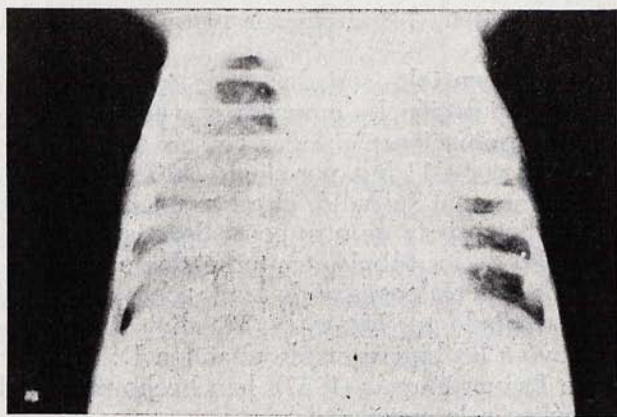


Fig. 6. — Nódulos semiconfluentes sobre un fondo de infiltración difusa con base libre. Neumomediastino HD. Neumotórax HD, tras punción-biopsia.

menos frecuencia hemos observado el clásico aspecto en “vidrio esmerilado”, consistente en una infiltración homogénea y más blanda formada por finas granulaciones, entre las que, en algunas radiografías, se alternan pequeñas zonas radiotransparentes dando una imagen de aspecto espumoso. Sólo en una ocasión hemos visto cada uno de los siguientes aspectos: opacidades hiliofugales tipo “pulmón catarral”; ban-

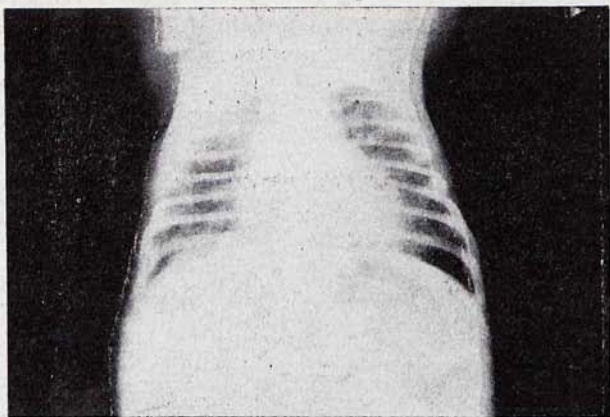


Fig. 7. — Imagen en panal: zonas localizadas de enfisema en el seno de otras condensadas. Bases hiperclaras.

das lineales a partir del hilio; imagen de "halo de enfisema" de Feinberg (pequeñas bullas de enfisema centradas sobre un islote de atelectasia).

Las posibles complicaciones visibles a rayos X son: neumotórax, neuromediastino, fractura costal, cardíomegalia por insuficiencia cardíaca. Nosotros hemos observado neuromediastino visible radiológicamente en dos casos, y en un tercero se halló únicamente en la necropsia.

ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO.

Los hallazgos anatómo-patológicos de los diez casos estudiados son superponibles.

Aspecto macroscópico: Los pulmones aparecen voluminosos, no colapsados, de consistencia firme y coloración gris amarillenta. La superficie de corte muestra una imagen reticulada con septos lobulillares prominentes. La pleura no muestra alteraciones patológicas (SPENCER, 1968).

Aspecto microscópico: Existe una afectación difusa del parénquima pulmonar, mostrando una imagen histo-patológica propia de una neumonía intersticial crónica (fig. 8). Aparecen tabiques alveolares aumentados de espesor e infiltrados por linfocitos, moderada cantidad de células plasmáticas y células redondas, no existiendo proliferación fibrosa (fig. 9). Las células alveolares limitantes son muy prominentes, adquiriendo una forma cúbica e incluso puede existir una acentuada hipertrofia de dichas células, encontrándose descamadas en la luz de algunos alvéolos (BOLLANDE, 1967) (figs. 10, 12 y 13). Los espacios aéreos periféricos pulmonares, especialmente los alvéolos y conductos alveolares, se hallan distendidos, estando ocupados por una sustancia de aspecto espumoso ligera-

mente eosinófila, en cuyo seno aparecen pequeños cuerpos basófilos, en preparaciones teñidas con hematoxilina-Eosina (fig. 11). En la tinción P.A.S., el contenido de los espacios aéreos muestra una imagen en panal, al colorearse las cápsulas de los quistes (figs. 12 y 13). Sin embargo, una imagen más neta nos da la impregnación con Plata-Metenamina, que



Fig. 8. — E-O 95 X



Fig. 9

tiñe de color negro solamente algunos quistes, la mayoría esferoidales, adoptando algunos de ellos una forma en semiluna. Con este método evidenciamos, además de la cápsula, la presencia en el interior del quis-

te, de un corpúsculo oscuro de disposición central o mural (WINSLOW, 1968) (figs. 14 y 15). En algunos alvéolos en que no aparece material espumoso en su luz, hallamos membranas hialinas (KISSANE, 1967).

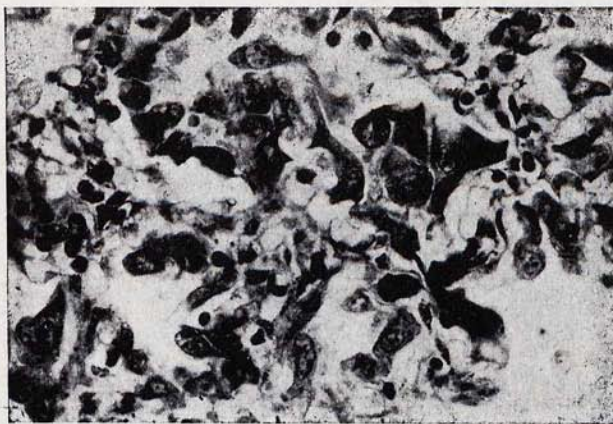


Fig. 10. — Giemsa 600 X

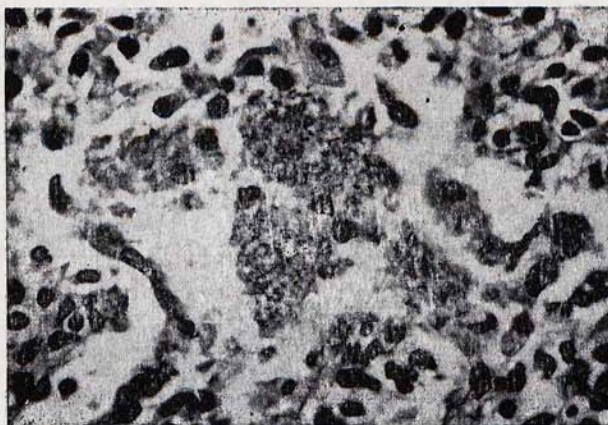


Fig. 11. — H-E 600 X

La existencia de unas paredes alveolares engrosadas, infiltradas por células plasmáticas y linfocitos, con células alveolares prominentes, junto a la presencia, en los espacios aéreos periféricos distendidos, de un

material espumoso eosinófilo (E-O) que muestra una estructura en panal (P.A.S.), en el cual se pueden demostrar quistes de *Pneumocystis* (Plata-Metenamina), nos conduce al diagnóstico de *Neumonía por Pneumocystis Carinii*.

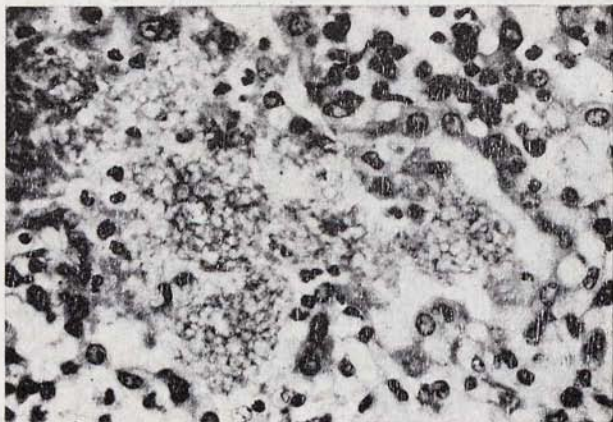


Fig. 12. — P.A.S. 600 X



Fig. 13. — P.A.S. 1.500 X

DIAGNÓSTICO.

Es necesaria la demostración directa de los quistes de *Pneumocystis* para hacer un diagnóstico válido. Ello se puede conseguir *in vivo* mediante la biopsia pulmonar por punción percutánea; nosotros la hemos

realizado en tres ocasiones, pero creemos que es sumamente peligrosa en las formas graves y avanzadas, por lo que en estos casos la hemos abandonado. Para varios autores tiene menos riesgos la biopsia por toracotomía. En cuatro ocasiones hemos investigado la presencia del parásito

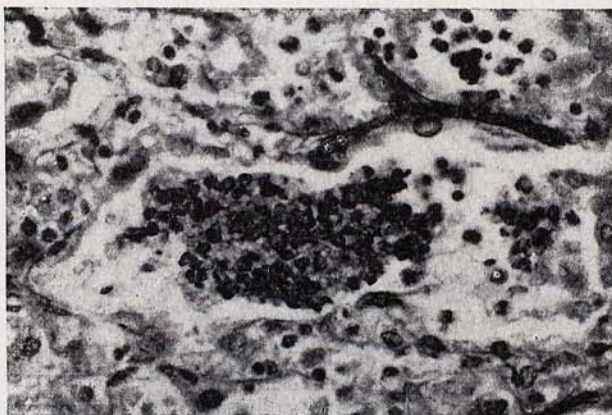


Fig. 14. — Plata Metenamina 600 X

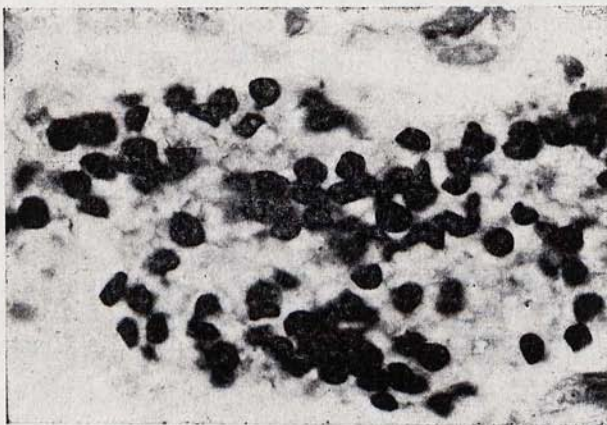


Fig. 15. — Plata Metenamina 1.500 X

en la expectoración (técnica de LE TAN VINH con tinción Gram Weigert) sin resultados positivos. No hemos puesto en práctica el test de fijación de complemento descrito por VIVELL y cols., 1956. El diagnóstico clínico sólo puede ser de sospecha cuando se reúnen una serie de elementos:



ambiente epidemiológico, lactantes de uno y medio a cuatro meses con los antecedentes y signos clínicos antes descritos, escasos hallazgos en el examen físico y radiografía evocadora. Sin embargo, muy parecidas características, sobre todo radiológicas, se dan en otras varias enfermedades, tales como la proteinosis alveolar, el *síndrome de Hamman-Rich*, la neumonitis vírica, el *síndrome de Wilson-Mikity*, la reticulosis, la neumonía intersticial pertusoide, la neumonía lipoidea, la hemosiderosis pulmonar. El diagnóstico puede ser todavía más difícil en los casos de comienzo brusco y curso rápido, que pueden llevar a confusión con un síndrome aspirativo, una insuficiencia cardíaca, etc.

TRATAMIENTO.

Actualmente el tratamiento de elección es el isotionato de pentamida, introducido por Ivády y Páldy en 1958. Los resultados son alentadores, con la condición de iniciar el tratamiento precozmente y no tratarse de formas clínicas de evolución aguda. Nosotros, salvo en un caso en que no fue sospechado el diagnóstico, hemos tratado los enfermos de la siguiente forma: en dos casos con *Glucantine*; en un caso con *Neostibosan*; y los seis restantes, al poder conseguir el preparado, que no existe en el comercio español, con *Isotionato de Pentamidina* a la dosis de 4 mg./kg. y día intramuscular. La ineffectividad del tratamiento se explica por las circunstancias antedichas: diagnóstico tardío y, especialmente, la frecuencia de formas de evolución aguda. En otros cuatro niños, que no incluimos en este trabajo, ya que no cumplen con un estricto criterio científico, la enfermedad respondió positivamente al fármaco.

No hace falta detallar el indispensable tratamiento complementario: oxigenoterapia, mantenimiento de la hidratación y aporte calórico por vía endovenosa, hemoterapia o tónicos cardíacos, si es necesario, etc.

RESUMEN.

Se describen las características clínicas y el estudio histo-patológico de diez niños fallecidos a consecuencia de la *neumonía por pneumocystis Carinii*, enfermedad excepcionalmente descrita hasta ahora en España.

BIBLIOGRAFIA

1. RODRÍGUEZ VIGIL, E.; M. ZOMEÑO, C. SOLER, J. LÓPEZ, J. MARTÍN y A. COTERO: *Neumonía intersticial por pneumocystis carinii*. Rev. Esp. de Pediat., 34: 411-424, 1968.
2. JIROVEC, J.: *Das problem der Pneumocystis Pneumonien vom parasitologischen Standpunkte*. Mschr. Kinderheilk. 108: 136-142. 1960.



3. SALFELDER, K. and J. SCHWARZ: *Neumocystosis. Current concepts and recent advances*. Amer. J. Dis. Child, 114, 6: 693-699. Dec. 1967.
4. ROBBINS, J.B.: *Pneumocystis carinii Pneumonitis. A review*, Pediat. Res. 1: 131-158 (March), 1967.
5. LILLEHEI, J.P.; J.L. FUNKE, CH.W. DRAGE, H.L. SCHARP and B.A. BURKE: *Pneumocystis Carinii Pneumonia*. J.A.M.A. 206, 3: 596-600 (Oct.), 1968.
6. PRANDI FARRÁS, F.: *Neumonía intersticial de células plasmáticas. Hipercalcemia y nefrocalcinosis*. Medicina Clínica, XV. 28, 1: 5, 12 (enero), 1957.
7. LE TAN VINH; A.M. COCHARD, VU TRIEN DONG and W. SOLONAR: *Diagnóstico in vivo de la Pneumonie a pneumocystis*. Arch. Franc. Péd. XX, 7: 773-792, 1963.
8. SHELDON, W.H.: *Pulmonary pneumocystis carinii infection*. J. Pediat., 61, 5: 780-791 (Nov.), 1962.
9. BOSMAN, C.: *Hypervitaminosis D and Pneumocystis pneumonia in a infant*. Helvética Paediatrica Acta, 20, 3: 300-309 (jul.), 1965.
10. BEYER, P.; L. FRUNHLING, M.L. KLEIN et F. DOLLE: *Contribution a l'étude de la Pneumonie interstitielle a Pneumocystis Carinii du jeune nourrisson*. Arch. Franc. Péd. XVI, 3: 42-68, 1959.
11. KENDIG, E.L.: *Disorders of the respiratory tract in children*. 304-307, 1967. W.B. Sanders company. Philadelphia and London.
12. MARSHALL, W.C.; H.J. WESTON and M. BODIAN: *Pneumocystis carinii pneumonia and congenital hipogammaglobulinemia*. Arch. Dis. Childh., 39, 203: 18-25 (Feb.), 1964.
13. BEYER, P.; E. SIAT-STOESSLE et M.L. KLEIN: *Les troubles du calcium au cours de la Pneumonie interstitielle a Pneumocystis Carinii*. Arch. Franc. Péd. XIX, 10: 1.377-1.387, 1962.
14. EBEL, K.D. y H. FENDER: *Progresos en radiología pediátrica. Tomo I. Aparato respiratorio. Las alteraciones radiológicas en la neumonía neomocística y sus bases anatómicas*. 196-220, 1970. Ediciones Morata, S.A. Madrid.
15. RUSKIN, J. and J.S. REMINGTON: *The compromised host and infection. I Pneumocystis carinii Pneumonia*. J.A.M.A. 202, 12: 1.070-1.074 (Dec.), 1967.
16. WILSON, J.F.; B. CRASS and L. GARZA: *Pneumocystis Carinii pneumonia. Report of a case and review of the recent literature*. Pediatrics, 25, 3: 469-476 (March), 1960.
17. KUMATE, J. y L. BENAVIDES: *Hepatitis infecciosa en el lactante complicada con neumonía por Pneumocystis Carinii*. Bol. Med. Hosp. Infantil México. 24: 75-82, 1967.
18. CAPITANO, M.A. y A. KIRKPATRICK: *Neumonía por Pneumocystis Carinii*. Amer. J. Roentgenol. 97: 174-180, 1966.
19. MORAGAS, A. and T. VIDAL: *Pneumocystis Carinii pneumonia. First autopsy series in Spain*. Helvetica Paediatrica Acta. 26, 1: 71-74 (April), 1971.



20. KISSANE, J.M. and M.G. SMITH: *Pathology of infancy and childhood*. The C.W. Mosby Co. St. Louis 1967.
21. SPENCER, H.: *Pathology of the lung*, Pergamon Press Oxford 1968.
22. WINSLOW, D.J.: *Histopathologic diagnosis of protozoal diseases*. In Somers S.C. Pathology annal. London, 1968.
23. BOLANDE, R.P.: *Cellular aspects of developmental parthology*. Lea and Febiger Philadelphia, 1967.
24. KERPEL-FRONIUS, E.; F. VARGA and G. BATA: *Blood gas and metabolic studies in plasma cell pneumonia and in newborn prematures with respiratory distress*. Arch. Dis. Child. 39: 473-480, 1964.