

REFERATE GENERALE

Clinica de Pediatrie nr. 2 (cond.: conf. dr. Z. Pap, doctor în medicină)
din Tîrgu-Mureş

PNEUMONIA INTERSTIȚIALĂ PLASMOCELULARĂ CAUZATĂ DE PNEUMOCYSTIS CARINII

Z. Pap

Pneumonia cauzată de *Pneumocystis carinii* (P.C.) nu mai este o raritate. Interesul — însă rămîne constant din cauza multiplelor probleme referitoare la agentul etiologic datorită dificultăţilor de diagnostic intravital.

Maladia este cauzată de un protozoar pus în evidenţă de *Chagas* (1909) şi de *Carini* (1910) în plămînul de porc, respectiv şoarece.

Pneumocystis carinii, considerat agent cauzal a putut fi demonstrat in vivo numai în cîteva cazuri ocazionale pînă acum cîţiva ani, cînd *Tam* şi *Vinh*, iar recent la noi în ţară *Panaitescu*, *Toma*, *Costea* şi *Butnaru* şi colab. au putut să-l pună în evidenţă în secreţia faringiană a bolnavilor. Ultimii autori accentuează că agentul cauzal al pneumoniei interstiţiale plasmocelulare (p.i.pl.) este P.C., chiar dacă secreţia faringiană este negativă (6, 8, 26).

Benecke şi *Ammich* au fost primii, care în anul 1938, independent unul de altul, au recunoscut p.i.pl. ca un tablou clinic de sine stătător, diferenţînd-o de pneumonia alveolară. În publicaţiile lor au specificat că p.i.pl. este o pneumonie aparte a prematurilor cu o infiltrare intensivă a ţesuturilor peribronşiale cu limfocite şi celule plasmocitare (7, 10, 13).

P.i.pl. sau pneumocistoza este o boală pulmonară provocată de parazitul *Pneumocystis carinii*. Poziţia sistematică a acestui parazit este încă foarte controversată. După unii autori, este mai apropiat de protozoare. *Jirovec* şi colab. îl situează între haplosporidii grup de graniţă între protozoare şi protofite. După alţi autori, trebuie introduse între fungi (14).

După *Jirovec* şi colab. parazitul urmează în organismul parazitat un ciclu evolutiv, care începe prin trofozoit, un corpuscul mic, oval sau rotund, măsurînd 1,5—2 microni.

Pereţii intraalveolari se îngroaşă din cauza infiltraţiei lor cu leucocite, între care predomină plasmocitele. De aici, numele bolii de pneumonie interstiţială plasmocitară (P.I.P.). Netratată, această boală duce la exitus prin asfizia cauzată de blocarea alveolelor pulmonare şi a bronhiolilor de masa parazită. Ea se manifestă prin tahipnee şi cianoză, tuse şi o expectoraţie spumoasă. Formula leucocitară arată unei eozinofilie de peste 10⁰/₀ şi o creştere a numărului polinuclearelor neutrofile. Boala evoluează în general fără febră ridicată. Mortalitatea pneumocistozei netratate depăşeşte 50⁰/₀.

Pneumonia interstițială este un termen clinicopatologic, folosit pentru denumirea pneumonitelor alveointerstițiale cu: exudat alveolar spumos — eozinofil, alveolită areolară „în fagure“, edem și inflamație interstițială predominant plasmolimpocitară.

Cu toate că P.C. are o afinitate pulmonară aproape exclusivă, poate fi totuși prezent în splină și ganglioni mediastinali. Apare în țesuturi sub două forme: închistat și liber (14, 16). Chisturile de *Pneumocystis carinii* prezintă la rindul lor aspecte variate, care probabil se datoresc unor stadii diferite de evoluție. Chistul cel mai tipic este un element sferic de 6—8 microni, cu contur net, conținând în interior opt sporozoizi, măsurând fiecare 1—2 microni, așezați de obicei în rozetă. Capsula chistului este alcătuită din mucopolizaharide, conținând chitosamin și glicolipide (19).

Capsula are proprietăți antigenice și antrenează un răspuns anticorp-antigenic, cu legarea de IgG și IgM pe suprafața capsulei (9).

Este de remarcat că infecția, clinic se manifestă la om cu *Pneumocystis carinii*, se grețează la persoane cu multiple handicapuri biologice. Este accentuat că *Pneumocystis carinii* are o afinitate tisulară specifică, afectând aproape exclusiv țesutul pulmonar. Leziunile morfologice predomină inițial în spațiul intraalveolar, unde prezența protozoarului în număr mare produce un exudat alveolar spumos-eozinofil caracteristic, cu structură alveolară, în „fagure de miere“. Cu mare probabilitate, prezența numai intraalveolară a protozoarului se explică prin faptul că nevoile sale biochimico-metabolice se găsesc numai în mediul intraalveolar. În cursul evoluției apare o infiltrație a septului alveolar, inflamația interstițială fiind de natură mononucleară (histo-limfoplasmocitară) (9, 25). Atingerea interstițială este secundară leziunii alveolare, precum și apariția unei fibroze și consolidări ulterioare (23).

Leziunile histopatologice complexe induse de protozoar se dezvoltă încet, fiind necesare în general 3—6 săptămâni ca alterările să invadeze teritoriile întinse ale parenchimului pulmonar.

Aceste leziuni: alveolita primară — cu umplerea alveolelor și a bronhiolilor cu un material spumos parazitar — asociată cu îngroșarea septurilor intraalveolare (prin infiltrat celular inflamator și edem interstițial) determină o alterare metabolică caracteristică: blocada alveolocapilară (21, 23). Aceasta din urmă induce hipoxemia severă (scăderea pO_2), retenția de CO_2 (hipercapnie, creșterea pCO_2), scăderea pH-ului sanguin și cîteodată scăderea excesului de baze (B.E.), cauzînd în majoritatea cazurilor acidoza respiratorie decompensată (Geormăneanu). Evaluînd tulburarea homeostazei gazelor sangvine prin micrometoda Astrup, *Meilă* și colab. sînt de părere că pneumocistoza pulmonară deține un mecanism fiziopatologic mixt: a) defecte de difuziune a gazelor la nivelul alveolocapilar (blocada) cu hipoxemie gravă și b) o hipoventilație alveolară marcată de tip obstructiv (obstrucție bronhiolară), cu hipercapnie și hipoxemie secundară (23, 24).

Prima descriere a tabloului clinic aparține lui *Raspe* în 1939 și *Nutsche* în anul 1940, modificările anatomopatologice fiind cunoscute deja.

Maladia apare la sugari tineri, dar mai ales la prematuri și distrofici cu o rezistență scăzută provenind mai ales din colectivități de copii.

Deși se cunosc tot mai mult aspectele clinice ale bolii, etiologia, epidemiologia, profilaxia și tratamentul bolii ridică probleme serioase. În urma progreselor obținute însă, în domeniul cercetărilor parazitologice, bacteriologice, micologice, histoanatomopatologice, s-a putut delimita în ultimii ani noțiunea pe p.i.pl.

Azi este acceptat, în urma datelor publicate la sfârșitul anilor 1940 că p.i.pl. este o îmbolnăvire infecțioasă și are caracter epidemic.

În Europa pneumocistoza pulmonară a apărut între anii 1945—1953 sub formă de epidemii în creșe și în serviciile de prematuri și la sugari sub vârsta de 6 luni, înregistrând o mortalitate extrem de ridicată. Cazuri sporadice s-au semnalat și în alte părți ale lumii.

Surprinzător, boala continuă să fie considerată rară „neobișnuită”, dar probabil că este vorba de cazuri „scăpate”, nediagnosticate. În ultimii ani în țara noastră se semnalează însă creșterea frecvenței acestei afecțiuni (1, 4, 8, 10, 17, 18, 22). Incidența mare nu are relații cu anotimpul, zona geografică, sau sexul, dar vârsta mică reprezintă un important factor de risc, pe lângă diferite handicapuri biologice.

Factori favorizanți. Având în vedere că *Pneumocystis carinii* are o patogenie condiționată și poate fi considerat ca un saprofit extrem de răspândit, terenul biologic joacă un rol important în greșirea pneumocistozei pulmonare. Boala apare în majoritatea cazurilor la următoarele grupe de bolnavi: prematuri (dezvoltare incompletă a mecanismelor de răspuns imun) sau sugari cu handicap biologic evident (hipotrofie neonatală, malnutriție); sugari sau copii cu deficiență imună primară (deficiență imună celular-mediată, aplazie timică ereditară, dis-hipo -sau agmaglobulinemie congenitală) sau cu deficiențe imunologice dobândite, tranzitorii sau de durată (proliferări maligne — în special leucemie — tratament îndelungat cu agenți citostatici sau imunosupresiv, corticosteroizi, antibiotice); sugari cu dereglări metabolice pulmonare complexe (malformații ale aparatului digestiv, rahitism, mucoviscidoză); sugari cu malformații congenitale majore (cardiopatii, maladia atreziantă a căilor biliare); sugari proveniți din sarcini patologice etc. (1, 11, 13).

Trebuie subliniat că de fapt orice factor (vârsta mică, defect imunologic) care limitează posibilitatea organismului de a se apăra, ușurează producerea și ulterior agravarea evoluției bolii. Este ceea ce a fost numit „factor X” indispensabil vieții parazitului și producerii bolii.

Tabloul clinic se manifestă, pe de o parte, prin discordanța între prezența sindromului funcțional de pneumopatie acută și discreția simptomelor fizice și stetactustice caracteristice pneumopatiilor, iar pe de altă parte, prin contrastul dintre puținele manifestări clinice pulmonare și intensitatea simptomelor radiologice. Această simptomatologie poate să varieze ca intensitate și să se modifice în funcție de vârstă, de terenul pe care evoluează, de caracterele particulare și virulența agentului patogen.

Sindromul funcțional din p.i.pl. la sugari se poate asocia cu o componentă astmatiformă, manifestată prin respirație șuierătoare și dispnee. Tusea este uscată, spastică, chinuitoare, epuizantă. La examenul aparatului respirator găsim de obicei discordanță între semnele obiective minime și intensitatea sindromului funcțional respirator. În unele cazuri

se observă numai o polipnee intensă, 80—100 respirații pe minut, fără să se poată percepe simptome percutorie sau stetacustice pulmonare.

La sugari apar destul de des în cursul p.i.pl. zone de atelectazie, care dacă sînt întinse, pot să dea la percuție submatitate, ca simptom de condensare pulmonară. În primul trimestru de viață, din cauza particularităților morfofuncționale ale plămînilor, p.i.pl. la care se asociază edem alveolar, pot evolua cu prezența de raluri subcrepitante și crepitante ce indică leziuni bronhoalveolare.

În diagnosticul clinic, un rol foarte mare îl are examenul radiologic, care de altfel este obligatoriu în toate cazurile de pneumopatii. Se poate constata deja înaintea apariției simptomelor clinice, radiologice, imaginea de sticlă mată. Apoi apar modificări atelectazice și infiltrative aproape exclusiv paravertebral cu umbre fine nodulare și desen trabecular, emfizem retrosternal și diafragme coborite (9, 15, 21, 25).

Substratul anatomopatologic constă în modificările patologice la nivelul peretelui alveolar, la care se adaugă și altele în funcție de macro-și microorganism. Predomină fenomenele vasculare și exudative, care reprezintă baza morfologică a formelor de p.i.pl. Macroscopic plămînul apare roșu-vioaceu, de consistență crescută cu zone de indurație, alternînd cu zone emfizematoase. Microscopic se constată septuri alveolare îngroșate, infiltrate cu celule limfo-plasmo-mononucleare.

În cazurile cu p.i.pl. observate de noi 72,70% erau prematuri, dintre care 31,20% cu prematuritate de gradul I, 40,0% de gradul II și 28,70% de gradul III. Este apreciabil de asemenea și faptul că, numai 15,40% a bolnavilor erau sugari eutrofici, iar 17,20% prezentau malnutriție de gradul I, 48,10% de gradul II și 19,090% distrofie de gradul III, deci copii handicapați prin prematuritate și malnutriție.

Diagnosticul pozitiv. Boala va fi suspectată (pînă la certitudine) la sugari din primul trimenon de viață, la cei cu handicapuri biologice pre-și postnatale multiple, la sugari multispitalizați, care fără altă cauză prezintă o detresă respiratorie severă, cu imagine radiologică mai mult sau mai puțin caracteristică (7, 19, 20, 23).

Criteriile de diagnostic pozitiv pot fi astfel rezumate:

1. Diagnosticul este posibil ori de cîte ori întîlnim o pneumopatie acută la sugari, în prezența factorilor predispozanți pentru pneumocistoză pulmonară (factorul X) (4, 15, 22).

2. Diagnosticul este probabil în orice pneumopatie acută care intru-ște următoarele caracteristici clinice (8, 12, 17, 20, 22):

— debut insidios, oboseală la efort (mișcare, alimetanție), cianoză perioronazală permanentă, tahipnee progresivă, tuse seacă chinuitoare, în accese, stare afebrilă — subfebrilitate, curbă ponderală staționară. sindrom infecțios redus, sindrom de detresă respiratorie progresivă mixtă în discordanță cu rezultatele negative ale examenului fizic; stetacustic pulmonar fără semne patologice, lipsa fenomenelor digestive.

— examenul radiologic are o mare importanță pentru diagnostic, dar nu pe deplin patognomonic, avînd valoare numai în contextul sindromului clinic. Tabloul radiologic evoluează în mai multe faze succesive, primele trei dintre ele fără echivalent clinic. Doar în stadiul al IV-lea

intilnim desen interstițial sporit și edem alveolar, scăderea difuză a radioluminozității (imagine de „geam mat“), infiltrate pulmonare bilaterale cu origine hilară și extensie periferică (figura de „fluture“). În stadiul al V-lea cimpurile pulmonare sînt hiperexpandate, supraaerarea fiind mai pronunțată la periferie. În acest stadiu aspectul radiologic poate fi complicat deja cu prezența sindromului „air-block“ (emfizem interstițial bulos cu convergență hilară, pneumomediastin spontan izolat sau asociat cu pneumotorax) (1, 22).

— evoluție trenantă,

— procent mare de letalitate,

— evoluția epidemică — dintr-o anumită colectivitate de asistență pentru prematuri sau distrofici — are anumite caractere: — debutul epidemic aparent, cu cazuri sporadice timp de 2—4 luni, pentru ca să se înregistreze apoi un apogeu de morbiditate, urmat de altul în următoarele 1—2 luni (3),

— proba terapeutică pozitivă la unul dintre medicamentele folosite în tratamentul pneumocistozei pulmonare.

Acest „set de criterii“ clinico-epidemiologice poate furniza suficient suspiciunea de pneumocistoză, care completat cu date de laborator (hipoproteinemie ± hipogamaglobulinemie, disgamaglobulinemie cu hipo-IgG serică, rezultatele Astrup evidențiind acidoză respiratorie și hipercapnie), și cu examenul radiologic, confirmă diagnosticul în marea majoritate a cazurilor (15).

Cel mai sigur criteriu de diagnostic pozitiv intravitam rămîne însă demonstrarea parazitului prin biopsie pulmonară sau aspirat pulmonar și mai puțin satisfăcător, din aspirat traheal prin caracter endotraheal sau pe frotiu amigdalian.

Aplicînd tratament cu 2—3 antibiotice simultan și corticoterapie, cu două decenii în urmă, mortalitatea noastră a fost foarte ridicată, de 59,20%.

Pe baza literaturii de specialitate (12, 15, 20), am introdus și noi tratamentul cu Pentamidina (Lomidina), aceasta avînd efect asupra agentului patogen.

Pentamidina (diaminostilbendi-hidroayiection-sulfonat) este un medicament care are efect protozoicid, fungicid și anticanceros. Se întrebuițează în tratamentul tripanozomiazei, kala-azarei și a cancerului. *Lomidina* (discarbonamido-4 fenoxi-1.5-pentan) cu indicațiile *Pentamidinei* am folosit-o de asemenea cu rezultate bune.

Am administrat 4 mg/kg corp/24 ore de Pentamidină sau Lomidină în injecții intramusculare, o dată pe zi timp de 10—12 zile. În 30% a cazurilor i-am asociat și 1—2 antibiotice, unul de obicei cu spectru larg în cazurile cu infecții secundare.

În urma tratamentului cu Pentamidină (Lomidină) mortalitatea prin p.i.pl. a scăzut la 15,5% față de 59,20% în cazurile tratate fără acest medicament. Efectul favorabil a apărut după 8—10 zile de tratament, după care tahipneea, cianoza au diminuat, apetitul a revenit treptat, menținînd însă tratamentul pînă la 10—12 zile în vederea prevenirii recidelor.

Din cauza acestor rezultate apreciabile — care pe baza datelor din literatura de specialitate se pot îmbunătăți pînă la 3—5% prin introdu-

cerea tratamentului mai precoce, în primele ore după apariția simptomatologiei — este absolut indicată utilizarea Pentamidinei (Lomidinei) în tratamentul p.i.pl. asociată cu Biseptol 20 mg/kg corp, din componentul trimetoprimului (26).

Am introdus în tratamentul pneumocistozei Hydergine-ul, care prin modificările circulatorii pe care le provoacă în plămâni ar crea condiții nefavorabile dezvoltării parazitului. Doza este de 3—5 picături, de 4—6 ori pe zi din soluția de 1⁰/₁₀ per oral, sau în injecții intramusculare 0,1—0,2 mg/kg corp zi. Presupunem că utilizarea acestui medicament este indicat pe lângă medicamentele antiparazitare amintite.

Cu aceste afirmații este sugerată și importanța profilaxiei, prin evitarea și înlăturarea tuturor factorilor care pot tulbura dezvoltarea normală a sugarilor. Se impune cu rigurozitate izolarea bolnavilor suferinzi de p.i.pl., respectarea severă a normelor sanitare în ceea ce privește personalul sanitar care îngrijește sugarii prematuri și malnutriți, dezinfectarea saloanelor și evitarea hospitalismului.

Bibliografie

1. *Ajtai P. Ecaterina* și colab.: Consfătuirea interjudețeană de pediatrie: „Problemele pneumoniei interstițiale cu *Pneumocystis carinii*”, Odorheiu Secuiesc, 21 mai 1977, 7; 2. *Balla A.* și colab.: idem, 8; 3. *Căruntu Fl.*: Ped. (București) (1976), XXIV, 1, 29; 4. *Chipail Asia*: Ped. (București) (1974), XXIII, 5, 385; 5. *Chișu I.*: Consfătuirea de Pediatrie pe țară. „Pneumopatiile acute dispensarizate la copil”, Craiova, 23 noiembrie 1972; 6. *Costa Agela* și colab.: Consfătuirea Interjudețeană de Pediatrie Odorheiu Secuiesc (vezi bibl. 1), 16; 7. *Dutz W., Khodadad E. J., Post C.*: Z. Kinderheilk., (1974), 117/4, 241; 8. *Geormăneanu M.*: Pediatrie, Ed. Did. și Ped., București, 1983; 9. *Goetz O.*: Münch. Med. Weschr. (1959), 101, 1411; 10. *Goldis Gh.* și colab.: Pneumonia interstițială plasmoelulară. Ed. Med., București, 1982; 11. *Hughes W. T.*: Am. J. Dis. Child. (1971), 122, 283; 12. *Ivány Gy., Páldy L., Koltay M.*: Lancet (1967), 7489, 616; 13. *Jaklovszky A.*: vezi bibl. 1, 1; 14. *Jirovec O., Vanek J.*: Zbl. allg. Path. Anat. (1954), 92, 424; 15. *Johnson H. D., Warren W. I.*: J.A.M.A. (1970), 216, 6, 712; 16. *Kucera K., Valousek T.*: Folia parazitol., Praha (1966), 13, 113; 17. *Meila P.* și colab.: Ped. (București) (1976), XXV, 1, 43; 18. *Nagy V.* și colab.: vezi bibl. 1, 12; 19. *Pailleretz F., Costa E., Srenel J., Lejeune C.*: Ann. de Ped. (1975), 11, 2589/802; 20. *Perera D. R., Western K. A.*: J.A.M.A. (1970), 214, 9, 1074; 21. *Price A. R., Hughes W. T., Sanyal Sh. K.*: Ped. Res. (1974), 8, 4, 469/159; 22. *Puskás Gh.* și colab.: Sesiunea șt. anuală de comunic. Acad. Șt. Med., Tg.-Mureș, 1976. 4 aprilie, volum, 35; 23. *Robbins J. B.*: Ped. Res. (1967), 131; 24. *Sanyal Sh. K., Hughes W. T., Harris S.*: Ped. Res. (1974), 8, 4, 469/159; 25. *Sheldon W. H.*: Exp. Med. (1969), 110, 147; 26. *Nitzulescu V.*: Terapia bolilor parazitare, Ed. Med., București, 1983.

Sosit la redacție: 15 februarie 1984.