

## Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y Rhinovirus. Reporte de un caso

Macías-Parra M\*  
Camacho-Moreno G\*\*  
González-Saldaña N\*\*\*  
Ramos-Zúñiga J\*\*\*\*  
García-Camacho G<sup>1</sup>  
Mirabal-García M<sup>2</sup>

\*Médico adscrito al Departamento de Infectología

\*\*Residente de Infectología Pediátrica

\*\*\*Jefe del Departamento de Infectología

\*\*\*\*Residente de Pediatría

<sup>1</sup>Químico del Laboratorio de Micología. Instituto Nacional de Pediatría.  
Departamento de Infectología. Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

### Correspondencia:

Dra. Mercedes Macías Parra. Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de Infectología. Av. insurgentes sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco, 04530. México DF.

### Introducción

Los nuevos esquemas de tratamiento de las neoplasias en niños han mejorado la sobrevida de estos pacientes, como efecto adverso asociado, generan inmunosupresión importante, lo cual favorece la infección por gérmenes oportunistas, entre ellos el *Pneumocystis jirovecii* (PJ), cuya expresión clínica más frecuente es la neumonía, con una incidencia en pacientes con neoplasias hematológicas que se reporta en 187 por 100,000 pacientes con una elevada mortalidad que oscila entre 35 y 55%. El diagnóstico adecuado de estas infecciones, permite instaurar el tratamiento de forma oportuna, mejorando la sobrevida de estos pacientes.<sup>1-5</sup>

Se presenta el caso de un paciente con leucemia linfoblástica aguda y neumonía con coinfección de *Pneumocystis jirovecii* y Rhinovirus, con la finalidad de alertar al médico para un diagnóstico y tratamiento oportuno.

### Caso clínico

Masculino de 10 años de edad, con antecedente de leucemia linfoblástica aguda pre B diagnosticada a los 7 años de edad, en fase de mantenimiento en la semana 108 en protocolo de San Judas, la última quimioterapia fue 10 días antes de su ingreso, con metotrexate y ciclofosfamida. Un mes previo a su padecimiento actual, cursó con un cuadro de neumonía por agentes atípicos, tratada intrahospitalariamente con claritromicina por 10 días, con remisión de los síntomas.

Su padecimiento actual lo inició una semana previo al ingreso con tos productiva, disneizante, no emetizante ni cianosante, disnea de medianos esfuerzos, tratado ambulatoriamente con salbutamol inhalado con mejoría parcial. Un día previo a su ingreso, los accesos de tos se hacen más frecuentes, sin fiebre, por lo que acude al Instituto Nacional de Pediatría. A la exploración física

de ingreso se encontró peso 28 Kg, temperatura de 36.5° C, frecuencia cardiaca 140 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 56 por minuto, tensión arterial de 117/80 mm/Hg, saturación de O<sub>2</sub> 82%. Aleteo nasal, tiros intercostales, campos pulmonares con espiración prolongada, sibilancias escasas diseminadas. Resto de examen físico normal. Los análisis de laboratorio tuvieron los siguientes resultados: biometría hemática, Hb 15.3 g/dL, hematocrito 46.1%, leucocitos 9,700/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 9,000/mm<sup>3</sup>, linfocitos 400/mm<sup>3</sup>, monocitos 300/mm<sup>3</sup>, plaquetas 173,000/mm<sup>3</sup>. Radiografía de tórax con infiltrado intersticial bilateral de predominio en las bases, con broncograma aéreo (Figura 1), por lo que se consideró la posibilidad de infección por *Pneumocystis jirovecii* a descartar neumonía por atípicos. Se inició tratamiento con TMP/SMX a dosis de 20 mg/Kg/día cada 6 horas por vía intravenosa y claritromicina a dosis de 15 mg/Kg/día cada 12 horas por vía intravenosa, agonista beta 2 nebulizado y fluticasona. Se realizó tomografía axial computada pulmonar (TAC) que muestra patrón en vidrio despolido en mosaico con zonas de engrosamiento intersticial difuso con patrón inespecífico (Figura 2). Se realizó al ingreso broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) encontrándose la mucosa de aspecto normal, IgM para *Mycoplasma pneumoniae* negativa, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para Rhinovirus/enterovirus, determinación en suero de antígeno galactomanano negativo. Al tercer día de internamiento, se recibió el resultado de inmunofluorescencia en secreción de broncoscopia, tinción de ortoluidina y tinción de metenamina nitrato de plata positiva para *Pneumocystis jirovecii* (Figura 3), por lo que se suspendió la claritromicina. La evolución del paciente fue satisfactoria, con remisión de la disnea al quinto día. Completó 21 días de tratamiento con trimetroprim/sulfametoxazol y se egresó asintomático.

## Discusión

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) es una infección oportunista que se presenta en pacientes con neoplasias hematológicas y tumores sólidos, no obstante, también es frecuente en pacientes con VIH cuando la cuenta de linfocitos T CD4+ es < 200/μL y en pacientes con otros tipos de inmunodeficiencia, en los cuales el uso de esteroides constituye el principal

factor de riesgo. Este paciente tenía el antecedente de leucemia aguda linfoblástica y, si bien, la neumonía por PJ se presenta en cualquier tipo de neoplasias hematológicas, es más frecuente en niños con este tipo de leucemia.<sup>1-3</sup> En estos casos, la linfopenia es uno de los factores que aumenta el riesgo de esta complicación y en este paciente presentaba linfopenia de 400 linfocitos/mm<sup>3</sup>.<sup>4-6</sup> Clásicamente, la NPJ en pacientes hematológicos, se presenta en forma subaguda con una evolución de 7 días en promedio (límites de 3 a 14 días), lo que concuerda con nuestro paciente que presentaba una evolución de 7 días y que contrasta con una evolución más prolongada en los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en quienes la duración de los síntomas es de 25 a 28 días.<sup>3-7</sup> En este caso, el paciente presentó fiebre, disnea y tos, que son los síntomas más frecuentemente reportados en estos pacientes en un 86%, 79% y 57% respectivamente, también presentó dificultad respiratoria, que en la literatura se reporta como dificultad respiratoria progresiva que puede requerir incluso, ventilación mecánica.<sup>1,3,7</sup> La exploración física no es específica y la auscultación pulmonar puede ser normal, aun en la presencia de enfermedad severa e hipoxemia, esta última es un hallazgo muy constante en los pacientes con NPJ. El neumotórax es una complicación que se presenta en 2 a 4% de los pacientes.<sup>1-3</sup>

La presencia de infiltrado intersticial en la radiografía de tórax de este paciente orientó al diagnóstico de NPJ, sin embargo, es importante tener en cuenta que este estudio puede ser normal en 39% de los casos. La tomografía de tórax de alta resolución es más sensible que la radiografía de tórax para el diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, en este estudio se pueden observar opacidades en vidrio despolido con distribución en parches predominantemente en regiones parahiliares como en este caso, también se pueden encontrar edema septal y áreas de consolidación. En 10 a 34% de los casos se observan quistes múltiples y bilaterales, estos quistes aumentan el riesgo de neumotórax. Con menor frecuencia se observan nódulos, cavitaciones, efusiones y linfadenopatías.<sup>1,4,5,7</sup>

En este caso, el diagnóstico de NPJ se confirmó con inmunofluorescencia, tinción de ortoluidina y tinción de metenamina nitrato de plata positiva para *Pneumo-*

*cystis jirovecii* en el lavado broncoalveolar, el cual fue fundamental para corroborar el diagnóstico.<sup>1,3</sup>

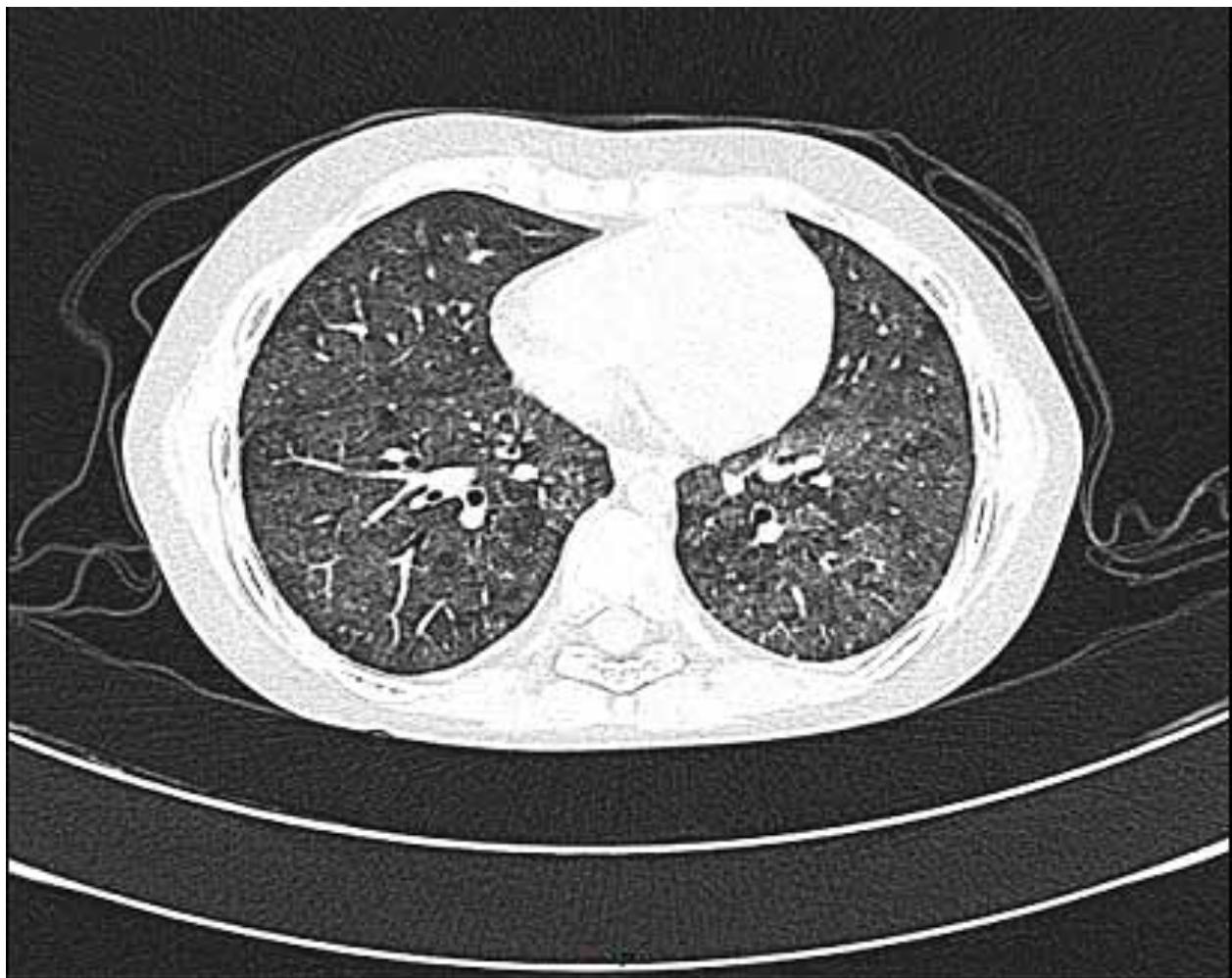
*Pneumocystis jirovecii* no puede ser cultivado en el laboratorio. El diagnóstico se confirma por la visualización de los microorganismos al microscopio de muestras respiratorias obtenidas por lavado broncoalveolar o esputo inducido. Las formas tróficas se tiñen con Giemsa, Papanicolaou modificado o con la tinción de Gram-Weigert. Los quistes pueden ser teñidos con metenamina de plata (tinción de Grocott-Gomori), con violeta de cresilo, azul de ortotoluidina o blanco de calcofluor. Existen anticuerpos monoclonales contra

*Pneumocystis jirovecii*, marcados con fluoresceína, los cuales detectan tanto las formas tróficas como los quistes, esta técnica tiene sensibilidad de 95% y es más sensible que las tinciones y representan el “estándar de oro” para el diagnóstico de neumocistosis.<sup>1,3</sup>

La coinfección por Rhinovirus documentada en este caso por PCR en secreción tomada por LBA no fue un factor de riesgo para mayor gravedad. La coinfección con virus, bacterias incluyendo *Mycobacterium tuberculosis* y hongos se reporta entre 10 y 20% de los pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y está en relación a su estado de inmunosupresión. La



**Figura 1.** Infiltrado intersticial bilateral en un paciente con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y Rhinovirus.  
Cortesía servicio de radiología INP.



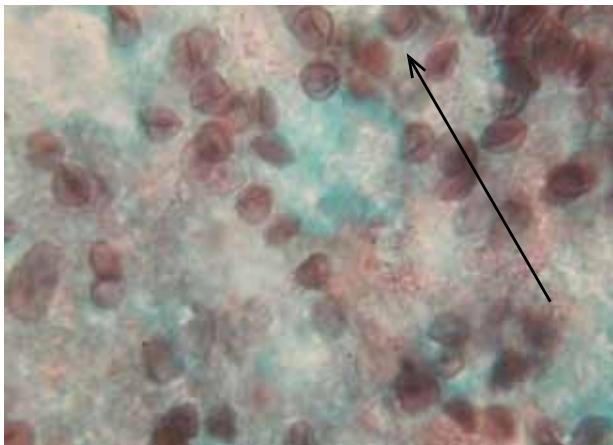
**Figura 2.** Tomografía de tórax de alta resolución que muestra pulmón con patrón en vidrio despuñido en mosaico con zonas de engrosamiento intersticial difuso en un paciente con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y Rhinovirus. Cortesía: Servicio de radiología Instituto Nacional de Pediatría.

mayor asociación con virus se ha reportado con citomegalovirus, pero también se ha reportado con otros herpesvirus. La coinfección con Rhinovirus, como en este caso, es muy poco frecuente.<sup>4-8</sup>

La evolución de este paciente fue satisfactoria, a pesar de presentar taquipnea y taquicardia a su ingreso, que junto con elevación de la proteína C reactiva, elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) y el uso de ventilación mecánica son considerados en este grupo de pacientes como factores de riesgo para mortalidad, siendo la necesidad de ventilación mecánica, el más significativo. Se reporta que aproximadamente 40 a 50% de los pacientes con NPJ requieren ingreso a unidad de cuidados intensivos y de estos, 30 a 45% requieren ventilación mecánica.<sup>4-7</sup>

En este paciente no se administraron esteroides como terapia adyuvante, que se ha reportado por algunos autores que disminuye los días de ventilación mecánica y requerimientos de oxígeno con controversia en relación a la disminución de la mortalidad.<sup>1,3</sup>

El diagnóstico diferencial se debe establecer con aspergilosis pulmonar, que también conlleva a una elevada mortalidad. En contraste con los pacientes con NPJ, en el caso de aspergilosis pulmonar, en la TAC se pueden documentar nuevos infiltrados, el signo del halo, signo de la luna creciente o una cavidad rodeada de un área de consolidación, el factor de riesgo más importante para la neumonía por *Aspergillus* sp es la neutropenia prolongada ( $> 10$  días) que nuestro paciente no presentaba, sin embargo, se solicitó búsqueda de este patógeno en frotis de lavado broncoalveo-



**Figura 3.** *Pneumocystis jirovecii*, tinción con metenamina nitrato de plata. Cortesía: Laboratorio de micología Instituto Nacional de Pediatría.

lar y determinación en suero del antígeno galactomanano, los cuales fueron negativos.<sup>2,9</sup> Otro diagnóstico diferencial es la neumonía por *Mycoplasma* sp, en estos casos se puede auscultar en campos pulmonares espiración prolongada y sibilancias, en la radiografía de tórax se observa infiltrado intersticial, el cual estaba presente en este caso. El curso de la neumonía por *Mycoplasma* sp. habitualmente es afebril, nuestro paciente recibió al ingreso macróldidos, los cuales fueron suspendidos al tener el resultado de la tinción de ortotoluidina y de metenamina nitrato de plata positiva para *Pneumocystis jirovecii*, así como la IgM para *Mycoplasma* sp. negativa.<sup>10,11</sup>

El trimetoprim/sulfametoxazol es el tratamiento de elección para la infección por *Pneumocystis jirovecii*, a dosis de 20 mg/Kg/día IV cada 6 horas por 14 a 21 días. Otras alternativas son pentamidina, atovaquona, dapsona sola o con pirimetamina y clindamicina con primaquina.<sup>1,3</sup> En cuanto a la profilaxis para prevenir la infección por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con neoplasia hematológica se recomienda administrar trimetoprim/sulfametoxazol a dosis de 5 mg/kg/día, en 2 dosis diarias, 3 veces por semana, durante la quimioterapia, hasta luego de 6 meses de haberse completado la misma.<sup>9</sup> También se han hecho estudios que administran el medicamento 2 veces por semana con resultados satisfactorios.<sup>12</sup>

## Conclusiones

La mortalidad del paciente con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es muy elevada, por lo que en todo paciente con cáncer o inmunosupresión por el uso de esteroides a altas dosis por tiempo prolongado que presenten linfopenia, datos respiratorios de evolución subaguda, fiebre, disnea, hipoxemia con infiltrado intersticial en la radiografía de tórax o imágenes de vidrio desplumado en la TAC, deberá iniciarse tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol y abordaje diagnóstico.

## REFERENCIAS

1. Catherinot E, Lanternier F, Bougnoux ME, Lecuit M, Couderc LJ, Lortholary O. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. Infect Dis Clin N Am. 2010;24:107-138.
2. Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy. Lancet Oncol. 2008;9:982-92.
3. Krajicek BJ, Thomas ChF, Limper AH. *Pneumocystis* Pneumonia: Current Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Clin Chest Med. 2009;30:265-278.
4. Maskin P, Schottlaender L, Diaz MF, Hlavinka A, Del Castillo M, Wainsztein N. Neumonía grave por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes no HIV con enfermedades neoplásicas. Rev Am Med Resp. 2009;9:49-53.
5. Roblot F, Le Moal G, Godet C, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with haematologic malignancies: a descriptive study. J infect. 2003;1:19-27.
6. Bollée G, Safari C, Thiéry G, et al. Clinical picture of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in cancer patients. Chest. 2007;132(4):1305-1310.
7. Roblot F, Le Moal G, Godet C, 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;21(7):523-531.
8. Marcos MA, Esperatti M, Torres A. Viral pneumonia. Current Opinion in Infectious Diseases. 2009;22:143-147.
9. Santolaya ME, Paggani H, et al. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica Diagnóstico y Tratamiento de la Neutropenia febril en Niños con Cáncer. Rev Chil Infect. 2011;28 (supl 1) 10:38.
10. Lee KY, Youn YS, Lee JW, Kang JH. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, bacterial pneumonia and viral pneumonia. J Pediatr (Rio J). 2010;86(6):448-50.
11. Banov L, Garanata C, Dufour C, Garaventa A, Di Marco E, Caviglia I, Moroni C, Castagnola E. Pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae* in granulocytopenic children with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2009;53(2):240-2.
12. Agrawal AK, Chang PP, Feusner J. Twice weekly *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2011;33(1):e1-4.