

PNEUMONIE CU PNEUMOCYSTIS JIROVECI LA UN COPIL CU ADENOM DE HIPOFIZĂ SECRETANT DE ACTH RECENT OPERAT – PREZENTARE DE CAZ

Pneumocystis Jiroveci pneumonia in a child with an ACTH secreting pituitary microadenoma – case presentation

**Dr. Rodica Rusu¹, Dr. Simona Tetradov¹, Dr. Ștefan Lazăr¹,
Prof. Dr. Emanoil Ceaușu¹, Dr. Camelia Procopiuc²**

¹*Clinica de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș”, București*

²*Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București*

REZUMAT

Prezentăm un caz de pneumonie cu *Pneumocystis Jiroveci* la un copil de 10 ani diagnosticat cu sindrom Cushing endogen.

Istoric. Copil la care s-a înregistrat un câștig ponderal important în ultimile 18 luni, a prezentat cu 3 luni anterior internării în clinica noastră manifestări paroxistice cerebrale reintrante, în afebrilitate, care au fost etichetate inițial ca o meningo-encefalită acută infecțioasă, examenul RMN cranian efectuat la acel moment neevidențind procese expansive intracraniene. Ulterior a fost diagnosticat un sindrom Cushing și transferat la Institutul de Endocrinologie „C.I. Parhon”, unde s-a pus în evidență prezența unui microadenom hipofizar secretant de ACTH, neresponsiv la tratamentul cu Aminoglutetimidă. Cu o săptămână anterior transferului în secția noastră s-a practicat adenoidectomie transsfedoidală. La patru zile postoperator a prezentat tuse, sindrom funcțional respirator, febră, modificări radiologice pulmonare, pentru care s-a transferat în clinica noastră și s-a diagnosticat pneumonie cu *Pneumocystis Jiroveci*, cu evoluție favorabilă sub tratament cu Cotrimoxazol.

Concluzii. Sindromul Cushing endogen, prin cortizolemia crescută permanent, induce o stare de imunodepresie care predispozează la infecții oportuniste.

Key words: *Pneumocystis Jiroveci*, sindrom Cushing, imunodepresie

ABSTRACT

We present a case of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in a 10 year old child with endogenous Cushing's syndrome.

History. The child noticed an important weight gain during a period of about 18 months. Three months before admission to our clinic, he presented recurrent seizures without fever, which were initially labeled as an acute infectious meningo-encephalitis, the initial cranial MRI showing no intracranial expansive processes. Later, he was diagnosed with Cushing's syndrome and transferred to the Institute of Endocrinology "C.I. Parhon", where the presence of an ACTH secreting pituitary microadenoma unresponsive to treatment with Aminoglutethimide was revealed. A week before the admission in our hospital a transsphenoidal adenoidectomy was performed. Four days postoperatively the child experienced cough, respiratory functional syndrome, fever, pulmonary radiological changes, and he was transferred in our clinic and diagnosed with *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. He received treatment with Cotrimoxazol with a good outcome.

Key words: *Pneumocystis Jiroveci*, Cushing syndrome, immunosuppression

Adenomul de hipofiză secretant de ACTH are efect stimulator asupra suprarenalelor, producând

hipertrofia acestora și o multitudine de modificări clinice, imunologice și paraclinice. Este o afecțiune

Adresă de corespondență:

Dr. Rodica Rusu, Clinica de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș”, Șos. Mihai Bravu Nr. 281, București

care induce o stare de imunodepresie prin cortizolemia crescută permanent.

Pneumocystis Jiroveci (P.J.) (în fosta taxonomie Pneumocystis carinii) este agentul infecțios oportunist cel mai frecvent întâlnit la pacienții imunocompromiși, la aceștia producând una dintre cele mai cunoscute infecții oportuniste amenințătoare de viață.

P.J. este un fung unicelular care se găsește în tractul respirator al multor mamifere și al omului. Inițial a fost considerat un protozoar, însă studiile ulterioare ale acidului nucleic și apoi analiza secvențelor genomice a mai multor gene, inclusiv a factorului 3 de elongare, o componentă care nu se găsește la protozoare, au întărit convingerea că P.J. este un fung.

Microorganismul se găsește în trei stadii morfologice: trofozoitul (forma trofică, în care acesta există adesea în grupuri), sporozoitul (forma prechistică) și chistul (care conține mai multe microorganisme intrachistice = sporii).

Infecția se transmite pe cale aeriană. Odată inhalată, forma trofozoită se atașează de alveole. Deficiențele imune ale gazdei permit multiplicarea necontrolată a microorganismului și dezvoltarea bolii. Macrofagele alveolare activate, în absența celulelor CD4+, sunt incapabile să distrugă microorganismele. La microscopia electronică a fost observată o permeabilitate alveolo-capilară crescută.

Factorii de risc pentru infecția cu P.J. sunt:

- pacienții cu infecție HIV cu celule CD4+ < 200/mm³ și care nu primesc chimioprofilaxie pentru infecția cu P.J.;
- pacienții cu imunodeficiențe primare (inclusiv SCID – imunodeficiență severă combinată, denumită și alimfocitoză);
- pacienții care primesc tratamente imunosupresoare de lungă durată pentru boli autoimune sau transplant de organe solide (cord, plămân, ficat, rinichi);
- pacienți cu malignități hematologice și non-hematologice (inclusiv tumori solide și limfoame);
- pacienți cu malnutriție severă.

Suspiciunea clinică de infecție cu P.J. la un pacient imunodeprimat care nu primește chimioprofilaxie și care instalează brusc dispnee și semne de pneumonie este esențială pentru demararea demersurilor în stabilirea diagnosticului de certitudine. Deoarece P.J. nu poate fi cultivat, este foarte importantă vizualizarea microorganismului pe frotiuri colorate Giemsa sau cu albastru de toluidină, dar acestea pot furniza rezultate fals-negative, mai ales la pacienții HIV-negativi, la care infecția poate

fi determinată de o cantitate mică de fungi. Tehnicile moleculare disponibile în prezent (Real-time PCR) și-au dovedit superioritatea în diagnosticul infecției cu P.J.

Între celelalte investigații de laborator, dozarea LDH are o deosebită importanță clinică. Creșterea LDH reflectă gradul de afectare pulmonară, valoarea acestei enzime scăzând dacă tratamentul este eficient.

Caz clinic

Pacientul N.P., de sex masculin, în vârstă de 10 ani, fără antecedente personale patologice, a prezentat cu 3 luni anterior internării în clinica noastră manifestări paroxistice cerebrale reintrante, în afebrilitate, pentru care s-a internat în serviciul de neurologie teritorial. Examenul RMN cranian efectuat la acel moment a decelat doar un edem cerebral, fără să se observe procese expansive intracraniene, motiv pentru care s-a stabilit diagnosticul de meningo-encefalită acută, s-a introdus tratament cu Carbamazepin și Dexametazon, sub care evoluția a fost favorabilă, în sensul că nu s-au repetat crizele convulsive. Investigațiile ulterioare au stabilit diagnosticul de sindrom Cushing, pentru care a fost transferat la Institutul de Endocrinologie „C.I. Parhon” pentru investigații suplimentare și tratament specific. Investigațiile imagistice efectuate cu substanță de contrast au evidențiat un microadenom hipofizar de 7,5/3,5/6 mm; s-a inițiat tratament cu Aminoglutetimidă, corectarea dezechilibrelor electrolitice, combaterea hipertensiunii arteriale și profilaxia recurențelor convulsive cu Carbamazepin. Deoarece adenomul secretant de ACTH a fost neresponsiv la tratamentul cu Aminoglutetimidă inițiat, s-a transferat în clinica de neurochirurgie „M. Curie” unde s-a practicat excizia tumorii hipofizare pe cale transsfenoidală. La patru zile post-operator a prezentat tuse, sindrom funcțional respirator, febră, modificări radiologice pulmonare, pentru care inițial s-a instituit tratament cu Ceftriaxon 3 g/zi și Gentamicină 160 mg/zi, cu evoluție nefavorabilă, fiind ulterior transferat în clinica noastră.

Examenul clinic la internare: stare generală alterată, afebril în momentul examinării, G = 60 kg, talie 141 cm, tegumente palide, cu vergeturi roșietice la nivelul abdomenului și coapselor, țesut celular adipos în exces predominant cranio-troncular; torace normal conformat, dispnee inspiratorie, SpO₂ = 87% în aerul atmosferic, murmur vezicular prezent bilateral, diminuat în baza dreaptă, raluri crepitante bazal bilateral (predominent pe dreapta); AV = 120 b/min, RA = 140/80 mmHg, zgomote cardiace ritmice, suflu sistolic gr 3/VI în focarul aortic (ecografie de cord efectuată la Institutul de

Endocrinologie a fost în limite normale); abdomen mărit de volum prin paniculul adipos în exces; tranzit intestinal normal; diureză prezentă; conștient, orientat temporo-spațial, anxios, fără semne de iritație meningeală.

Radiografia pulmonară coroborată cu examenul CT toracic (efectuate cu o zi anterior): opacități micronodulare și nodular-exudative, cu tendința la confluență și condensare, cu densitate maximă în 1/2 inferioară a ambelor câmpuri pulmonare, asimetric, predominant pe dreapta (aspect de „geam mat“, posibil și afectare pulmonară interstițială).

Biologic la internare: leucocitoză, neutrofilie, alcaloză respiratorie, hiponatremie (Fig. 1, 2, 3, 4).

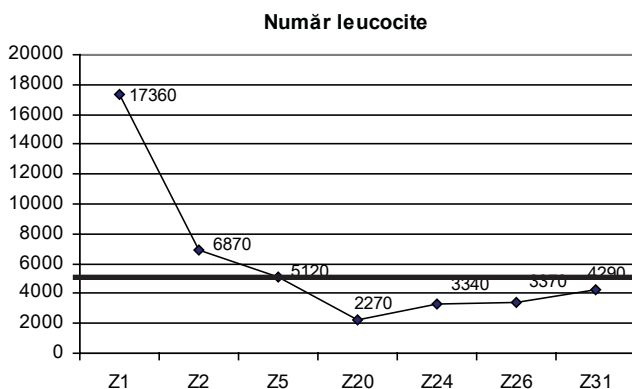


FIGURA 1

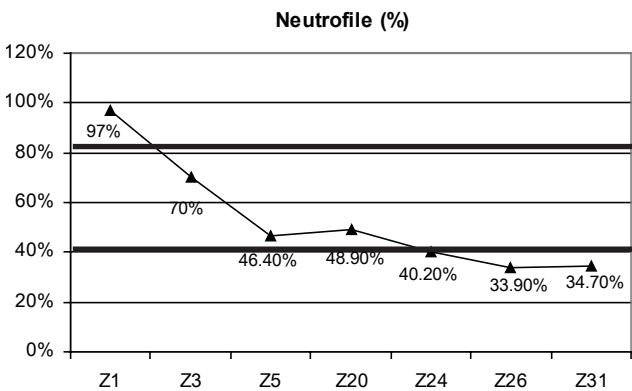


FIGURA 2

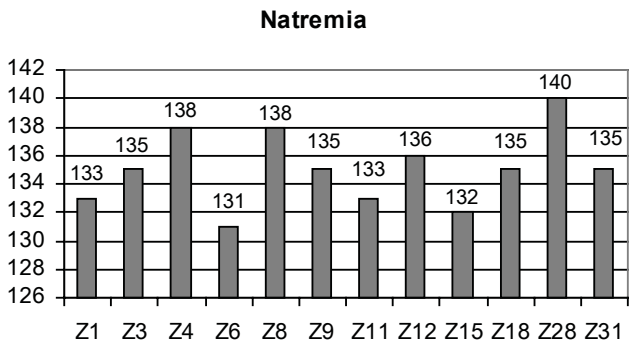


FIGURA 3

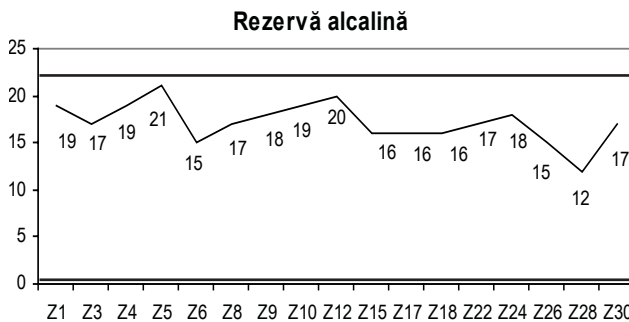


FIGURA 4

Figurile 5, 6, 7, 8 reflectă restul modificărilor bioschimice (kaliemia, LDH), precum și hormonale ce au fost monitorizate.

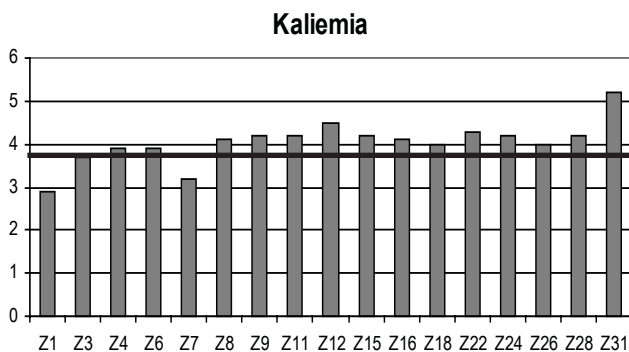


FIGURA 5

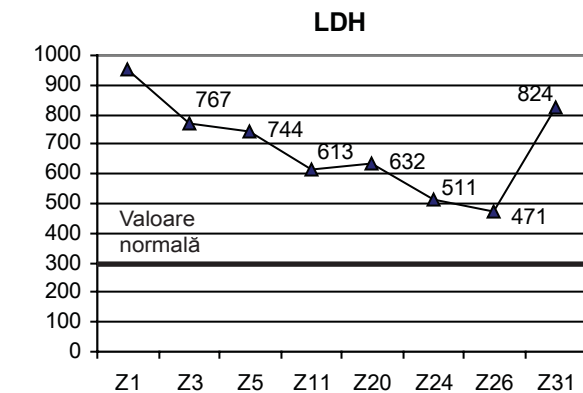


FIGURA 6

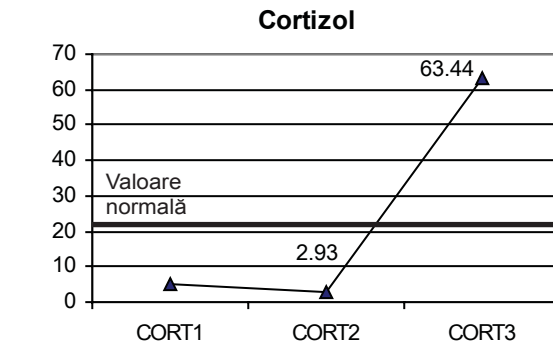


FIGURA 7

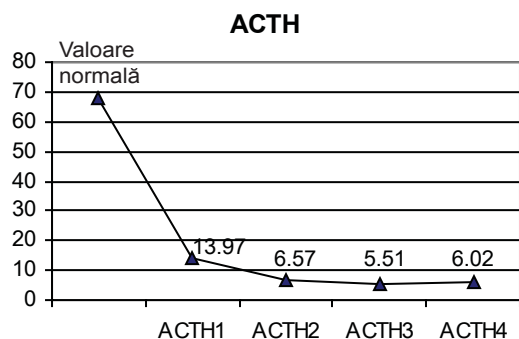


FIGURA 8

Tratament inițial: Meropenem 3 g/zi + Vancomicină 2 g/zi. După 24 de ore aspectul clinicobiologic și imagistic ridică suspiciunea de infecție cu P.J., asociind tratament cu Cotrimoxazol – 800 mg TMP/zi. Suspiciunea clinică a fost ulterior confirmată paraclinic (PCR – P.J. din aspiratul bronșic obținut prin bronhoscopie = pozitiv). S-au mai administrat: Metoprolol 100 mg/zi, Nifedipin 20 mg/zi (pentru controlul tahicardiei, respectiv al hipertensiunii arteriale), pev de reechilibrare electrolică și acido-bazică (în funcție de parametrii biochimici), Carbamazepin 600 mg/zi pentru profilaxia convulsiilor. Tratamentul de substituție cu Hemisuccinat de hidrocortizon s-a efectuat în colaborare cu medicul endocrinolog, cu scăderea progresivă a dozelor. După bilanțul clinic, biologic și radiologic la 21 de zile de tratament, s-a decis continuarea tratamentului cu Cotrimoxazol în doze de întreținere de 600 mg/zi.

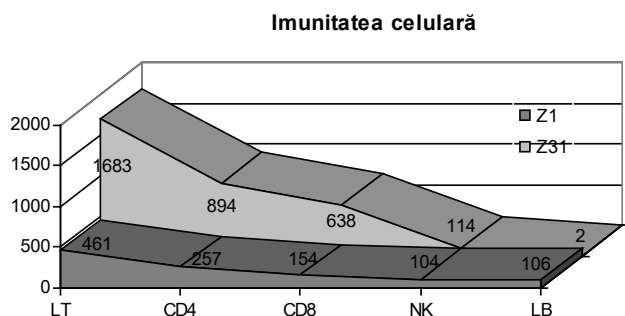


FIGURA 9

Evoluția a fost lent favorabilă, cu ameliorarea stării generale, îmbunătățirea progresivă a SpO₂,

dar a fost grevată de unele efecte adverse medicamentoase. Astfel, în a 20-a zi de internare a instalat leucopenie cu neutropenie, care, prin trecerea la dozele de întreținere de TMP, s-au redresat lent spre a 30-zi. Un alt incident cu care ne-am confruntat în a 24-a zi de spitalizare a constat în apariția unei subfebrilități (Fig. 10) și a unor depozite micotice oro-faringiene și balano-prepuțiale (candidoză post-antibioterapie prelungită), necesitând administrarea de Fluconazol 150 mg/zi timp de 6 zile, sub care simptomatologia s-a remis.

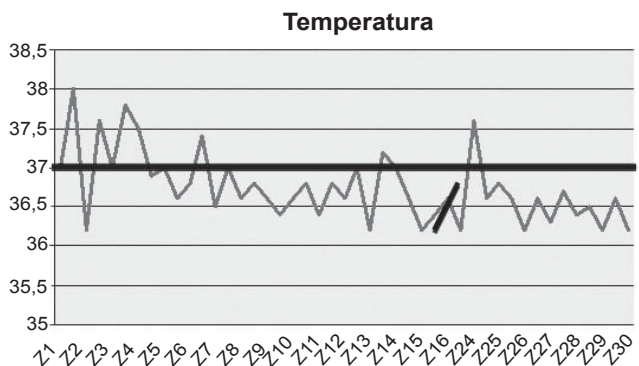


FIGURA 10

Aspectul radiologic a fost net ameliorat după 23 de zile, iar după 30 de zile atât imunitatea celulară, cât și radiografia pulmonară au fost normalizate (din păcate, imaginile radiologice atât cele de la internare, cât și cele de control au însoțit pacientul la transferul la Institutul de Endocrinologie). De menționat că tratamentul cronic anticonvulsivant cu Carbamazepin a interferat atât cu clearance-ul medicației, cât și cu parametrii biochimici, existând mari dificultăți în menținerea homeostaziei biologice (vezi Fig. 4, 6).

CONCLUZII

Am considerat oportună prezentarea acestui pacient pentru a evidenția dificultățile de diagnostic și tratament cu care ne-am confruntat. Ne-am aflat în fața unui caz clinic complex care a necesitat atât o extrem de atentă monitorizare clinico-biologică pentru asigurarea managementului terapeutic, cât și o colaborare interdisciplinară permanentă.

BIBLIOGRAFIE

1. **Sharma S.T., Nieman L.K.** – Cushing's syndrome: all variants, detection, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Jun 2011; 40(2):379-91, viii-ix.
2. **Alvarez-Martinez, M.J., Miro, J.M., Valls, M.E., Moreno, A., Rivas, P.V., Sole, M. et al.** – (2006) Sensitivity and specificity of nested and real-time PCR for the detection of *Pneumocystis jiroveci* in clinical specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 56: 153–160.
3. **Briel M., Bucher H.C., Boscacci, R. and Furrer, H.** – (2006) Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD006150.
4. **Festic E., Gajic, O., Limper A.H. and Aksamit, T.R.** – (2005) Acute respiratory failure due to pneumocystis pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection: outcome and associated features. *Chest* 128: 573–579.