

Pneumocystosis en trasplantado renal

Dr. Marcos Delfino

Corregido por: Dra. Daniela Paciel

Abril 2013



Historia clínica

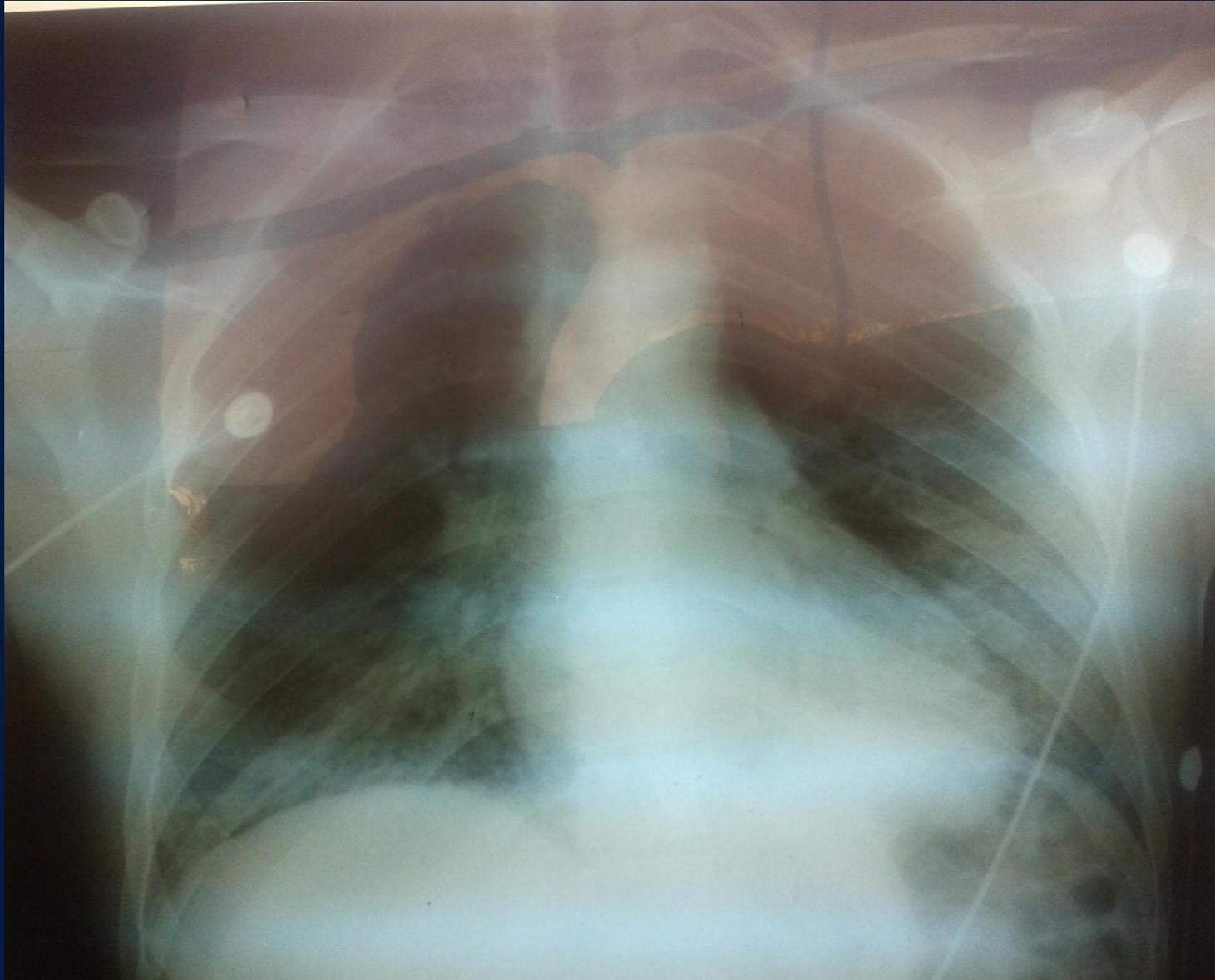
- Sexo masculino, 31 años, chapista.
- AP:
 - Trasplante renal 09/2011 (actualmente 18 meses post TR).
 - Donante cadavérico. Estatus CMV +/-.
 - IS: tacrolimus 2,5mg/día, micofenolato 2mg/día y prednisona 5mg/día.
 - Infección de la herida operatoria con buena evolución.
 - No episodios de rechazo. No linfopenia total (desconocemos CD4)
 - Agosto 2012 infección respiratoria con tratamiento antibiótico i/v ambulatorio.



Enfermedad actual

- F. I.: marzo 2013 (Día 0).
- M. C.: disnea, sensación febril.
- E.A.: comienza diez días previos con tos seca intermitente, luego productiva.
- Agrega disnea a mínimos esfuerzos que se hace de reposo.
- 24 horas previas sensación febril.
- EF en Emergencia: lúcido, polipneico. Febril 38.5°C. Normonutrido, bien hidratado, bien coloreado y perfundido. No lesiones en piel. No muguet.
PP: MAV + bilateral, estertores crepitantes bibasales.
Resto s/p.





En suma

- 31 años, SM, 18 meses post trasplante renal.
- IS: tacrolimus, micofenolato y prednisona.
- Historia subaguda de filiación respiratoria caracterizada por tos, disnea progresiva y fiebre.
- Trabajo respiratorio, con insuficiencia respiratoria tipo I.
- Compromiso bilateral.
- Rx tórax infiltrado intersticial bilateral con tendencia consolidante en ambas bases a predominio izquierdo.



Planteos

- Neumopatía comunitaria subaguda en paciente inmunosuprimido (trasplantado renal 18 meses de evolución).
- Patrón intersticial.
- Etiologías posibles:
 - Viral: *Influenza*, *Parainfluenza*, *Adenovirus*, *VRS*, *Metapneumovirus*, más alejado *Citomegalovirus*.
 - Bacteriana inespecífica: *S. pneumoniae*, *H. influenza*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*
 - Hongos: *Pneumocystis jirovecii*.



Laboratorio en emergencia

- Hemograma: Hb 15,8
Plt 205.000
GB 7.380 (neu- 5.220, linf 930).
- VES: 7; PCR: 20; PCT: <0,05.
- Gasometría VEA: pO₂ 65mm Hg. Sin acidosis ni acidemia.
- Urea: 40 mg/dL. Creatininemia: 1,34 mg/dL
- Ionograma: Na 131, K 2,9
- Perfil hepático: s/p. Tiempo de protrombina: 74%.
- LDH: 450



Estudios solicitados

- Se solicitan Hemocultivos x 2
- Urocultivo.
- FBC con LBA.



Conducta en Puerta

- Ingresa a CI para soporte ventilatorio (VNI).
- Se Inicia:
 - Ampicilina- sulbactam 1,5g i/v c/6hs
 - Claritromicina 500mg v/o c/12hs
 - Oseltamivir 150mg v/o c/12hs
 - TMP-SMX 3 amp i/v c/8hs (15 mg/k)
 - Hidrocortisona 100mg i/v c/6hs

Valorado por nefrología suspende IS, solicita TC de tórax que no se pudo realizar , rota SAM por PTZ (4,5g i/v c/6hs).



Evolución

- Día 2: ingresa a CI de piso.
- LBA:
 - Directo- células epiteliales ciliadas, PMN. No bacterias.
 - Baciloscopía negativa.
 - Cultivo para inespecíficos y hongos sin desarrollo.
 - Inmunofluorescencia directa para *Pneumocystis jirovecii*
POSITIVA.
 - HC sin desarrollo
 - UC sin desarrollo



- Día 2:
- Consulta con Enfermedades Infecciosas: se mantiene conducta. Se solicita:
 - > recuento de linfocitos T CD4+ : < 1000
 - > antigenemia pp65 : negativa



Evolución

- Mejoría progresiva de trabajo respiratorio. Subfebril hasta el Día 7.
- Día 10: se suspende PTZ, oseltamivir y claritromicina.
- Se cambia a TMP-SMX vía oral
- Día 11: pasa a sala de nefrología en piso 14 VEA.
- Día 15: alta a domicilio con:
 - Tacrolimus 1,5 mg cada 12 hs
 - MMF 500 mg cada 12 hs
 - Prednisona en dosis decrecientes hasta 5mg/día
 - TMP/SMX simple 4 comprimidos cada 8hs hasta el 12/4/13 inclusive
 - Omeprazol 20 mg cada 12 hs



En suma

- Paciente inmunosuprimido, TR 18 meses.
- Pneumocistosis confirmada.
- No otros factores de riesgo clásicos.
- Buena evolución.



Pneumocystis jirovecii: historia

- Agente oportunista
- Neumonía grave en pacientes inmunodeprimidos.
- 1ª descripción: Carlos Chagas (1909). Protozoo (parte ciclo vital del *Trypanosoma cruzi*).
- Antonio Carini (1910): nueva especie.
- Matrimonio Delanöe (1912): *Pneumocystis carinii*.
- Ammich y Benecke (1938): neumonía intersticial de células plasmáticas (NICP). Prematuros y niños desnutridos.
- Otto Jirovec (1951): asociación histológica entre NICP y *Pneumocystis*.

Walzer P, Smulian A.G. *Pneumocystis* Species. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010, p. 3377-90.



Historia

- 60's: 1as descripciones en EE. UU. en oncológicos así como defectos congénitos de la inmunidad.
- Vavra y Krucera (1970): plantean que es un hongo.
- Peter Walzer (1974): 194 casos: malnutrición, hematooncológicos, tumores sólidos y trasplantes.
- Frenkel (1976): la especie que afecta al hombre es distinta a la que afecta la rata. *Pneumocystis jiroveci* para la especie que afecta al hombre.
- Sandra Ford (1981): nota incremento de recetas de pentamidina, contribuyendo al descubrimiento del HIV.

Calderón Sandubete E, de Armas Rodríguez Y, Capó de Paz V. *Pneumocystis jirovecii*: 100 años de historia. *Rev Cubana Med Trop* 2011; 63 (2): 97-116.



Taxonomía

- Edman (1988): evidencia molecular de que es un hongo.
- Cincinnati (2001): *Pneumocystis jirovecii*.
- Taxonomía actual:
 - Reino: *Fungi*
 - Phylum: *Ascomycota*
 - Clase: *Pneumocystidomycetes*
 - Orden: *Pneumocystidales*
 - Familia: *Pneumocystidaceae*

Instantáneas. *Rev Panam Salud Publica* 2002; 12 (4): 274-8.
Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield, AE. A New Name
(*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from Humans. *Emerg Infect Dis*
2002;8:891-896.



Epidemiología

- extracelular
- ubicuo
- unicelular
- no cultivable
- antroponosis, marcado estenoxenismo
- usualmente restringido a los pulmones
- todos los continentes, excepto la Antártida
- no se ha demostrado reservorio ambiental

Calderón Sandubete E, de Armas Rodríguez Y, Capó de Paz V. *Pneumocystis jirovecii*: 100 años de historia. *Rev Cubana Med Trop* 2011; 63 (2): 97-116.



Clínica

- Factores de riesgo.
- Inmunosupresión.
- Neumopatía subaguda.
- Insuficiencia respiratoria.
- Compromiso bilateral, intersticial.
- Mayor inmunodepresión, más atípica.

Goto N et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplantation
Transplant Infectious Disease 2011,13: 551–558



Diagnóstico

- Diagnóstico: en LBA o esputo inducido
- Técnicas de tinción
 - Para los trofozoitos se utilizan: Papanicolau modificada, Wright-Giemsa, Gram-weight.
 - Para los quistes: Gomori-Metamina-Plata, Azul de Toluidina, Blanco Calcofluor.
- Inmunofluorescencia directa mayor especificidad y sensibilidad.
- Técnicas moleculares
- Detección en plasma de beta-glucano (S 96% – E 88%)
- Biopsia de pulmón

Goto N et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplantation
Transplant Infectious Disease 2011,13: 551–558



Pruebas diagnósticas

Tabla de sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas para *P. jirovecii*

Test	Sensibilidad	Especificidad
Tinción de Gómori	97%	96%
PCR*	100%	90-97%
Inmunofluorescencia directa	97%	98%
*no disponible en nuestro país		

Infection Prophylaxis – PcP Clinical Effectiveness Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence-based care guideline for *Pneumocystis carinii* Pneumonia Prophylaxis following Solid Organ Transplants, <http://www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/PCP-Transplant>, Guideline 15, pages 1-9, January 2007.



Presentación clínica en pacientes no VIH

- comienzo más rápido
- mayor gravedad,
- marcada hipoxemia
- trasplantados:
 - cuadro clínico fulminante fiebre, tos, disnea e IR
 - presentación subaguda, de más de 24 h y menos de una semana.
 - desarrollo crónico (TOS)

Calderón Sandubete E, de Armas Rodríguez Y, Capó de Paz V. *Pneumocystis jirovecii*: 100 años de historia. *Rev Cubana Med Trop* 2011; 63 (2): 97-116.



Casuística: fallo respiratorio en TR

- Trabajo francés multicéntrico (9 hospitales) retrospectivo (2000-2008).
- 6.819 trasplantes renales.
- 452 (6,6%) ingresaron a CTI.
- 236 sin fallo respiratorio agudo.
- 216 (47,8) presentaron fallo respiratorio agudo. Se excluyeron 16 por falta de datos.
- 200 TR con fallo respiratorio agudo que requirió CTI se incluyeron en el trabajo.

Canet E, Osman D, Lambert J, et al. Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: a multicenter study. *Critical Care* 2011; 15: R91.



Resultados

- Neumonía bacteriana: 71, 35,5%.
 - *Escherichia coli*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*.
- Infecciones fúngicas oportunistas: 29, 14,5%.
 - 23 *P. jirovecii*
 - 4 *Aspergillus*
 - 2 *Candida*

Canet E, Osman D, Lambert J, et al. Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: a multicenter study. *Critical Care* 2011; 15: R91.



Resultados

- Período post-trasplante temprano (<1 mes):
 - edema pulmonar cardiogénico (casi 50%).
- Período post-trasplante tardío (>6 meses):
 - Infecciones oportunistas fúngicas
 - Toxicidad pulmonar relacionada con drogas

Canet E, Osman D, Lambert J, et al. Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: a multicenter study. *Critical Care* 2011; 15: R91.



Resultados

- De los 23 pacientes TR que presentaron PcP:
 - 18 llevaban más de 6 meses de trasplante
 - 12 requirieron IOT
 - 7 fallecieron

Canet E, Osman D, Lambert J, et al. Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: a multicenter study. *Critical Care* 2011; 15: R91.



Factores de riesgo para PcP

FACTORES DE RIESGO PCP
Corticoides
MMF
Sirolimus
Inhibidor calcineurínicos
Ac antilinfocitarios
Rechazo del injerto
Enfermedad por CMV

Goto N et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in kidney transplantation
Transplant Infectious Disease 2011,13: 551–558



Tratamiento y profilaxis PcP: recomendaciones

- PcP diagnosticada por LBA y/o biopsia ganglionar tratamiento con altas dosis i/v de TMP-SMX, corticosteroides y reducir medicación inmunosupresora (1C).
- Corticoesteroides a todos los RTR con PcP moderada a severa (definida por $Pa O_2 < 70$ mm Hg VEA) (1C).
- A todos Px TMP-SMX 1 dosis diaria por 3-6 meses (1B).
- A todos Px con TMP-SMX diario al menos 6 semanas luego de un episodio de rechazo (2C).

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 3): S1–S157.



PcP en TR

- Incidencia ha disminuído en TOS con el uso de TMP/SMX (< 1 % en los receptores de TR)
- Sin profilaxis en TR : 14%.
- Mortalidad en ausencia de profilaxis 5 a 33%.

Radisic M, et al. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis* 2003; 5 (2): 84–93.

Rodriguez M, Fishman J. Prevention of Infection Due to *Pneumocystis spp.* In Human Immunodeficiency Virus-Negative immunocompromised Patients. *Clinical Microbiology Reviews*, 2004; 17(4):770–782



Profilaxis

- Duración óptima: falta evidencia.
- Mayoría de los expertos: al menos 6 meses y quizás 1 año.
- Algunos expertos recomiendan una duración aún más prolongada e, incluso de por vida.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (S3): S1–S157



Profilaxis secundaria

- No existe evidencia.
- Algunos autores recomiendan que debería ser de por vida.

Martin S, Fishman J and the AST Infectious Diseases Community of Practice.
Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ Transplant Recipients. *In* Human
Immunodeficiency Virus-Negative immunocompromised Patients . *Clinical Microbiology
Reviews*, 2004;770–782



Aprendizaje

- Infección fúngica en inmunodeprimidos VIH y no VIH
- Más frecuente de lo que pensamos
- Cuadro grave pero con tratamiento específico
- Factores de riesgo, epidemiología
- Necesario el diagnóstico, necesario LBA
- Profilaxis

