

## PNEUMOCYSTODOZOWE ZAPALENIE PŁUC

### OBSERWACJE KLINICZNE I EPIDEMIOLOGICZNE

MARIA MARCZYŃSKA-ROBOWSKA, NAPOLEON R. KOTECKI  
i KRYSTYNA ROWECKA-TRZEBICKA

II Klinika Ogólnopediatria Instytutu Pediatrii AM, Warszawa

Śródmiąższowe plazmatyczno-komórkowe zapalenie płuc (pneumocystodosis) jest chorobą zakaźną, stanowiącą istotny problem klinik i szpitali dziecięcych.

Postać nietypowego zapalenia płuc rozpoznana została klinicznie znacznie wcześniej aniżeli wywołujący ją czynnik etiopatogeny. W okresie ponad 40 lat badań tej jednostki chorobowej wysunięto wiele hipotez mających wyjaśnić przyczyny zmian w tkance płucnej. Podejrzewano o zmiany nowotworowe [24], zachłystowe zapalenie płuc [61, 80], nietypową odpowiedź tkankową wyniszczonych niemowląt na zakażenia bakteryjne [31, 58] oraz etiologię wirusową [5, 26, 34, 73, 84]. W 1952 r. Vanék i Jírovec wykazali, że czynnikiem etiologicznym jest pierwotniak — *Pneumocystis carinii*. Równoległe z pracami autorów czeskich ukazały się doniesienia, według których czynnikiem wywołującym śródmiąższowe plazmatyczno-komórkowe zapalenie płuc mogłyby być grzyby [2, 16, 28, 56]. Część autorów zaliczała je do rodzaju *Saccharomyces* inni do rodzaju *Candida*. Jírovec i Vanék [44] na podstawie cech morfologicznych i fizjologicznych wykazali istotne różnice między pierwotniakiem *P. carinii* a grzybami. Większość badaczy [10, 17, 46, 48] reprezentuje obecnie pogląd przedstawiony i udokumentowany przez Jíroveca i Vanéka.

Przemawiają za tym również następujące spostrzeżenia:

1. Odmienny obraz kliniczny i radiologiczny w zapaleniu płuc na podłożu grzybiczym w porównaniu z zapaleniem płuc wywołanym przez *P. carinii*.

2. Obserwacje laboratoryjne, jak np.: ujemne wyniki posiewu w kierunku grzybów i niemożność otrzymania hodowli in vitro.

3. Nieskuteczność leczenia środkami przeciwgrzybiczymi [4, 51].

4. Dobre wyniki terapeutyczne po zastosowaniu leków przeciwko pierwotniakom [6, 15, 17, 51, 66, 69, 70, 75, 87].

Pneumocystozowe zapalenie płuc (pzp) jest schorzeniem ciężkim o śmiertelności niemowląt wahającej się w poszczególnych epidemiach 20-80% [41], a nawet około 90% [17].

Rozpoznanie pzp nie jest łatwe, szczególnie w pierwszym okresie choroby, przy nikłych i mało swoistych objawach klinicznych i radiologicznych. Trudno więc zgodzić się ze stanowiskiem wielu autorów, że wczesne rozpoznanie oprzeć można na obrazie klinicznym i radiologicznym [17, 49, 75, 87]. Charakterystyczne objawy za jakie uważa się przyspieszenie oddechu, narastającą duszność i sinicę, pojawiają się dopiero w późniejszym okresie choroby.

W Polsce od pierwszego opisu pzp [9] liczba publikacji systematycznie wzrasta, co świadczy o aktualności zagadnienia. Są to przeważnie obserwacje kliniczne i histopatologiczne. Mniej liczne prace dotyczą biologii pasożyta, epidemiologii i diagnostyki laboratoryjnej opartej na nowoczesnych metodach serologicznych.

Pneumocystozowe zapalenie płuc notowane jest najczęściej u wcześniaków i dzieci dystreptycznych [10, 17, 57, 63, 71, 77, 86], o obniżonej odporności ustroju — z wrodzoną hipogammaglobulinemią i agammaglobulinemią, w okresie fizjologicznej hipogammaglobulinemii [6, 59, 66, 76], w przebiegu chorób nowotworowych [17, 56, 63], długo trwającego leczenia antybiotykami [7, 17, 22, 62, 75, 76], środkami cytostaticznymi [17, 29, 75, 76], hormonami [7, 12, 22, 57, 71, 76, 77], promieniami rtg [17, 22, 57, 75-77], środkami immunosupresyjnymi [17, 22, 29, 86]. Szczególnie podatne na zarażenie są długo hospitalizowane wcześniaki i niemowlęta w wieku 3-6 miesięcy [17, 74]. W tych grupach wieku notuje się największą liczbę zachorowań oraz największą liczbę zgonów.

Do czynników umożliwiających szerzenie się schorzenia, a także powstania endemii pzp zalicza się:

1. mało uchwytny obraz kliniczny i radiologiczny pierwszego okresu choroby,
2. częste narażenie na kontakt z pasożytem,
3. częste nosicielstwo pasożyta wśród hospitalizowanych dzieci oraz personelu szpitalnego,
4. łatwość zarażenia poprzez drogi oddechowe.

Nasilający się proces chorobowy jest wynikiem intensywnego namnażania się kolonii pasożyta, wypełniających liczne pęcherzyki płucne i oskrzeliki, następstwem czego są obfite nacieczenia komórek jednojądrzastych (limfocyty, histiocyty, komórki plazmatyczne). Zmiany te moż-

na wykryć w obrazie radiologicznym, przy czym ich rozległość uzależniona jest od stopnia zaawansowania choroby. Nacieczenie ścian i piankowaty wysięk w pęcherzykach płucnych powodują wyłączenie z czynności oddechowej znacznego obszaru płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej [6-10, 14, 17, 49, 53] oraz zaburzeń w układzie krążenia [10, 19]. Badania sekcyjne uwidocznily, że przyczynami zgonów są najczęściej powikłania płucne [9, 10, 18, 25, 84, 85] i ze strony układu krążenia [10, 77, 80].

Okres wylegania choroby najczęściej waha się w granicach od 4 do 8 tygodni [17, 18, 41, 54, 55]. Może jednak być krótszy 7-10 dni [71, 77], względnie wydłużony — do 3 miesięcy [48]. Wydaje się, że na długość tego okresu mogą mieć wpływ współistniejące jednostki chorobowe, a także podawane leki. Spostrzeżenia te wymagają dalszych obserwacji.

U dzieci starszych, a także u dorosłych, zarażenie może mieć przebieg bezobjawowy [3, 6, 27, 39, 41, 42, 60, 67, 85, 87] co sprzyja rozprzestrzenianiu się pasożyta w oddziałach i może być przyczyną endemii pzp. U tych osób po immunizacji antygenem następuje prawidłowa odpowiedź immunologiczna i brak objawów klinicznych. W przypadku dołączenia się dodatkowych infekcji, może nastąpić zaostrzenie procesu chorobowego, czego wyrazem jest niewielka duszność, osłabienie i kaszel nasilający się w godzinach wieczornych.

Na podstawie objawów klinicznych i radiologicznych wyróżnia się 3 okresy choroby: 1. wstępny, 2. ostry, 3. schyłkowy [49, 53, 72, 75, 76]. Z opublikowanych dotychczas doniesień wynika, że rozpoznanie pzp opiera się głównie na obrazie klinicznym i radiologicznym płuc [17, 47, 68, 75, 76, 87]. W załączonej tabeli, na podstawie danych polskiego piśmiennictwa, zestawiono objawy, które autorzy uważali za charakterystyczne dla poszczególnych okresów pzp. Dane te obejmują 243 przypadki pzp opisane w 21 publikacjach. Jak widać w tabeli, w obrazie klinicznym okresu wstępnego najbardziej charakterystycznymi objawami są: bladość powłok ciała, nasilająca się sinica w okolicy ust i nosa, ubytki wagi, niewielki wzrost ciepłoty ciała. W okresie ostrym: przyspieszona czynność serca, przyspieszona liczba oddechów, narastająca duszność, napadowy kaszel z pianistą wydzieliną, a w okresie schyłkowym — niedomoga oddechowa i krążeniowa.

W schyłkowym okresie choroby szybki wzrost koloni pasożyta oraz obfite nacieczenia tkanki zrębowej utrudniają wymianę gazową i mogą spowodować śmierć przez uduszenie [10]. Okres ten ma szczególne znaczenie z epidemiologicznego punktu widzenia. Z pękających pęcherzyków płucnych zostają uwolnione masy kolonii pasożyta. Nasilający się napadowy kaszel z wydzieliną pianistą jest czynnikiem ułatwiającym wy-



dostanie się pasożytów na zewnątrz i rozprzestrzenianie w otaczającym środowisku. Zараżenie następuje przez kontakt z osobą chorą [18, 29, 39, 40, 75, 77]. Potwierdzają to przeprowadzone przez nas badania pracowników Oddziału Obserwacyjno-Izolacyjnego Instytutu Pediatrii AM w Warszawie. Wśród 13 zbadanych osób (lekarze, pielęgniarki, salowe), w wieku od 23 do 52 lat, u 12 stwierdzono w surowicy krwi obecność przeciwciał przeciw *P. carinii* w klasie globulin IgG. Przeciwciała klasy IgM świadczące o świeżym kontakcie wykryto tylko u jednej osoby, zatrudnionej w Oddziale od niedawna.

Sposoby przenoszenia się pasożyta w różnych środowiskach są przedmiotem licznych dociekań [3, 27]. W poszukiwaniu dróg migracji *P. carinii* przeprowadzone zostały badania mleka kobiet karmiących [27]. Zastosowana przez autorów metoda sedymentacji i srebrzenia nie dała pozytywnych wyników, nie wyklucza się jednak tej drogi transmisji. Badania Bazaz i wsp. [3], Ryabtseva i wsp. [71] wykazały możliwość zarażenia wewnątrzmacicznego. Hipoteza ta zdaniem Bazaz i wsp. [3] tłumaczy występowanie zmian anatomo-patologicznych, typowych dla pzp u martwych płodów. Od czasu wykrycia nosicielstwa *P. carinii* u personelu szpitalnego oraz wykazaniu szerzenia się pasożyta drogą oddechową [40-42, 45] opublikowano na ten temat wiele prac [6, 17, 18, 27, 29, 63], wykonanych głównie wśród pracowników zatrudnionych w większych skupiskach dziecięcych [13, 19, 23, 71, 74, 83]. W Polsce badania tego typu przeprowadzone zostały w Państwowym Domu Matki i Dziecka w Poznaniu [14, 15] oraz w Domu Dziecka w Toruniu [21, 64, 77]. Zgodnie z danymi polskimi, kontakt z pasożytem za pomocą odczynu immunofluorescencji pośredniej [15, 87] wykryto u 75-93% osób zatrudnionych w szpitalach i zakładach dziecięcych. Częstość występowania *P. carinii* w Polsce w różnych środowiskach jest dotychczas nieznana. Nowosławski i Brzosko [64] wykryli obecność przeciwciał przeciw *P. carinii* u 61,5% dzieci leczonych w szpitalach Warszawy i Torunia, u których podejrzewano jedynie możliwość kontaktowania się z chorymi na pzp. Powyższe wyniki wskazują na dużą możliwość szerzenia się pasożyta w środowiskach zamkniętych.

Badania przeprowadzone w Instytucie Pediatrii AM w Warszawie w roku 1974 wykazały największą liczbę przypadków wśród niemowląt hospitalizowanych w Oddziałach Pulmonologii, Kardiologii, Intensywnej Terapii i Reanimacji, a więc wśród dzieci z upośledzeniem układu oddechowego i krążenia. Wczesne rozpoznanie schorzenia na podstawie objawów klinicznych i radiologicznych, potwierdzone badaniem immunologicznym, a następnie izolacja dziecka w Oddziale Obserwacyjno-Izolacyjnym, pozwoliły na uniknięcie szerzenia się pzp w innych oddziałach Instytutu Pediatrii.

Na specjalne omówienie zasługują postępy w zakresie badań laboratoryjnych w pzp. Od 1955 r. do 1965 r. opisano w Polsce 51 przypadków pzp, potwierdzonych badaniami histopatologicznymi. Brak przyżyciowych metod rozpoznawczych oraz brak możliwości skutecznego leczenia pzp był wówczas przyczyną olbrzymiej śmiertelności wśród niemowląt [10, 11, 63]. W początkowym okresie do badań diagnostycznych wprowadzono odczyn skórny z antygenem uzyskanym z płuc dzieci zmarłych z powodu pzp [19, 20, 39, 41]. Nie znalazł on szerszego zastosowania. Przez długi czas jedynym przyżyciowym testem diagnostycznym był odczyn wiązania dopełniacza [20, 56, 65]. W związku z małą wykrywalnością pasożytów w pienistej wydzielinie i wymazach z gardła [60], podjęto próby badań wydzieliny z oskrzeli pobranych w czasie bronchoskopii [62, 75] oraz materiału uzyskanego przy biopsji płuc [6, 27, 60, 66, 69, 70]. Badania te nie zawsze bezpieczne, okazały się mniej przydatne, w porównaniu z obecnie stosowanymi badaniami immunofluorescencyjnymi.

Badania za pomocą odczynu immunofluorescencji pośredniej umożliwiają wczesne wykrywanie zetknięcia się ustroju z antygenem, śledzenie przebiegu choroby na podstawie sekwencji syntezy swoistych globulin odpornościowych i analizy zachodzącej reakcji obronnej. W pierwszych 3 tygodniach życia niemowlęcia, kolonie pneumocyst opłaszczane zostają przez immunoglobuliny klasy IgG, przekazane przez organizm matki. W późniejszym okresie, ustrój niemowlęcia sam wytwarza swoiste przeciwciała o sekwencji IgM → IgG, będącej typową odpowiedzią immunologiczną [12].

Badania immunologiczne potwierdzają występowanie w przebiegu pzp kolejnych faz. W okresie I — we krwi krążącej stwierdza się obecność przeciwciał klasy IgM, w okresie II — przeciwciała IgM oraz IgG, w okresie III — globuliny IgG, w okresie IV — następuje wiązanie dopełniacza przez utworzony kompleks.

U kilku chorych leczonych w Instytucie Pediatrii AM, u których badaniem immunologicznym potwierdzono pzp, w badaniu kontrolnym stwierdzono ponowne pojawienie się przeciwciał przeciw *P. carinii* w klasie IgM, co świadczy o powtórny zarażeniu, a więc o braku nabytej odporności.

Przedstawione wyniki badań nie były dotychczas publikowane.

Otrzymano: 24 VI 1975

Adres autorów:  
00-576 Warszawa, Marszałkowska 24

## LITERATURA

1. Bachman, K. D.: *Mtschr. Kinderheilk.*, 108, 91-92, 1960.
2. Bauch, R., Landstätter, L.: *Klin. Wschr.*, 31, 900-902, 1953.
3. Bazaz, G. R. i wsp.: *J. Ped.*, 76, 767-769, 1970.
4. Beyer, P. i wsp.: *Arch. Franc. Pédiatr.*, 16, 42-68, 1959.
5. Bienengräber, A.: *Zbl. Allg. Path. Anat.-Path.*, 92, 225-227, 1954.
6. Bientz, M. Rochemaure, J.: *Pumon et Coeur*, 29, 5-12, 1973.
7. Blaim, A.: *Post. Ped.*, 2, 232-243, 1956.
8. Boroń, Z. i wsp.: *Wiad. Lek.*, 27, 2067-2072, 1974.
9. Brokman, H. i wsp.: *Ped. Pol.*, 31, 951-955, 1955.
10. Brzosko, W. J., Zalewski, T.: *Arch. Franc. Pédiatr.*, 15, 1-6, 1958.
11. Brzosko, W. Nowosławski, A.: *Pam. III Zjazdu Pol. Tow. Anat. Pat.* 100-104, 1964.
12. Brzosko, W. J. i wsp.: *Pol. Tyg. Lek.*, 23, 1571-1575, 1968.
13. Bustamante, W. i wsp.: *Mtschr. Kinderheilk.*, 108, 145-146, 1960.
14. Chobot-Maciejewska, H. i wsp.: *Pol. Tyg. Lek.*, 23, 1767-1769, 1968.
15. Chobot-Maciejewska, H. i wsp.: *Ped. Pol.*, 43, 1139-1141, 1968.
16. Csillag, A., Brandstein, L.: *Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung.* 1, 179-190, 1954.
17. Depowski, M. i wsp.: *Pol. Tyg. Lek.*, 24, 1174-1177, 1969.
18. Dominiczak, K., Prochorowa, M.: *Pol. Tyg. Lek.*, 1, 31-37, 1956.
19. Dvořacék, Č.: *Čas. Lek. Čes.*, 92, 967-979, 1953.
20. Dvořak, J., Jírovec, O.: *Acta Paediat.*, 42, 232-245, 1953.
21. Dymowska, Z.: *Med. Dośw. Mikrobiol.*, 17, 319-323, 1965.
22. Dyszy-Laube, B. i wsp.: *Péd. Pol.*, 39, 1193-1197, 1964.
23. Essigke, G.: *Ärztl. Wschr.*, 9, 409-414, 1954.
24. Feyrter, F.: *Münch. Wschr.*, 86, 835, 1939.
25. Fingerland, A., Vortel, V.: *Schweiz. Ztschr. Allg. Path.*, 17, 201-220, 1954.
26. Freudenberg, E., Tobler, W.: *Annal. Paed.*, 175, 185-200, 1950.
27. Gentry, L. O., Remington, J. S.: *J. Ped.*, 76, 762-772, 1970.
28. Giese, W.: *Mtschr. Kinderheilk.*, 101, 147-149, 1953.
29. Gietko, M. i wsp.: *Pol. Tyg. Lek.*, 25, 1050-1051, 1970.
30. Hamperl, H.: *Klin. Wschr.*, 30, 820-822, 1952.
31. Hamperl, H.: *J. Path. Bact.*, 74, 353-356, 1957.
32. Hamperl, H.: *Virch. Arch. Path. Anat.*, 330, 325-336, 1957.
33. Hamperl, H.: *Mtschr. Kinderheilk.*, 108, 132-136, 1960.
34. Harnack, G. A.: *Annal. Paed.* 183, 224-240, 1954.
35. Hornik, N. i wsp.: *Pat. Pol.*, 16, 419-426, 1965.
36. Hughes, W. T.: *Curr. Ther. Res.*, 15, 581-587, 1973.
37. Ivady, G., Pallady, L.: *Z. Kinderheilk.*, 106, 10-14, 1958.
38. Ivady, G. i wsp.: *Mtschr. Kinderheilk.*, 111, 297-299, 1963.
39. Jírovec, O.: *Wiad. Parazytol.*, 1, 178-185, 1955.
40. Jírovec, O.: *Przegl. Lek.*, 15, 225-228, 1959.
41. Jírovec, O.: *Ped. Listy*, 4, 199, 1954.
42. Jírovec, O.: *Mtschr. Kinderheilk.*, 108, 136-142, 1960.
43. Jírovec, O., Vanék, J.: *Zbl. Allg. Path. Anat. Path.*, 92, 424, 1954.

44. Jírovec, O., Vanék, J.: *Zbl. Allg. Path. Anat. Path.*, 94, 499-517, 1956.
45. Jírovec, O., Vanék, J.: *Sov. Med.*, 25, 16, 1961.
46. Kadłubowski, R.: *Zarys Parazytologii Lekarskiej*, PZWL, 137-139, 1972.
47. Kasprzak, S. i wsp.: *Wiad. Lek.*, 27, 14, 1299, 1974.
48. Kassur, B.: *Choroby zakaźne i inwazyjne*, PZWL, W-wa, 363-367, 1974.
49. Kluska, J. i wsp.: *Przegl. Ped.*, 4, 27-34, 1974.
50. Kobielową Z. i wsp.: *Pol. Tyg. Lek.*, 24, 1450-1452, 1969.
51. Kordyasz, E. i wsp.: *Ped. Pol.*, 41, 1381-1385, 1966.
52. Kouvalainen, K. i wsp.: *Acta Paed.*, 53, 465-469, 1964.
53. Kozłowski, K., Mieżyński, W.: *Pol. Przegl. Radiol.*, 33, 399-408, 1969.
54. Kučera K.: *Proc. First. Int. Conf. Protozool.*, 1, 482-484, 1961.
55. Kučera K.: *Ann. Parasit. Hum. Comp.*, 42, 465-481, 1967.
56. Landstätter, L.: *Klin. Wschr.*, 32, 1044-1046, 1954.
57. Le Clair, R. A.: *Am. Rev. Resp. Dis.*, 96, 1131-1136, 1967.
58. Leiber, B.: *Mtschr. Kinderheilk.*, 100, 187, 1952.
59. McKay, E., Richardson, J.: *Lancet*, 2, 713-715, 1959.
60. Meuwissen, H. J. i wsp.: *Lancet*, 2, 1124, 1970.
61. Nitschke, A.: *Mtschr. Kinderheilk.*, 108, 142, 1960.
62. Niżnikowska-Marks, M. J. i wsp.: *Wiad. Lek.*, 19, 1359-1361, 1966.
63. Nowak, J.: *Pam. III Zjazdu Nauk. Pol. Tow. Anat. Pat.*, Białystok, 1964.
64. Nowosławski, A., Brzosko, W. J.: *Pam. III Zj. Pol. Tow. Anat. Pat.*, 110-112, 1964.
65. Paschlau, G.: *Mtschr. Kinderheilk.*, 108, 151-152, 1960.
66. Patterson, J.: *Pediatrics*, 38, 388-397, 1966.
67. Pavlica, F.: *Ann. Paed.*, 198, 177-184, 1962.
68. Płaneta-Małecka, J.: *Wiad. Lek.*, 22, 461-464, 1969.
69. Robbins, J. B. i wsp.: *New Engl. J. Med.*, 272, 708-713, 1965.
70. Russell, H. T., Nelson, B. M.: *Am. J. Clin. Path.*, 26, 1334, 1956.
71. Ryabtseva, V. A. i wsp.: *Pedijatria*, 6, 30, 1974.
72. Salfeder, K., Schwarz J.: *Am. J. Dis. Child.*, 114, 693-699, 1967.
73. Seifert, K., Pliess, G.: *Beitr. Path. Anat.*, 123, 412-443, 1960.
74. Šmid, Z., Navratil, B.: *Čas. Lek. Čes.*, 92, 959, 1953.
75. Starkiewiczowa, J. i wsp.: *Przegl. Ped.*, 4, 35-43, 1974.
76. Szmigiel, Cz. i wsp.: *Pol. Tyg. Lek.*, 26, 473-476, 1971.
77. Symonides-Ławecka, A. i wsp.: *Ped. Pol.*, 15, 677-684, 1965.
78. Tan Vinh i wsp.: *Arch. Franc. Pédiatr.*, 17, 1149, 1960.
79. Tobler, W.: *Arch. Franc. Pédiatr.*, 10, 377-349, 1953.
80. Urban, M., Rudobielska, M.: *Wiad. Lek.*, 27, 1341, 1974.
81. Vanék, J.: *Cas. Lek. Ces.*, 90, 1121, 1951.
82. Vanék, J., Jírovec, O.: *Zbl. Bact. Orig.*, 158, 120-127, 1952.
83. Vanék, J. i wsp.: *Ann. Paediat.*, 180, 1-21, 1953.
84. Weisse, K., Wedler, E.: *Klin. Wschr.*, 32, 270-271, 1954.
85. Woodward, S. C., Sheldon, W. H.: *Bull. Hopkins Hosp.*, 109, 118, 1961.
86. Wojnarowski, M.: *Wiad. Lek.*, 17, 243-245, 1964.
87. Zbucki, Z., Krzyżanowski, Z.: *Ped. Pol.*, 48, 1481-1484, 1974.



## PNEUMOCYSTODOSE PNEUMONIA

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL OBSERVATIONS

by

M. MARCZYŃSKA-ROBOWSKA, N. R. KOTECKI AND K. ROWECKA-TRZEBICKA

Basing upon the data of home literature, including 243 cases of pneumocystodose pneumonia, the clinical symptoms characteristic of respective stages of the disease have been reviewed. Employing serological methods in clinical examinations enabled early detection of the organism-antigen contact, observation of the pathological process dynamics and the occurring defensive reaction. Most cases of pneumocystodose pneumonia were detected in infants with defective respiratory and circulation systems, often in the resuscitated ones. The spreading of pneumocystodose pneumonia in hospitals and other infant concentrations is due mainly to poorly perceptible clinical and radiological picture of the first stage of the disease as well as to easy infection through the respiratory tracts.