

İnterstisyel Akciğer Hastalığı Zemininde Gelişen *Pneumocystis jirovecii* Pnömonisi

Pneumocystis jirovecii Pneumonia in a Patient with Interstitial Lung Disease

Soykan Özkoç¹, Aylin Özgen Alpaydın², Songül Bayram Delibaş¹, Ceren Ergüden¹, Atilla Akkoçlu²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Pneumocystis jirovecii (*P. jirovecii*)'nin neden olduğu *Pneumocystis* pnömonisi (PCP) immun sistemin baskılandığı durumlarda ortaya çıkan fırsatçı bir akciğer enfeksiyonudur. Burada solunum sıkıntısı ile hastanemize başvuran ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı örneklerinde *P. jirovecii* ve *Aspergillus fumigatus* saptanan 49 yaşında bayan hasta sunulmuştur. İnterstisyel akciğer hastalığı nedeniyle kortikosteroid kullanan ve aynı zamanda diyabet hastası olan bu olgu immunsupresyon zemininde gelişen koinfeksiyonu tanımlaması açısından önemlidir. (*Türkiye Parazitol Derg* 2015; 39: 66-9)

Anahtar Sözcükler: *Pneumocystis*, pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı

Geliş Tarihi: 13 Aralık 2013

Kabul Tarihi: 4 Eylül 2014

ABSTRACT

Pneumocystis pneumonia (PCP) caused by *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) is an opportunistic pulmonary infection that occurs in immunocompromised patients. Here, a 49-year-old female patient who was admitted to our hospital with respiratory distress and whose bronchoalveolar lavage (BAL) fluid specimens had *P. jirovecii* and *Aspergillus fumigatus* was presented. She had been treated with corticosteroids because of interstitial lung disease and she was also diabetic. It is important to define the coinfection developed in the presence of immunosuppression. (*Türkiye Parazitol Derg* 2015; 39: 66-9)

Keywords: *Pneumocystis*, pneumonia, interstitial lung disease

Received: 13 Aralık 2013

Accepted: 4 Eylül 2014

GİRİŞ

Pneumocystis jirovecii (*P. jirovecii*)'nin neden olduğu *Pneumocystis* pnömonisi (PCP), bağışıklık sisteminin bozulduğu durumlarda ortaya çıkan ve hayatı tehdit edebilen fırsatçı bir akciğer enfeksiyonudur (1). Günümüzde yüksek aktiviteli anti-retroviral tedavilerin geliştirilmesi ve profilaksinin uygulamaya girmesi ile AIDS hastalarındaki

PCP insidansında belirgin bir azalma gözlenmiştir (2, 3). Ancak yeni immunsupresif ve immunomodülatör terapilerin özellikle kanser hastalarında, organ transplantasyonlarında ve bağ doku hastalıklarında kullanımının artması sonucu bu hastalarda gözlenen PCP enfeksiyonlarında artışlar söz konusudur. (2, 4). HIV dışı hasta gruplarında gözlenen enfeksiyonlar düşük parazit yükü nedeniyle tanı-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Soykan Özkoç, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Tel: +90 232 412 45 46 E-posta: soykan.ozkoc@deu.edu.tr

DOI: 10.5152/tpd.2015.3476

©Telif hakkı 2015 Türkiye Parazitoloji Derneği - Makale metnine www.tparazitolderg.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2015 Turkish Society for Parasitology - Available online at www.tparazitolderg.org



Resim 1. a, b. HRCT’de bilateral infiltratif alanlar, nodüler oluşumlar (a) ve yaygın kaviter lezyonlar (b)

nın zor olması ve hızlı progresyon nedeniyle daha da ölümcül seyredebilmektedir (4, 5).

P. jirovecii laboratuvar tanısı için altın standart respiratuvar örneklerde organizmanın kist veya trofozoit formlarının mikroskopik olarak gösterilmesidir (1, 3). Ancak kesin PCP tanısı için laboratuvar tanı yeterli değildir. Hastalarda ateş, dispne, nonproduktif öksürük gibi semptomların yanısıra radyolojik olarak çoğu zaman buzlu cam görüntüsü veren interstisyel pnömoni odaklarının saptanması gerekmektedir (2, 3, 6, 7, 8). Diğer taraftan klinik olarak semptom vermeyen kişilerde *P. jirovecii*’nin veya *P. jirovecii* DNA’sının saptanması ise “kolonizasyon” olarak adlandırılmaktadır. *P. jirovecii* kolonizasyonu saptanan kişiler, ileride PCP gelişimi açısından risk taşımanın yanı sıra başka kişilere etkenin bulaştırılması açısından rezervuar olma özelliği taşırlar (9, 10).

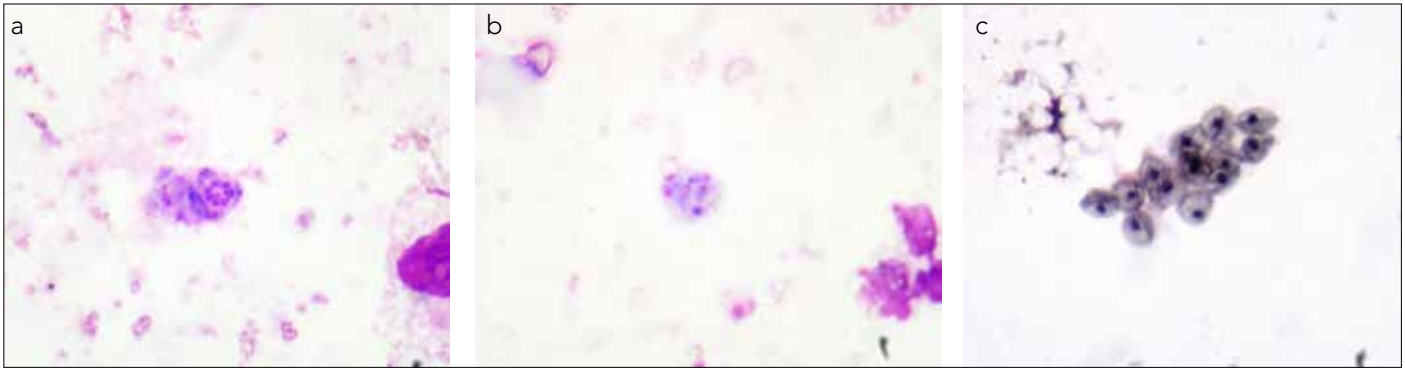
İmmün supresyonun şiddetli veya uzun süreli olduğu hastalarda PCP enfeksiyonları diğer bakteriyel veya fungal etkenler ile birlikte gözlenebilmektedir (2). Burada, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) zemininde gelişen pnömotoraks nedeniyle hastanemizde izlenirken akciğer enfeksiyonu gelişen ve laboratuvar incelemelerinde *P. jirovecii* ve *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) saptanan bir olgu sunulmaktadır. Interstisyel akciğer hastalığı nedeniyle kortikosteroid kullanmakta olan ve aynı zamanda diyabetik olan bu olgu; immunsupresyon zeminde birden fazla fırsatçı etkenin gösterilmesi açısından önemlidir.

OLGU SUNUMU

Kırk dokuz yaşındaki bayan hasta 2013 Temmuz ayında DEÜH Acil Servisi’ne nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayetleri nedeniyle başvurmuştur. Sağ akciğerde pnömotoraks tanısıyla ilk müdahalesi yapılan hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla Göğüs Hastalıkları Servisi’ne yatırılmıştır. Hastanın öyküsünden, bir ay önce başka bir merkezde pnömoni tedavisi gördüğü ve o dönemde yapılan tetkikleri sonucunda İAH tanısı olarak kortikosteroid tedavisine başladığı öğrenilmiştir. Hastanın meslek durumu sorgulandığında tandır fırınında işçi olarak çalıştığı ve yoğun duman maruziyetinin olduğu saptanmıştır.

Hastaneye kabulünde vital bulguları normal sınırlar içerisinde olan, bilinci açık, koopere ve oryente hastanın sol akciğer bazalinde ralleri mevcut iken sağ akciğerde solunum sesleri azalmıştı. Rutin laboratuvar tetkiklerindeki anormal bulgular; hipoksemi (PO₂: 49 mmHg (↓); O₂ sat: %83 (↓), AKŞ: 165 mg/d (↑), HbA1c:%8,9 (↑), BUN 24 Mg/dL (↑), laktat dehidrogenaz (LDH): 375 U/L (↑), Albumin 2,88g/dL (↓), CRP:56,1 mg/L (↑), Sedimentasyon: 110mm/h (↑), Lökosit: 11.200/mm³ (↑), Nötrofil: %92,3 (↑), Lenfosit %5,1 (↓) şeklinde idi. Serum galaktomannan negatif saptanmıştı. Radyolojik tetkiklerden yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) bilateral infiltratif alanlar, nodüler oluşumlar ve yaygın kaviter lezyonlar mevcuttu. (Resim 1a, b)

Hastanın İAH tanısı nedeniyle almış olduğu prednizolon (Prednol; Mustafa Nevzat, İstanbul, Türkiye. 16 mg 4x1 PO) tedavisine aynen devam edilirken kan şekerinin regülasyonu için insülin tedavisine geçilmiştir. Mevcut immunsupresyon durumu göz önüne alınarak profilaktik ajan olarak trimetoprim-sulfametoksazol (Bactrim; Deva, İstanbul,Türkiye. 160/800 mg 1x1 PO) başlanmıştır. CRP değerlerinde artış (72, 180, 222, 275 mg/L) gözlenen ve hastaneye yatışının 17. gününde ateş (37,8 °C) ile balgam şikayeti gelişen hastaya farklı antibiyotik tedavileri (siprofloksasin (Ciproktan; Koçak Farma, İstanbul,Türkiye), imipenem (Tienam; MSD, New Jersey,USA)) uygulanmasına rağmen semptomlarında gerileme olmamıştır. Radyolojik olarak bilateral infiltratif alanların belirginleşmesi üzerine hastanın BAL sıvısı örnekleri etkensel tanı için patoloji, parazitoloji, mikoloji ve bakteriyoloji laboratuvarlarına gönderilmiştir. Parazitoloji laboratuvarına gelen örnekten sitosantrifüj (Rotofix 32A; Hettich, Tuttlingen ,Germany.) ile hazırlanan (4000 rpm x 10 dk) preparatlar giemsa ve metanamin gümüş (Silver Methenamine P.A.S.M.; Bio-optica, Milano, İtaly) ile boyanarak incelendiğinde *P. jirovecii* kist ve trofozoitleri saptanmıştır (Resim 2a, b, c). BAL sitolojisinde *A. fumigatus* ile uyumlu hif yapıları gözlenirken yapılan mikolojik kültürlerde ise *A. fumigatus* üremesi saptanmıştır. Bununla birlikte BAL ve kanda bakılan *Aspergillus* galaktomannan antijen testi negatif bulunmuştur. Bakteriyolojik incelemelerde herhangi bir etkene rastlanmamıştır. Muhtemel PCP ve invaziv aspergillozis olarak değerlendirildi-



Resim 2. a-c. Giemsa boyasında *P. jirovecii* kisti (x 1000) (a) Giemsa boyasında *P. jirovecii* trofozoitleri (x 1000) (b) Metanamin-gümüş nitrat boyasında *P. jirovecii* kistleri (x 1000) (c)

rilen hastaya destek tedavisi yanı sıra 33 gün süresince trimetoprim-sülfametoksazol (Bactrim; Deva, İstanbul, Türkiye, 30 mg/kg, 4 bölünmüş dozda, IV) ve vorikonazol (VFEND; Pfizer, New York, USA) 2x6mg/kg yükleme sonrası; 2x4mg/kg/gün idame, IV) kombine tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası radyolojik bulgulara gerileme saptanan hasta, genel durumunun iyi olması, CRP değerlerindeki düşüş ve oksijen saturasyonunun normale dönmesi üzerine taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

AIDS dışı immunsupresyon hastalarında gözlenen PCP enfeksiyonlarında, güçlü immun yanıt nedeniyle parazit yükü azaldığından etkenin laboratuvar tanısını koymak her zaman mümkün olamamaktadır (3, 4, 6, 7). Böyle hastalarda mikroskopik bakının yanı sıra klinik değerlendirme ve radyolojik bulgular enfeksiyon tanısı için oldukça önemli hale gelmektedir (3). Hastamızın BAL örneğindeki parazit yoğunluğunda AIDS dışı immunsupresyon hastalarında beklediği gibi düşüktü ancak giemsa ve metenamin gümüş boyaları ile *P. jirovecii* kist ve trofozoitleri saptanabildi. Hastada ateş, solunum sıkıntısı ve öksürük gibi genel pnömoni bulguları mevcuttu. Her ne kadar spesifik bir bulgu olarak gösterilmese de yüksek laktat dehidrogenaz düzeyleri PCP lehineydi. HRCT görüntülemesinde ise tipik buzlu cam görüntüsünde infiltrasyon alanları gözlenmezken, bilateral nodüler infiltratif oluşumlar ve kaviter lezyonlar daha çok aspergilloz lehine yorumlandı. Bu nedenle hasta kesin PCP olgusu yerine muhtemel PCP vakası olarak değerlendirildi.

Son on yılda yapılan çalışmalar AIDS hastalarında, çeşitli akciğer hastalıklarında, diyabetiklerde, baş doku hastalıklarında veya iyatrojenik olarak immunsupresyon gelişmiş hastalarda *P. jirovecii* kolonizasyonunun normal popülasyona oranla daha sık olduğunu ortaya koymaktadır (4, 5, 9-14). Vidal ve arkadaşları interstisyel akciğer hastalığı olan 80 hastanın %33'ünde *P. jirovecii* kolonizasyonunu saptamışlardır (14). Mesleği nedeniyle yoğun duman maruziyeti bulunan hastamız da hastaneye yatışından yaklaşık bir ay önce interstisyel akciğer hastalığı tanısı almıştı. Bu durum daha önceden hastada *P. jirovecii* kolonizasyonu bulunabileceğini ve bu zeminde PCP gelişmiş olabileceğini akla getirmektedir.

İmmunsupresif bir ajan olarak kortikosteroid kullanımı da *P. jirovecii* kolonizasyonu ve PCP gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri olarak gösterilmektedir (4, 5, 15-18). Maskel ve ark., çeşitli nedenlerle günde 20 mg ve üzeri prednizolon kullanan

hastalarda %44 oranında *P. jirovecii* kolonizasyonu saptarken herhangi bir steroid preparatı almayan hastalarda bu oran sadece %9 olarak saptanmıştır (16). Enfeksiyon gelişimi açısından değerlendirildiğinde ise PCP gelişen HIV ve HIV dışı hastalarının ortalama %90'ının, önceden 15mg/gün ve üzeri kortikosteroid kullandığı saptanmıştır (18). Hastamız da İAH nedeniyle yaklaşık bir aydır 16mg/gün dozunda prednizolon kullanmış ve bu dönemde PCP gelişimini önlemeye yönelik herhangi bir profilaktik tedavi almamıştır.

Hastamızın Tip 2 diyabetes mellitus olması diğer bir risk faktörü olarak kabul edilebilir. Nevez ve arkadaşları diyabetik hastalarda *P. jirovecii* kolonizasyonundan bahsetmişlerdir (19). Sanno ve arkadaşları da PCP gelişen bir diyabet hastası tanımlamışlardır (20). Araştırmacılara göre diyabet hastalarında CD4+ sayısında belirgin bir azalma beklenmediği ancak kontrolsüz diyabetiklerin viral enfeksiyonlara son derece açık olmasından dolayı, gelişen enfeksiyonlar sonucu CD4 sayısında azalma olabileceği ve bu şekilde PCP gelişimi için bir risk oluşabileceği belirtilmiştir (20).

Yüksek doz kortikosteroid kullanımı sonucu immunsupresyon gelişen hastalarda fırsatçı akciğer enfeksiyonlarının birlikteliği, özellikle PCP ve invaziv aspergillozis koenfeksiyonları sıkça rapor edilmektedir (21-24). Burada sunulan olguda da BAL örneğinde *A. fumigatus* ve *P. jirovecii* etkenleri birlikte saptanmıştır. Hasta, laboratuvar sonuçları ve radyolojik bulgular bir arada değerlendirildiğinde olası PCP enfeksiyonuna ek olarak invaziv aspergillozis olarak kabul edilmiştir. Hastaya her iki etkene yönelik tedavi uygulanmıştır.

SONUÇ

Bu çalışma kortikosteroid kullanan hastalardaki fırsatçı akciğer enfeksiyonlarına dikkat çekmesi açısından önemlidir. Bu tip hastalara uygun profilaksinin verilmesi, takiplerinin iyi yapılması, süpheli durumlarda tanı için erken dönemde materyal sağlanarak uygun tedavinin başlanması hayat kurtarıcı olacaktır.

Hasta onamı: Yazılı hasta onamı hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.Ö., A.Ö.A.; Tasarım - S.Ö., A.Ö.A.; Denetleme - S.B.D., A.A.; Kaynaklar - S.Ö., C.E.; Malzemeler - S.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - S.Ö., A.Ö.A.; Analiz ve/

veya Yorum - S.Ö., A.A., S.B.D.; Literatür taraması - S.Ö., C.E.; Yazıyı Yazan - S.Ö.; Eleştirel İnceleme - A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.Ö., A.Ö.A.; Design - S.Ö., A.Ö.A.; Supervision - S.B.D., A.A.; Funding - S.Ö., C.E.; Materials S.Ö.; Data Collection and/or Processing - S.Ö., A.Ö.A.; Analysis and/or Interpretation - S.Ö., A.A., S.B.D.; Literature Review - S.Ö., C.E.; Writer - S.Ö.; Critical Review - A.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Krajcicka BJ, Limpera AH, Thomas CF. Advances in the biology, pathogenesis and identification of *Pneumocystis pneumonia*. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14: 228-34. [CrossRef]
2. Lu JJ, Lee CH. *Pneumocystis pneumonia*. *J Formos Med Assoc* 2008; 107: 830-42. [CrossRef]
3. Tasaka S, Tokuda H. Recent advances in the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in HIV-infected adults. *Expert Opin Med Diagn* 2013; 7: 85-97. [CrossRef]
4. Tasaka S, Tokuda H. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies. *J Infect Chemother* 2012; 18: 793-806. [CrossRef]
5. Fily F, Lachkar S, Thiberville L, Favennec L, Caron F. *Pneumocystis jirovecii* colonization and infection among non HIV-infected patients. *Med Mal Infect* 2011; 41: 526-31. [CrossRef]
6. Crans CA Jr, Boiselle PM. Imaging features of *Pneumocystis carinii pneumonia*. *Crit Rev Diagn Imaging* 1999; 40: 251-84.
7. Reittner P, Ward S, Heyneman L, Johkoh T, Müller NL. *Pneumonia*: high-resolution CT findings in 114 patients. *Eur Radiol* 2003; 13: 515-21.
8. Özkoç S, İnceboz T, Sifil A, Tuncay S, Akisü Ç. *Pneumocystis pneumonia* in a renal transplant recipient. *Türkiye Parazitol Derg* 2010; 34: 186-9. [CrossRef]
9. Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L. Epidemiology and clinical significance of *pneumocystis* colonization. *J Infect Dis* 2008; 197: 10-7. [CrossRef]
10. Mekinian A, Durand-Joly I, Hatron PY, Moranne O, Denis G, Dei-Cas E et al. *Pneumocystis jirovecii* colonization in patients with systemic autoimmune diseases: prevalence, risk factors of colonization and outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 569-77. [CrossRef]
11. Medrano FJ, Montes-Cano M, Conde M, de la Horra C, Respaliza N, Gasch A, et al. *Pneumocystis jirovecii* in general population. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 245-50. [CrossRef]
12. Khodadadi H, Mirhendi H, Mohebbali M, Kordbacheh P, Zarrinfar H, Makimura K. *Pneumocystis jirovecii* Colonization in Non-HIV Infected Patients Based on Nested PCR Detection in Bronchoalveolar Lavage Samples. *Iran J Public Health* 2013; 42: 298-305.
13. Morris A, Kingsley LA, Groner G, Lebedeva IP, Beard CB, Norris KA. Prevalence and clinical predictors of *Pneumocystis* colonization among HIV-infected men. *AIDS* 2004; 18: 793-8. [CrossRef]
14. Vidal S, de la Horra C, Martín J, Montes-Cano MA, Rodríguez E, Respaliza N et al. *Pneumocystis jirovecii* colonisation in patients with interstitial lung disease. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 231-5. [CrossRef]
15. Fritzsche C, Riebold D, Munk-Hartig A, Klammt S, Neek G, Reisinger E. High prevalence of *Pneumocystis jirovecii* colonization among patients with autoimmune inflammatory diseases and corticosteroid therapy. *Scand J Rheumatol* 2012; 41: 208-13. [CrossRef]
16. Maskell NA, Waine DJ, Lindley A, Pepperell JC, Wakefield AE, Miller RF et al. Asymptomatic carriage of *Pneumocystis jirovecii* in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study. *Thorax* 2003; 58: 594-7. [CrossRef]
17. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and *pneumocystis pneumonia*: a strategy for prevention. *BMC Infect Dis* 2004; 4: 42. [CrossRef]
18. Gluck T, Geerdes-Fenge HF, Straub RH, Raffenberg M, Lang B, Lode H, et al. *Pneumocystis carinii pneumonia* as a complication of immunosuppressive therapy. *Infection* 2000; 28: 227-30. [CrossRef]
19. Nevez G, Raccurt C, Vincent P, Jounieaux V, Dei-Cas E. Pulmonary colonization with *Pneumocystis carinii* in human immunodeficiency virus-negative patients: assessing risk with blood CD4 T cell counts. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1331-2. [CrossRef]
20. Sanno K, Hatanaka N, Yamagishi T, Kamemura H, Hirano Y, Kodaka N et al. *Pneumocystis pneumonia* in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* 2007; 46: 1131-3. [CrossRef]
21. Lee T, Bae YJ, Park SK, Park HJ, Kim SH, Cho YS et al. Severe pneumonia caused by combined infection with *Pneumocystis jirovecii*, parainfluenza virus type 3, cytomegalovirus, and *Aspergillus fumigatus* in a patient with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 625-9. [CrossRef]
22. Hagiya H, Miyake T, Kokumai Y, Murase T, Kuroe Y, Nojima H et al. Co-infection with invasive pulmonary aspergillosis and *Pneumocystis jirovecii pneumonia* after corticosteroid therapy. *J Infect Chemother* 2013; 19: 342-7. [CrossRef]
23. Baumann S, Reinwald M, Haghi D, Hofmann WK, Buchheidt D. Coinfection of *Pneumocystis jirovecii* and invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompromised patient: a diagnostic challenge. *Onkologie* 2013; 36: 582-4. [CrossRef]
24. Matsumura Y, Shindo Y, Iinuma Y, Yamamoto M, Shirano M, Matsushima A et al. Clinical characteristics of *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV patients and prognostic factors including microbiological genotypes. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 76. [CrossRef]