

Infekce vyvolávané *Pneumocystis jirovecii* (Evolving Health Effects of *Pneumocystis*)

Kovacic Joseph A., Masur H.,
JAMA Vol.301, 2009, č. 24, June 24, s. 2578-2584
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn

V roce 2009 uplyne 100 let od prvního popisu organismu, který byl po celých padesát let ignorován ale postupně se přicházelo na to, že je u imunokompromitovaných osob závažným patogenem. Zejména se jeho patogenita projevila u osob infikovaných virem lidského imunodeficitu (HIV). Ač zdokonalující se diagnostika, terapie a prevence snížily výskyt a zlepšily prognózu pneumocystózy, objevuje se stále u HIV-infikovaných osob a u pacientů léčených imunosupresivou. Druhy rodu *Pneumocystis* jsou dnes řazeny do říše hub (*Fungi*) a zdá se, že každý druh je schopný infikovat jen jeden druh hostitele. Rod se vyskytuje na celém světě, u imunokompetentních hostitelů však nevyvolává onemocnění. Klinický význam jeho nálezu u jinak oslabených osob, např. s chronickou obstrukční nemocí plic (CHOPN), není jasný. K onemocnění imunokompromitovaných osob dochází následkem reinfekce, nebo reaktivací latentní infekce. U HIV-infikovaných bývá malý počet CD4 signálem rizika vzniku pneumocystové pneumonie (PCP), neplatí to však zcela pro pacienty imunokompromitované z jiných příčin. U většiny pacientů s PCP lze nově vyvinutými typizačními technikami prokázat řadu kmenů *Pneumocystis*. Protože je nelze kultivovat diagnóza spočívá v průkazu agens kolorimetrickými, nebo imunofluorescenčními metodami, či polymerázovou řetězovou reakcí. Při terapii a profylaxi PCP se preferuje podávání trimethoprim-sulfamethoxazolu, ale možností je více. U pacientů s nízkou hladinou kyslíku v krvi se osvědčila podpůrná terapie kortikosteroidy.

Úvod

V roce 2009 uplyne sto let od identifikace *Pneumocystis* Carlosem Chaganem, který se nejprve domníval, že našel organismus tvořící součást životního cyklu *Trypanosoma cruzi*. O dva roky později jej zjistil v plicích pacienta, který zemřel na trypanosomózu. Teprve roku 1912 Delanoes poznal, že *Pneumocystis* je samostatný druh a pojmenoval jej *Pneumocystis carinii*. Zdánlivě klinicky málo významnému druhu se dostalo větší pozornosti až ve 40. a 50. letech minulého století, kdy byl nezvratně prokázán co by původce zvláštní pneumonie. Typická byla pro ni výrazná infiltrace plic plasmocyty, u předčasně narozených a podvyživených dětí se vyskytovala epidemicky. V posledních třiceti letech se mnohem častěji užívá imunosupresivní terapie a ukázalo se, že tento patogen může u takto léčených osob vyvolat smrtelně nebezpečné pneumonie. Platí to zejména pro děti léčené pro leukemii vysokými dávkami chemoterapeutik. Závažnost pneumocystové pneumonie (PCP) vynikla při jejím epidemickém šíření u dříve zdravých dospělých osob, u nichž vznikl těžký imunodeficit následkem infekce HIV/AIDS. Stoupá také počet pacientů po transplantacích, nebo osob léčených účinnějšími imunosupresivními preparáty pro nádorová nebo revmatická onemocnění.

Biologie a přenos *Pneumocystis*

Agens *Pneumocystis* bylo dlouho řazeno mezi prvoky. Nyní na základě hlubších znalostí, včetně ribosomální RNA a homologie sekvence jiných genů, složení buněčné stěny, struktury hlavních enzymů a dalších objevů, nepochybně patří mezi houby. Na základě molekulárních a

antigenních studií bylo zjištěno, že organismus schopný infikovat člověka je zásadně odlišný od druhů pneumocyst infikujících zvířata. Proto došlo ke změně jeho druhového jména *Pneumocystis carinii* na ***Pneumocystis jirovecii***. Je to na památku Otto Jírovce, vědce, který zjistil souvislost mezi *Pneumocystis* a plasmocytovou pneumonií. Ve skutečnosti každý druh savců je infikován unikátním kmenem *Pneumocystis*. Proto člověk se může nakazit jen od jiných lidí. Potkan, myš, fretka či kuň se infikují jen od příslušníků svého druhu a nejsou pro lidi zdrojem nákazy.

V současnosti je *Pneumocystis jirovecii* (**Pj**) patogenem, vyvolávajícím infekce s výjimkou Antarktidy na celém světě. I když zpočátku se soudilo, že v Africe je jen zřídka původcem pneumonií, byla přítomnost Pj prokázána v jedné prospektivní studii z Ugandy u téměř 40 % HIV-infikovaných pacientů s horečkami a respiračními potížemi, u nichž byla mikroskopicky vyloučena infekce acidorezistentními tyčkami.

Je spolehlivě prokázáno, že mezi hlodavci dochází k přenosu pneumocyst respirační cestou. Nejspíše stejná cesta přenosu je i u lidí. Ale vzhledem ke značnému rozšíření této infekce je nepravděpodobné, že by Pj šířili jen nemocní s pneumocystovou pneumonií (PCP). Výsledky sérologického vyšetření ukazují, že k infekci Pj dochází u většiny lidí obvykle v prvních dvou a čtyř letech života. Nálezy u malých dětí silně podporují předpoklad, že expozice Pj je všudypřítomná. Podle pitevnických nálezů u dětí mladších jednoho roku, které zemřely z různých příčin, byla pomocí PCR prokázána DNA Pj u všech. Navíc u dětí infikovaných HIV, vrcholila incidence PCP ve věku dvou a šesti měsíců. S přihlédnutím k tomu, že u modelových zvířat dochází k těžkému onemocnění až za 2-3 měsíce po expozici, infikovaly se zemřelé děti asi brzy po narození. To znamená, že se nejspíše nakazily od zdravých osob v jejich okolí a že inaparentní infekce musí být mimořádně časté, když tolik nemluvnat je tak brzy infikováno.

Dříve se soudilo, že většina případů PCP je způsobena reaktivací kmene Pj, kterým se člověk infikoval v dětství. Novější zprávy však naznačují, že přinejmenším u některých pacientů vyvolává onemocnění nově akvirovaný kmen. Nejpádňším důkazem je studie mutací genu *DHPS Pj*. Na gen *DHPS* je zaměřena terapie sulfonamidy a dalšími preparáty. Tyto mutace, úzce související s dřívější expozicí sulfopreparátům, byly zjištěny u více než poloviny pacientů s dosud neznámou infekcí HIV, kteří dosud nedostali sulfopreparáty. To naznačuje, že kmen pacient získal od jiných osob, které musely být exponovány sulfopreparátům. Zprávy o nahromadění případů PCP, vyvolaných Pj se stejným genotypem, rovněž svědčí o nedávné nákaze.

Jsou pádné důkazy toho, že řada pacientů s PCP je infikovaná více než jedním kmenem Pj. Různými metodami provedená genotypizace izolovaných kmenů od těchto pacientů našla u více než 50 % z nich současnou infekci dvěma a více kmeny Pj. Tyto nálezy také svědčí o tom, že každá opakující se epizoda PCP je způsobena dalším jiným kmenem Pj. Opakující se pneumocystová pneumonie je běžná jen u osob infikovaných HIV. K relapsům docházelo (v závislosti na době přežití) u 75-90 % pacientů s AIDS v době před zavedením profylaxe PCP a terapie antiretrovirotiky. Po té však byly některé případy PCP vyvolávány spíše reinfekcí, než relapsem.

Prevence pneumocystové pneumonie

Do značné míry lze vzniku PCP u vnímavých osob předejít chemoprofylaxí. U HIV infikovaných osob je stanovení počtu CD4 v periferní krvi jednoduchou a účinnou metodou hodnocení jejich vnímavosti ke vzniku PCP. Pokud počet klesne pod 200 buněk/mikrolitr značně stoupne pravděpodobnost objevení se PCP. U této populační skupiny je nález tak nízkého počtu CD4 buněk mimořádně užitečným ukazatelem potřeby chemoprofylaxe. Zhruba 10-15 % případů PCP může vzniknout u pacientů s počtem CD4 buněk vyšším než

200/mikrolitr, ale vzhledem k velkému počtu HIV-positivních osob s tímto nálezem je výskyt těchto případů velmi malý. Pozornost si však zaslouží pacienti s počtem CD4 buněk nad 200 na μL , u nichž je CD4 méně než 14 %. Doporučení profylaxe HIV-infikovaným dětem je založeno na jejich věku. U šestiletých a starších dětí se profylaxe řídí stejnými hledisky jako u dospělých osob. U dětí ve věku 1-5 let se profylaxe doporučuje při poklesu CD4 na méně než 500 buněk/ μL , nebo klesne-li podíl CD4 buněk pod 15 %. Profylaktika se podávají všem HIV-infikovaným dětem, mladším jednoho roku.

U pacientů s imunosupresí z jiného důvodu než infekce HIV chybí spolehlivý ukazatel jejich vnímavosti k infekci Pj. I tak však pacienti s počtem CD4 buněk pod 200/ μL mají větší pravděpodobnost vzniku PCP než pacienti s vyšším počtem těchto buněk. Klinik posuzuje riziko vzniku PCP na základě dávky a trvání aplikace kortikosteroidů, podávání dalších léků vyvolávajících imunosupresi, nebo podle doby od transplantace. Rozumnou se zdá profylaxe u pacientů, kteří denně dostávali alespoň 20 mg prednisonu po dobu nejméně jednoho měsíce.

Nejvíce zkušeností je s prevencí pneumocystové pneumonie účinným chemoterapeutikem v podobě trimethoprim-sulfamethoxazolu (TSM). Podávají se 1-2 tablety denně, případně i 2x denně. Hodně hematologů a onkologů se obává poškození kostní dřeně, proto TSM dávají jen 2-3 dny v týdnu, nebo ordinují alternativní, avšak méně účinné preparáty (dapson, pentamidin v aerosolu, atovaquonum).

Diagnóza a klinický obraz

Pacient přichází k lékaři s horečkou, dušností, kašlem, hypoxémií a/nebo s difusními infiltráty v plicích. Podobné potíže provází různá nakažlivá i nenakažlivá onemocnění, proto rozpoznání PCP, zejména na počátku, je obtížné. U pacientů s nádory, nebo po transplantaci, má PCP často již v prvních dnech nemoci těžký průběh, u pacientů s infekcí HIV bývá průběh PCP častěji subakutní.

Na rtg snímku plic obvykle bývají difusní, symetricky rozložené, intersticiální, nebo retikulogranulární infiltráty, později postihující alveoly. Avšak na snímku lze při PCP najít téměř všechny možné rtg obrazy plic. Mimoplicní projevy PCP (retinitis, sepse, nekrosa prstů, lokální léze na játrech, slezině, ledvinách, mozku) jsou velmi neobvyklé a byly pozorovány hlavně u HIV-infikovaných pacientů, zvláště po aerosolové profylaxi. Pentamidin v aerosolu nestačí k navození k celkové ochraně, což může vysvětlit mimoplicní ložiska infekce.

Diagnostika pneumocystové pneumonie je dnes založena na nálezu Pj v respiračních sekretech, nebo tkáních. Houbu lze barvit různými způsoby. K vizualizaci cyst ve vzorcích tkáně se nejčastěji užívá „methenamine silver“, nebo „toluidine blue O“. Nejcitlivější a specifickou metodou vyšetření respiračních sekretů představuje test imunofluorescence.

V životě asi bývají lidé infikováni touto houbou opakovaně, chybí však zprávy o jejím mikroskopickém průkazu v respiračních sekretech zdravých osob. Proto mikroskopický nález této houby v sekretu, či v tkáni pacienta s horečkou a s postižením plic, má diagnostickou cenu. Vyšetření indukovaného sputa, nebo bronchoalveolárního výplachu polymerázovou řetězovou reakcí také může prokázat i kvantifikovat přítomnost Pj, zatím však není k takovému vyšetření komerčně dostupná souprava.

Velkou pomocí v diagnostice PCP by byl specifický sérologický test. Neosvědčil se žádný z mnoha komerčně dostupných testů, protože jsou pozitivní také u většiny symptomatických osob. Pomocí nejsou ani testy průkazu IgG, nebo IgM protilátek, stále však pokračuje vývoj nových testů, zaměřených na různé antigeny Pj.

Po průkazu infekce Pj a zahájení terapie nemá další vyšetření, zaměřené na přítomnost agens, valný význam. Byť se u HIV-infikovaných pacientů při léčbě jejich stav rychle zlepší, agens může v tkáních a sekretech přetrvávat řadu týdnů.

Terapie

Lékem volby pro každou formu, či jakýkoli průběh PCP, je trimethoprim-sulfametoxazol, který lze aplikovat ústy i nitrožilně. Jde o velmi účinný preparát, který je obvykle dobře snášený. Nežádoucí reakce, mezi něž může patřit leukopenie, raš a hepatitida, se vyskytují u HIV-infikovaných osob častěji, než u ostatních pacientů.

U pacientů s těžkou přecitlivělostí na TSM je možné nitrožilně podávat pentamidin, který podle některých autorů je u pacientů s infekcí HIV, nebo s nádory, stejně účinný, ale mnohem toxičtější. Poškozuje jak ledviny, tak Langerhansovy ostrůvky v pankreatu, může také vyvolat leukopenii.

O něco méně účinné než TSM či i.v. pentamidin jsou clindamycin-primachin, dapson-trimethoprim, a atovaquon. U HIV-infikovaných pacientů se začínající PCP mohou kortikosteroidy urychlit a zlepšit efekt terapie. O podobném efektu u onkologických pacientů, nebo u osob po transplantaci, je zatím málo hodnověrných poznatků.

Chybí také znalost jak postupovat, když zavedená specifická anti-PCP terapie nevede ke zlepšení průběhu pneumonie. Léčebný efekt se však může objevit až po 4-8 dnech, proto se doporučuje vyčkat se změnou terapie aspoň 4 dny. Řada kliniků mění při stále progredující PCP léky v tomto pořadí: TSM, pentamidin, clindamycin-primachin. Současné podávání těchto léků hrozí kumulací jejich toxických účinků, proto ke změně dochází až po vysazení slabě účinného léku.

67 citací, kopie u překladatele

Poznámka překladatele:

Tuto práci jsem vybral pro nové a užitečné informace o persistenci a přenosu této houby.