

Magdalena Szklarek-Kubicka¹, Ilona Kurnatowska^{1, 2}

¹Oddział Nefrologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi

²Zakład Farmakologii Klinicznej, I Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Zakażenie *Pneumocystis jiroveci* po przeszczepieniu nerki

Pneumocystis jiroveci infection after kidney transplantation

ABSTRACT

Pneumocystis jiroveci (PJ) pneumonia is a severe respiratory fungal infection occurring in patients with impaired immunity. The disease does not produce specific symptoms and is difficult to diagnose, and if unrecognized or treated too late may be the cause of patient's death. The universal prophylaxis recommended in the early period after kid-

ney transplantation (KTx) has significantly reduced the incidence of PJ infection, however it does not completely prevent its occurrence. In this review we focus on the new risk profiles, advances in diagnosis, treatment and prophylaxis of PJ in kidney transplant recipients.

Forum Nefrol 2018, vol 11, no 2, 94–101

Key words: *Pneumocystis jiroveci*, kidney transplantation

WSTĘP

Pneumocystoza (PCP), czyli zapalenie płuc wywołane zakażeniem grzybem *Pneumocystis jiroveci* (PJ), dawniej określanym jako *Pneumocystis carinii*, jest ciężkim powikłaniem występującym u pacjentów z obniżoną odpornością. W latach 80. XX wieku choroba ta, odnotowywana głównie jako zakażenie oportunistyczne u nosicieli wirusa HIV, zwłaszcza tych z obniżoną liczbą limfocytów CD4+, była jedną z głównych przyczyn zgonów tych pacjentów. Skuteczne leczenie antyretrowirusowe w tej grupie chorych spowodowało istotne zmniejszenie liczby zachorowań [1, 2].

Oportunistyczne zapalenie płuc wywołane grzybem PJ występuje również u chorych po przeszczepieniu narządów oraz u innych pacjentów immunoniekompetyentnych, zwłaszcza z nowotworami hematologicznymi, kolagenozami, guzami litymi, lub u leczonych immunosupresyjnie z innych powodów [3].

Pomimo zaleceń co do stosowania uniwersalnej profilaktyki PCP [sulfametoksazol/trimetoprim (SMX/TMP), kotrimoksazol]

u chorych w pierwszych miesiącach po przeszczepieniu narządowym [4] zakażenie PJ zdarza się nadal, jednak — inaczej niż w przypadkach bez zastosowania profilaktyki — może pojawiać się częściej po 1. roku od przeszczepienia narządu (zakażenia późne) [5, 6].

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie problematyki zakażenia PJ oraz PCP u chorych po przeszczepieniu nerki (KTx, *kidney transplantation*) w odniesieniu do aktualnego piśmiennictwa.

PATOGEN

Pneumocystis jiroveci to mikroorganizm wcześniej uznawany za pierwotniaka, natomiast według klasyfikacji *International Code of Nomenclature for algae, fungi, and plants* (ICN) od 2005 roku uważa się go za grzyba.

Wcześniej mylnie zaliczano go do pierwotniaków ze względu na:

- wrażliwość na kotrimoksazol;
- oporność na większość klasycznych leków przeciwgrzybiczych;

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med., prof. nadzw.
Ilona Kurnatowska
Oddział Nefrologii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1
im. N. Barlickiego
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź
tel.: 42 291 95 50;
faks: 42 291 95 51
e-mail:
ilona.kurnatowska@umed.lodz.pl

— niemożność hodowli *in vitro* (doniesienia ostatnich lat wskazują jednak taką możliwość) [7].

Pneumocystis jiroveci wyizolowano po raz pierwszy u ludzi w 1952 roku. Grzyb ten zaraża tylko człowieka; zwierzęce *Pneumocystis* nie są patogenne dla ludzi. W organizmie człowieka w czasie aktywnej infekcji w płucach występuje głównie w postaci troficznej (trofozoity), w drogach oddechowych zaś — przede wszystkim w postaci dojrzałych cyst. *Pneumocystis jiroveci*, zgodnie z ostatnimi doniesieniami, jest patogenem mogącym wytwarzać rodzaj biofilmu w organizmie gospodarza [8]. Może to mieć znaczenie w patogenezie choroby oraz przy reakcji na stosowane leczenie.

W stanach obniżonej odporności może dochodzić do niekontrolowanego namnażania się grzyba, co prowadzi do rozwoju zapalenia płuc o ciężkim przebiegu, z niewydolnością oddechową, a nawet zgonem [9, 10].

EPIDEMIOLOGIA

U chorych po przeszczepieniu narządów częstość PCP waha się od około 13,7/100 000 pacjentów/rok po przeszczepieniu serca do 44,6/100 000 po KTx [3]. Przed wprowadzeniem uniwersalnej profilaktyki we wczesnym okresie po zabiegu częstość występowania PCP wynosiła około 10% (5–15%), a zachorowania występowały głównie w 1. roku po przeszczepieniu [11, 12].

Wdrożenie uniwersalnej profilaktyki zredukowało liczbę zachorowań o około 91% i obecnie wskaźnik zapadalności szacuje się na około 0,3–2,6%, w zależności od ośrodka [13]. Według danych brytyjskich w latach 2006–2010 — w stosunku do lat 2000–2005 — zaobserwowano znaczny wzrost liczby osób niezakażonych HIV, hospitalizowanych z powodu PCP. Wzrost ten był szczególnie często odnotowywany wśród pacjentów po KTx (o 9% na rok) [14]. Obecnie piśmiennictwo podaje, że kolonizacja PJ dotyczy około 18,6% chorych z tej grupy [15].

PATOGENEZA CHOROBY

Zakażenie PJ jest powszechne u ludzi. Dwie trzecie dzieci do 4. rż. posiada przeciwciała przeciw PJ [16].

Przypuszczalnie cysty są postacią wydalaną przez drogi oddechowe, mogącą przetrwać w środowisku zewnętrznym. Głównym rezerwuarem patogenu dla osób w immunosupresji

są inni chorzy na PCP, pacjenci, personel medyczny lub osoby z otoczenia, których drogi oddechowe są skolonizowane przez grzyb [17–19]. Choroba może być również spowodowana reaktywacją szczepu endogenego, który skolonizował pacjenta przed okresem immunosupresji. Ta patogeneza ma jednak mniejsze znaczenie niż wcześniej sądzono; kluczową rolę wydaje się odgrywać transmisja międzyosobnicza [17–19]. DNA grzyba wykrywa się również w środowisku zewnętrznym [20], co prawdopodobnie stanowi potwierdzenie istnienia form przetrwalnikowych i faktu, że środowisko stanowi rezerwuara zakażenia. Nie wiadomo tylko, czy patogen może się rozmnażać w środowisku zewnętrznym.

W ostatnich latach wielokrotnie podnosi się problem PCP jako zakażenia szpitalnego — zgłaszano zwiększenie częstości zachorowań w określonym czasie w poszczególnych ośrodkach transplantacyjnych — serie zachorowań (ogniska epidemiczne) [21–23]. Potwierdzono również podobieństwa genotypów PJ u chorych w danym lub okolicznych ośrodkach [18, 24].

CZYNNIKI RYZYKA WYSTĘPOWANIA PCP PO PRZESZCZEPIENIU NERKI

Oczywistymi czynnikami ryzyka wystąpienia infekcji oportunistycznej w tej grupie chorych są rodzaj i siła stosowanej immunosupresji oraz sposób i czas trwania profilaktyki zakażenia. Jak już wspomniano, zalecenia dotyczące profilaktyki PCP po KTx nie są jednoznaczne — różnią się w zależności od kraju, a nawet ośrodka.

Większe ryzyko zachorowania u chorych z epizodami ostrego odrzucania nerki przeszczepionej ma prawdopodobnie związek z ekspozycją na większą dawkę glikokortykosteroidów [25]. Lee i wsp. retrospektywnie przeanalizowali historie 500 pacjentów po KTx w latach 2011–2014. U 18 biorców wystąpiło PCP (3,6%); średni czas, jaki upłynął od przeszczepienia do wystąpienia objawów, to 18 miesięcy. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że ryzyko wystąpienia zachorowania było większe u pacjentów, u których wystąpiły epizod odrzucania oraz zakażenie cytomegalowirusem (CMV). W analizie jednoczynnikowej czynnikami ryzyka były współistniejąca cukrzyca oraz mała liczba limfocytów [25]. W innym badaniu retrospektywnej analizie poddano 33 chorych po przeszczepieniu narządu z PCP. Czynniki ryzyka rozwoju cho-

▶▶ Głównym rezerwuarem patogenu dla osób w immunosupresji są inni chorzy na PCP, pacjenci, personel medyczny lub osoby z otoczenia, których drogi oddechowe są skolonizowane przez grzyb. Choroba może być również spowodowana reaktywacją szczepu endogenego, który skolonizował pacjenta przed okresem immunosupresji ◀◀

▶▶ Obraz kliniczny PCP jest niecharakterystyczny, pneumocystoza przebiega najczęściej pod postacią śródmiąższowego zapalenia płuc ◀◀

▶▶ W diagnostyce PCP zasadnicze znaczenie ma wykrycie DNA grzyba metodą PCR z płwociny lub popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych ◀◀

roby były zakażenie CMV, mała ogólna liczba limfocytów oraz starszy wiek biorcy. W analizie jednoczynnikowej jako czynniki ryzyka PCP wskazano — poza wymienionymi — zastosowanie schematu immunosupresji bez inhibitora kalcyneuryny, małą liczbę limfocytów CD4+ oraz małe stężenie gamma-globulin [26]. W obu ośrodkach pacjenci przyjmowali kotrimoksazol profilaktycznie przez co najmniej 6 miesięcy [25, 26], a w większości przypadków choroba objawiła się w 2. roku po przeszczepieniu narządu.

Eitner i wsp. retrospektywnie przeanalizowali historie 60 chorych na PCP, leczonych w sześciu niemieckich ośrodkach transplantacyjnych, porównując je z 60-osobową grupą biorców, u których nie stwierdzono choroby [27]. U pacjentów z PCP czynność nerki przeszczepionej była gorsza, w wywiadzie w grupie tej występowało więcej epizodów ostrego odrzucania i częściej stosowano u tych chorych mykofenolan mofetylu. Z kolei zastosowanie antagonisty receptora dla IL-2 chroniło przed rozwojem zakażenia. Przypadki zachorowań dotyczyły pacjentów po przeszczepieniu w latach 2004–2008. U tych chorych oraz w grupie kontrolnej nie stosowano wówczas profilaktyki zakażenia PJ, co było zgodne z ówczesnymi standardami opieki potransplantacyjnej w Niemczech; 87% przypadków PCP wystąpiło w 1. roku po KTx.

Hibberd i wsp. sugerują, że stosowanie cyprofloksacyny we wczesnej profilaktyce zakażenia oportunistycznego może być czynnikiem ryzyka zachorowania na PCP [28].

Podsumowując, ryzyko wystąpienia PCP u pacjentów po KTx może zwiększać wiele czynników; nie ma jednego prostego wskaźnika ryzyka rozwoju choroby, jak to ma miejsce u chorych z HIV, u których do zakażenia dochodzi najczęściej, gdy liczba CD4+ wynosi poniżej 200 [29].

Ponadto, w świetle doniesień sugerujących transmisję zakażenia pomiędzy pacjentami w obrębie ośrodka transplantacyjnego, czynnikiem ryzyka jest przypuszczalnie także wcześniejszy kontakt z chorym lub osobą skolonizowaną (pacjentem, pracownikiem służby zdrowia lub inną osobą z otoczenia).

OBRAZ KLINICZNY

Objawowe zakażenie PJ przebiega przede wszystkim jako śródmiąższowe zapalenie płuc. Do najczęstszych objawów klinicznych należą: nasilająca się duszność, suchy kaszel bez od-

krztuszenia, dyskomfort w klatce piersiowej, gorączka z dreszczami [30, 31].

W obrazie radiologicznym dominują zmiany o typie matowej szyby lub rozsiane obwodowe guzkowo-plamiste zaciemnienia, zwykle obustronne, częściej z zajęciem górnych płuc [31, 32].

Przebieg kliniczny choroby u pacjentów po KTx może być nieco inny niż u pacjentów zakażonych HIV. Początek choroby może być bardziej gwałtowny, pozbawiony objawów prodromalnych w postaci objawów rzekomogrypowych, suchego kaszlu, biegunek, wymiotów, które zazwyczaj poprzedzają PCP u pacjentów z HIV [32]. Niewydolność oddechowa może wikać PCP. Pacjenci mogą wymagać wspomaganie oddechu lub pobytu w oddziale intensywnej terapii. Pneumocystoza może być także powikłaniem śmiertelnym, przy czym śmiertelność może sięgać nawet 16,7% [26].

DIAGNOSTYKA PCP

Obraz kliniczny, zwłaszcza postępująca duszność oraz hipoksemia występująca nagle u pacjenta po przeszczepieniu narządu, powinien skłaniać do rozpoczęcia diagnostyki w kierunku infekcji oportunistycznych — w tym PCP. U takich pacjentów wykonuje się RTG oraz HRCT (tomografię komputerową o wysokiej rozdzielczości; *high-resolution computed tomography* — badanie czulsze i dokładniejsze w diagnostyce zmian w płucach) klatki piersiowej. Zmiany w RTG i HRCT klatki piersiowej nie są jednak patognomiczne dla PCP.

Metodą referencyjną w diagnostyce PCP pozostaje bronchoskopia z pobraniem płynu w czasie płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL). Płyn pobrany w czasie BAL (BALF, *bronchoalveolar lavage fluid*) można wybarwić metodą srebrową Grocotta, wykrywającą obecność cyst PJ. Inna metoda mikrobiologiczna to barwienie DQ (modyfikacja barwienia Wrighta-Giemsa), które wykrywa zarówno cysty, jak i formy troficzne, wymaga jednak większego doświadczenia od wykonującego [33]. Metody te mogą być nieprzydatne u chorych po przeszczepieniu narządów ze względu na małą liczbę cyst, a dużą liczbę neutrofilów w BALF (u pacjentów zakażonych HIV obserwuje się dużą liczbę PJ) [34]. Dlatego kamieniem milowym w diagnostyce PCP w grupie chorych po przeszczepieniu narządów są metody genetyczne — głównie PCR (łańcuchowa reakcja polimerazy; *polymerase chain reaction*) i LAMP (technika amplifikacji izotermicznej; *loop mediated*

isothermal amplification). Badania te można wykonać z BALF, indukowanej płwociny lub popłuczyn z jamy ustnej. Odróżnienie kolonizacji od aktywnego zakażenia nie jest w tym przypadku możliwe [wartość predykcyjna dodatnia (PPV, *positive predictive value*) — 51,5% i negatywna (NPV, *negative predictive value*) — 98,7%]. Natomiast u pacjenta z objawami płucnymi przy ujemnym badaniu genetycznym można wykluczyć zakażenie [35].

W Polsce oznacza się obecnie przede wszystkim materiał genetyczny grzyba za pomocą PCR, jednak czas oczekiwania na wynik jest dość długi i wynosi zazwyczaj około 1–2 tygodni. Jeśli występują objawy sugerujące PCP, konieczne jest empiryczne włączenie leczenia, zanim otrzyma się wynik, tym bardziej że w badaniach laboratoryjnych nie ma specyficznych odchyleń sugerujących zakażenie PJ. W rutynowych badaniach można stwierdzić hipoksemię i podwyższone stężenia dehydrogenazy mleczanowej, wartości CRP (*C-reactive protein*) mogą zaś być niskie [36].

Bardzo obiecującą metodą diagnostyczną jest metoda tzw. zagnieżdżonego PCR, stosowana w celu wykrycia specyficznego dla PJ mitochondrialnego genu dla dużej podjednostki rRNA (*mtLSU rRNA* nPCR). Kombinację tradycyjnego barwienia metodą srebrową Grocotta i metodą Giemsy oraz metody *mtLSU rRNA* nPCR wykorzystano do wykrycia i odróżnienia zakażenia od nosicielstwa u pacjentów KTx i opisano w kilku pracach. Badanie to przeprowadza się w 2 krokach (tradycyjne barwienie, a następnie PCR); jego czułość i specyficzność dla PJ wynoszą, odpowiednio, 93% i 95%. U chorych z PCP, PJ wykrywa się w barwieniu oraz metodami genetycznymi, natomiast u nosicieli grzyba dodatni jest tylko wynik PCR. Dostępny jest komercyjny szybki zestaw diagnostyczny oparty na wyżej opisanej metodzie (*Fast Track Diagnostics* — FTD Pneumocystis PCR Kit dla *mtLSU rRNA*) — wykazujący zgodność z zestawem podstawowym w 97,5% [37]. Należy podkreślić, że gen *mtLSU RNA* jest najczęściej wykorzystywanym genem w diagnostyce PJ [38]. Pacjenci z aktywną chorobą mają większą liczbę kopii DNA niż skolonizowani. Metoda jeszcze nie jest rutynowo stosowana i wymaga standaryzacji.

W wykrywaniu PJ można również wykorzystywać rutynowo stosowane w diagnostyce mykologicznej oznaczanie składnika ściany komórkowej — beta-D-glukanu. Nie jest to jednak badanie specyficzne dla wykrycia zakażenia [wysoka czułość (94,8%), mniejsza

specyficzność (86,3%)], ale wynik ujemny pozwala na jego wykluczenie [39]. Fałszywie dodatnie wyniki są możliwe przy stosowaniu amoksyliny z kwasem klawulanowym, wlewów albumin i globulin, przy użyciu błon celulozowych w hemodializoterapii i bawełnianych gazików w czasie zabiegów chirurgicznych oraz przy innych grzybicach [40]. Miano nie koreluje z ciężkością choroby, nie nadaje się więc do monitorowania jej przebiegu. Dostępne testy to: Fungitell, Fungitec G test MK oraz Wako.

LECZENIE ZAKAŻENIA PJ

Zarówno w leczeniu, jak i w profilaktyce PCP we wszystkich populacjach pacjentów preparatem pierwszego rzutu jest kotrimoksazol (SMX/TMP). Lek ten może być podawany doustnie i dożylnie (tab. 1).

Brak możliwości hodowli PJ uniemożliwia określenie minimalnego stężenia hamującego (MIC, *minimum inhibitory concentration*), stosuje się więc duże ustalone dawki leku. Ważne jest, że zalecenia rekomendują włączenie leczenia po ustaleniu rozpoznania wstępnego na podstawie obrazu klinicznego. W postaciach ciężkich i średnio ciężkich stosuje się wlew dożylny — 120 mg/kg/d. w 3 podzielonych dawkach. W postaciach łagodniejszych stosuje się 3 tabletki po 960 mg 3 × na dobę [41].

Zalecane jest stosowanie tak dużych dawek przez 21 dni; następnie powinno się prowadzić leczenie profilaktyczne, kontynuując doustne podawanie leku w dawce 480–960 mg 1 × dziennie przez kolejne pół roku, przy czym niektórzy autorzy uważają, że lek powinno się stosować do momentu trwania upośledzonej odporności, zatem w przypadku chorych po przeszczepieniu — do czasu przyjmowania leczenia immunosupresyjnego [41]. Preparat ten jest zwykle dobrze tolerowany. Wśród działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dużych dawek kotrimoksazolu wymienia się powikłania łagodne: wysypki, gorączkę, nudności, wymioty, wzrost stężenia transaminaz oraz bardziej poważne: neutropenię, trombocytopenię, zespół Stevensa–Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka [42]; opisywane są także psychozy [43]. Poważne działania niepożądane mogą prowadzić do konieczności odstawienia preparatu bądź braku możliwości jego zastosowania. Łagodne reakcje mogą skłaniać do kontynuacji terapii z leczeniem objawowym lub zmiany sposobu dawkowania. Innym problemem jest

▶▶W badaniach laboratoryjnych nie ma specyficznych odchyleń sugerujących zakażenie PJ◀◀

▶▶Zarówno w leczeniu, jak i w profilaktyce PCP we wszystkich populacjach pacjentów preparatem pierwszego rzutu jest kotrimoksazol◀◀

▶▶Zalecenia rekomendują włączenie leczenia po ustaleniu rozpoznania wstępnego na podstawie obrazu klinicznego◀◀

▶▶Wśród działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dużych dawek kotrimoksazolu wymienia się powikłania łagodne: wysypki, gorączkę, nudności, wymioty, wzrost stężenia transaminaz oraz bardziej poważne: neutropenię, trombocytopenię, zespół Stevensa–Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka; opisywane są także psychozy◀◀

Tabela 1. Preparaty i ich dawkowanie stosowane w leczeniu pneumocystozy (PCP) [46]

Pneumocystoza	Lek	Dawka
Ciężka i średnio ciężka	Kotrimoksazol (SMX/TMP)	120 mg/kg/d. <i>i.v.</i> w 3 dawkach
Lekka	Kotrimoksazol	3 tabletki po 960 mg 3 ×/d.
Alternatywna terapia	Pentamidyna	200–300 mg <i>i.v.</i> (4 mg/kg) przez 5 dni, potem ½ dawki lub 300 mg w inhalacji 1 ×/d.
Alternatywna terapia	Atowakwon	5–10 ml (750–1500 mg) 2 ×/d.
Alternatywna terapia	Klindamycyna + prymachina	600 mg <i>i.v.</i> co 8 h + 30 mg — 1 tabletka 1 ×/d.

nieskuteczność leczenia SMX/TMP związana z mutacjami syntazy dihydropterydynowej lub reduktazy dihydrofolianowej w trakcie leczenia [44, 45]. Należy podkreślić, że u chorych z objawami aktywnego zakażenia PCP, u których objawy wystąpiły podczas stosowania profilaktyki, lekiem pierwszego rzutu nadal pozostaje kotrimoksazol, jednak w odpowiednio większych dawkach [41].

Powszechnie znany jest fakt, że kotrimoksazol zmniejsza cewkowe wydzielenie kreatyniny, mogąc tym samym powodować wzrost jej stężenia we krwi. Powoduje także zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Ma to znaczenie zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu profilaktycznym u chorych z upośledzoną czynnością nerki przeszczepionej. Podczas podawania leku należy monitorować morfologię krwi i stężenia kreatyniny, potasu oraz transaminaz. Leczeniu powinno towarzyszyć odpowiednie nawodnienie chorego.

Preparaty oraz zalecane dawkowanie w leczeniu PCP podano w tabeli 1.

W razie braku efektów leczenia lub wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po kotrimoksazolu wskazane jest zastosowanie pentamidyny we wlewie dożylnym. Jest to lek wysoce toksyczny (może powodować hipo- i hiperglikemię, ostre zapalenie trzustki, supresję szpiku, ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia elektrolitowe). W profilaktyce stosuje się pentamidynę wziewną.

Lekiem kolejnego rzutu jest atowakwon — lek pierwotniakobójczy, zalecany w postaciach PCP o łagodnym przebiegu, również jako lek drugiego rzutu. Dostępne są tylko formy doustne. Atowakwon powinien być stosowany po posiłkach. Głodzenie i biegunka zmniejszają jego wchłanianie. Stąd też zastosowanie ogranicza się do łagodnej i umiarkowanej PCP.

Istnieją zachęcające doniesienia na temat stosowania klindamycyny w połączeniu z prymachiną w leczeniu PCP u chorych po KTx [47], a także echinokandyn (kaspofungina) w połączeniu z makrolidami (klindamycyna) [42].

Schemat podania klindamycyny z prymachiną był wcześniej wykorzystywany u pacjentów z PCP zakażonych HIV. Nickel i wsp. przeprowadzili retrospektywne badanie porównawcze dotyczące stosowania tego schematu i schematu podstawowego (kotrimoksazol) u pacjentów z PCP po przeszczepieniu nerki. Klindamycyna z prymachiną okazały się stanowić schemat dobrze tolerowany i bezpieczny, jednak cechujący się prawdopodobnie mniejszą skutecznością od kotrimoksazolu. Autorzy uważają, że schemat ten może pozostać alternatywną metodą leczenia PCP w razie przeciwwskazań do stosowania lub toksyczności kotrimoksazolu [47].

Mechanizm działania przeciwgrzybiczego echinokandyn polega na niekompetycyjnym hamowaniu syntazy 1,3-beta-D glukanu. Związek ten znajduje się w ścianach cyst PJ, nie jest obecny w formach troficznych, kotrimoksazol działa zaś tylko na formy troficzne grzyba. W związku z tym połączenie dwóch preparatów mogłoby mieć uzasadnienie kliniczne. Opiszano kilka przypadków pomyślnego zakończenia leczenia PCP według tego dwulekowego schematu u chorych po przeszczepieniach narządowych [43, 48]. W obliczu nowych doniesień dotyczących transmisji pomiędzy pacjentami w obrębie ośrodków transplantacyjnych interesującym zagadnieniem może być także potencjalne zastosowanie echinokandyn w leczeniu nosicielstwa PJ (działanie ukierunkowane na usunięcie cyst). Opublikowano również badania dotyczące zastosowania chitosanu w terapii PCP u szczurów poddanych immunosupresji. Wstępne wnioski z tej pracy są zachęcające, choć mechanizm działania chitosanu nie został jednoznacznie poznany [49].

Osobny problem dotyczący postępowania u pacjentów z PCP stanowią redukcja immunosupresji oraz leczenie glikokortykosteroidami. Pneumocystoza jako infekcja oportunistyczna może być wyrazem nadmiernej immunosupresji, w związku z tym u chorych z PCP oczywista wydaje się konieczność redukcji leczenia

►►Pneumocystoza jako infekcja oportunistyczna może być wyrazem nadmiernej immunosupresji, w związku z tym u chorych z PCP oczywista wydaje się konieczność redukcji leczenia immunosupresyjnego◀◀

immunosupresyjnego. Brak jest jednak jednoznacznych zaleceń i ustalonej strategii takiego postępowania. Niektórzy klinicyści sugerują czasowe wstrzymanie podawania mykofenolanu (na 14–21 dni) oraz zwiększenie dawki glikokortykosteroidu. W sytuacji zagrożenia życia konieczne bywa wstrzymanie podawania inhibitora kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*) i podanie pulsów metyloprednizolonu. Sileri i wsp. zaproponowali protokół czasowej redukcji immunosupresji, obejmujący 2–3-dniowe wstrzymanie stosowania CNI na początku leczenia PCP [50]. W pracy Chih-Yu i wsp. jedynym czynnikiem pogarszającym rokowanie u chorych z PCP po KTx jest opóźnienie zmniejszenia immunosupresji (2-krotnie większe ryzyko zgonu na każdy dzień opóźnienia redukcji) [51]. Według autorów znaczenie miał nie tylko czas, lecz również dawka leków immunosupresyjnych (jeśli dawka co najmniej jednego z leków immunosupresyjnych była zmniejszona > 50% w ciągu co najmniej 2 dni hospitalizacji, to redukcja ryzyka zgonu wynosiła 92,6%). Nie stwierdzono epizodów odrzucenia nerki przeszczepionej spowodowanego krótkotrwałą redukcją immunosupresji.

W ciężkich i umiarkowanych przypadkach PCP przebiegających z niewydolnością oddechową uważa się, że steroidy w dużych dawkach powinny zostać podane w ciągu 72 godzin od wysunięcia podejrzenia choroby (przy hipoksji < 70 mm Hg), a ich dawka powinna zostać szybko zredukowana. Rekomendacje dotyczące pacjentów z zakażeniem HIV i PCP zalecają podawanie prednizonu w dawce 2 × 40 mg przez 5 dni, następnie 1 × 40 mg przez kolejne 5 dni, a później 20 mg do zakończenia 21-dniowej terapii. Amerykańskie Towarzystwo Transplantacyjne zaleca stosowanie 40–60 mg prednizonu 2 × dziennie z redukcją dawki po 5–7 dniach przez 7–14 dni [41]. Brak jednak prospektywnych badań potwierdzających skuteczność takiego postępowania. Szczególnie ciężki przebieg choroby wymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii może wymagać zastosowania wlewów metyloprednizolonu — stosuje się wówczas 500 mg dożylnie przez kolejne 3 dni [52].

ROKOWANIE

Nie zidentyfikowano wielu czynników, których wystąpienie jednoznacznie pogarsza rokowanie u chorych z PCP po przeszczepieniu narządu. Śmiertelność w grupie pacjentów z PCP po przeszczepieniu nerki jest duża mimo agresywnego leczenia. Z pewnością gorszym ro-

kowaniem cechują się pacjenci z niewydolnością oddechową włączającą zapalenie płuc, zwłaszcza wymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii. Przebieg PCP u chorych po transplantacji narządu jest często gwałtowny i dramatyczny, w związku z tym rokowanie zależy w dużej mierze od czasu zgłoszenia się do lekarza, trafnego podejrzenia i rozpoznania choroby oraz wdrożenia skutecznego leczenia, w tym redukcji immunosupresji. W związku z dość długim czasem oczekiwania na wyniki badań mikrobiologicznych, w tym genetycznych, w razie podejrzenia choroby należy włączyć leczenie empiryczne.

PROFILAKTYKA ZAKAŻENIA PJ

Kotrimoksazol jest podstawowym lekiem stosowanym w profilaktyce PCP u chorych po przeszczepieniu narządów. SMX/TMP powinien być podawany doustnie w dawce 480 mg/d. lub 960 mg 3 × w tygodniu. Jego skuteczność u pacjentów z obniżoną odpornością bez HIV została potwierdzona w jednej z metaanaliz (*Cochrane Database Review*) [53]. Wątpliwość budzi czas trwania profilaktyki. Zalecenia nie są tu jednoznaczne. Zalecenia KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) wskazują na 3–6 miesięcy [4], ERBP (*European Renal Best Practice Guidelines for Renal Transplantation*) — na 4 miesiące [54], a AST (*American Society of Transplantation*) zaleca stosowanie profilaktyki u chorych po KTx przez 6–12 miesięcy [41]. Brak jednak badań randomizowanych uzasadniających konkretne schematy.

Brak też jednoznacznych zaleceń dotyczących stosowania profilaktyki wtórnej — część ekspertów zaleca ją do końca życia. U pacjentów po przeszczepieniu jelita cienkiego, serca i płuca zaleca się długotrwałą bądź stałą profilaktykę pierwotną [41].

Jako leki drugiego rzutu w profilaktyce stosowane bywają dapson, atowakwon (1500 mg *p.o./d.*) oraz pentamidyna w postaci wziewnej 300 mg/4 tyg.

Mimo stosowanej profilaktyki późne zakażenia PCP nadal występują; nie wiadomo, czy wydłużenie profilaktyki może coś zmienić w tym względzie. Leczenie profilaktyczne nie jest bowiem pozbawione wad. SMX/TMP nie zapobiega kolonizacji pacjenta, na terapię wrażliwe są zaś tylko formy troficzne, a nie cysty. Wielu pacjentów pozostaje skolonizowanych mimo profilaktyki, przez co stanowią źródło zakażenia. Innym problemem może być wytwarzanie opornych szczepów bakterii w drogach moczowych przy długotrwałej profilaktyce.

▶▶ W ostrej fazie PCP wskazane jest zwiększenie dawki steroidów ◀◀

WNIOSKI

Pacjenci po przeszczepieniu nerki znajdują się w grupie ryzyka zachorowania na PCP nawet w odległym okresie po przeszczepieniu, mimo wcześniej stosowanej profilaktyki. Nie ma jednego prostego wskaźnika ryzyka rozwoju choroby.

Pneumocystoza jest chorobą o gwałtownym przebiegu u chorych po przeszczepieniu

narządu, a rokowanie zależy w dużej mierze od szybkiego rozpoznania, wdrożenia terapii oraz redukcji immunosupresji. Śmiertelność nadal jest wysoka. Standardem leczenia i profilaktyki nadal pozostaje SMX/TMP. Na uwagę zasługuje fakt występowania serii zachorowań w poszczególnych ośrodkach transplantacyjnych, co sugeruje konieczność izolacji chorych oraz przeciwdziałania kolonizacji.

STRESZCZENIE

Pneumocystoza — zapalenie płuc wywołane przez grzyb *Pneumocystis jiroveci* (PJ) — jest ciężkim, zagrażającym życiu powikłaniem, występującym u chorych z upośledzeniem odporności. Choroba jest trudna do rozpoznania, nie daje specyficznych objawów, a nierozpoznana lub zbyt późno leczona może doprowadzić do zgonu chorego. Uniwersalna profilaktyka zakażenia PJ, stosowana we wczesnym

okresie po przeszczepieniu nerki (KTx), znacząco zmniejszyła częstość występowania pneumocystozy w tej grupie chorych, jednak nie zapobiegła całkowicie jej występowaniu. W niniejszej pracy przedstawiono nowe poglądy dotyczące czynników ryzyka zakażenia PJ, diagnostyki, leczenia oraz profilaktyki w odniesieniu do aktualnego piśmiennictwa.

Forum Nefrol 2018, tom 11, nr 2, 94–101

Słowa kluczowe: *Pneumocystis jiroveci*, przeszczepienie nerki

Piśmiennictwo

1. Kaplan J., Hanson D., Dworkin M. i wsp. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30 (supl. 1): S5–S14.
2. Morris A., Lundgren J., Masur H. i wsp. Current epidemiology of pneumocystis pneumonia. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10: 1713–1720.
3. Fillatre P., Decaux O., Jouneau S. i wsp. Incidence of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am. J. Med.* 2014; 127: 1242.e11–1242.e17.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (supl. 3): S1–S155.
5. Jairam A., Dassi M., Chandola P. i wsp. *Pneumocystis jiroveci* outbreak in a renal transplant center: lessons learnt. *Indian J. Nephrol.* 2014; 24: 276–279.
6. Borstnar S., Lindic J., Tomazic J. i wsp. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients: a national center experience. *Transplant. Proc.* 2013; 45: 1614–1617.
7. Schildgen V., Mai S., Khalfaoui S. i wsp. *Pneumocystis jirovecii* can be productively cultured in differentiated CuFi-8 airway cells. *MBio.* 2014; 5: e01186-14.
8. Cushion M., Collins M., Linke M. Biofilm formation by *Pneumocystis spp.* *Eukaryot. Cell.* 2009; 8: 197–206.
9. Gilroy S., Bennett N. *Pneumocystis pneumonia*. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 32: 775–782.
10. Li M., Lee N., Lee C. i wsp. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in immunocompromised patients: delayed diagnosis and poor outcomes in non-HIV-infected individuals. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2014; 47: 42–47.
11. Gordon S.M., LaRosa S.P., Kalmadi S. i wsp. Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28: 240–246.
12. Fishman J.A. Prevention of infection due to *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42: 995–1004.
13. de Boer M.G.J., Kroon F.P., le Cessie S. i wsp. Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplant recipients and appraisal of strategies for selective use of chemoprophylaxis. *Transpl. Infect. Dis.* 2011; 13: 559–569.
14. Maini R., Henderson K., Elizabeth A. i wsp. Increasing pneumocystis pneumonia, England, UK, 2000–2010. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19: 386–392.
15. Fritzsche C., Riebold D., Fuehrer A. i wsp. *Pneumocystis jirovecii* colonization among renal transplant recipients. *Nephrology* 2013; 18: 382–387.
16. Pifer L., Hughes W., Stagno S., Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics* 1978; 61: 35–41.
17. Pliquet R., Asbe-Vollkopf A., Hauser P. i wsp. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia outbreak in a single kidney-transplant center: role of cytomegalovirus co-infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 31: 2429–2437.
18. Nevez G., Le Gal S., Noel N. Investigation of nosocomial pneumocystis infections: usefulness of longitudinal screening of epidemic and post-epidemic pneumocystis genotypes. *J. Hosp. Infect.* 2017; DOI: 10.1016/j.jhin.2017.09.015.
19. Rabodonirina M., Vanhems P., Couray-Targe S. i wsp. Molecular evidence of interhuman transmission of pneumocystis pneumonia among renal transplant recipients hospitalized with HIV-infected patients. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10: 1766–1773.
20. Olsson M., Sukura A., Lindberg L., Linder E. Detection of *Pneumocystis carinii* DNA by filtration of air. *Scand. J. Infect. Dis.* 1996; 28: 279–282.
21. Jairam A., Dassi M., Chandola P. i wsp. *Pneumocystis jiroveci* outbreak in renal transplant center: lessons learnt. *Indian J. Nephrol.* 2014; 24: 276–279.

22. Chapman J.R., Marriott D.J., Chen S.C., MacDonald P.S. Post-transplant *Pneumocystis jirovecii* pneumonia — a re-emerged public health problem? *Kidney Int.* 2013; 84: 240–243.
23. Phipps L.M., Chen S.C., Kable K. i wsp. Nosocomial *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: lessons from a cluster in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011; 92: 1327–1334.
24. Urabe N., Ishii Y., Hyodo Y. i wsp. Molecular epidemiologic analysis of a *Pneumocystis* pneumonia outbreak among renal transplant patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016; 22: 365–371.
25. Lee S.H., Huh K.H., Joo D.J. i wsp. Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) in kidney transplantation recipients. *Scientific Rep.* 2017; 7: 1571; DOI:10.1038/s41598-017-01818-w.
26. Iriart X., Challan Belval T., Fillaux J. i wsp. Risk factors of *Pneumocystis* pneumonia in solid organ recipients in the era of the common use of posttransplantation prophylaxis. *Am. J. Transplant.* 2015; 15: 190–199.
27. Eitner F., Hauser I., Rettkowski O. i wsp. Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PcP) in renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 2013–2017.
28. Hibberd P., Tolkoff-Rubin N., Doran M. i wsp. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for the prevention of urinary tract infection in renal transplant recipients. A double-blind, randomized controlled trial. *Online J. Curr. Clin. Trials* 1992; Doc No 15.
29. Masur H., Ognibene F., Yarchoan R. i wsp. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 223–231.
30. Fishman J. Infection in solid-organ transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2601–2614.
31. Goto N., Futamura K., Okada M. i wsp. Management of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in kidney transplantation to prevent further outbreak. *Clin. Med. Insights Circ. Respir. Pulm. Med.* 2015; 9 (supl. 1): 81–90.
32. Ebner L., Walti L.N., Rauch A. i wsp. Clinical course, radiological manifestations, and outcome of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-patients and renal transplant recipients. Nielsen K., ed. *PLoS ONE.* 2016; 11:e0164320; DOI:10.1371/journal.pone.0164320.
33. Cregan P., Yamamoto A., Lum A., VanDerHeide T., MacDonald M., Pulliam L. Comparison of four methods for rapid detection of *Pneumocystis carinii* in respiratory specimens. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28: 2432–2436.
34. Limper A., Offord K., Smith T., Martin W. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1204–1209.
35. Azoulay E., Bergeron A., Chevret S. i wsp. Polymerase chain reaction for diagnosing *Pneumocystis* pneumonia in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* 2009; 135: 655–661.
36. Tasaka S., Hasegawa N., Kobayashi S. i wsp. Serum indicators for the diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia. *Chest* 2007; 131: 1173–1180.
37. Hoarau G., Le Gal S., Zunic P. i wsp. Evaluation of quantitative FTD-*Pneumocystis jirovecii* kit for *Pneumocystis* infection diagnosis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2017; 89: 212–217.
38. Le Gal S., Damiani C., Rouillé A. i wsp. A cluster of *Pneumocystis* infections among renal transplant recipients: molecular evidence of colonized patients as potential infectious sources of *Pneumocystis jirovecii*. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54: e62–e71.
39. Karageorgopoulos D.E., Qu J.M., Korbila I.P. i wsp. Accuracy of beta-D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19: 39–49.
40. Son H.J., Sung H., Park S.Y. i wsp. Diagnostic performance of the (1–3)- β -D-glucan assay in patients with *Pneumocystis jirovecii* compared with those with candidiasis, aspergillosis, mucormycosis, and tuberculosis, and healthy volunteers. *PLoS ONE* 2017; 12 (11); 10.1371/journal.pone.0188860.
41. Martin S.I., Fishman J.A. The AST infectious diseases community of practice. *Pneumocystis* pneumonia in solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 272–279.
42. Li H., Huang H., He H. Successful treatment of severe *Pneumocystis* pneumonia in an immunosuppressed patient using caspofungin combined with clindamycin: a case report and literature review. *BMC Pulmonary Medicine* 2016; 16: 144.
43. Lu Y., Lee Y., Chang H. i wsp. Combination of echinocandins and trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after heart transplantation. *Transplant. Proc.* 2017; 49: 1893–1898.
44. Moukhliis R., Boyer J., Lacube P. i wsp. Linking *Pneumocystis jirovecii* sulfamethoxazole resistance to the alleles of the DHPS gene using functional complementation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16: 501–507.
45. Queener S.F., Cody V., Pace J. i wsp. Trimethoprim resistance of dihydrofolate reductase variants from clinical isolates of *Pneumocystis jirovecii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57: 4990–4998.
46. Grąbczewska E., Olczak A. *Pneumocystozowe zapalenie płuc*. W: Horbana A. i wsp. (red.). *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV*. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, Warszawa–Wrocław 2014: 137–149.
47. Nickel P., Schurmann M., Albrecht H. i wsp. Clindamycin-primaquine for pneumocystis jirovecii pneumonia in renal transplant patients. *Infection* 2014; 42: 981–989.
48. Utili R., Durante-Mangoni E., Basilico C. i wsp. Efficacy of caspofungin addition to trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for severe pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2007; 84: 685–688.
49. Liu A., Pu Y., Zheng Y., Cai H., Ye B. Therapeutic efficacies of chitosan against *Pneumocystis* pneumonia of immunosuppressed rat. *Parasite Immunol.* 2014; 36: 292–302.
50. Sileri P., Pursell K., Coady N. i wsp. A standardized protocol for the treatment of severe pneumonia in kidney transplant recipients. *Clin. Transplant.* 2002; 16: 450–454.
51. Chih-Yu Y., Chia-Jen S., Wu-Chang Y. i wsp. Aggressive immunosuppressant reduction and long-term rejection risk in renal transplant recipients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Exp. Clin. Transplant.* 2012; 4: 344–349.
52. Ewald H., Raatz H., Boscacci R. i wsp. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2; DOI: 10.1002/14651858.CD006150.
53. Stern A., Green H., Paul M. i wsp. Prophylaxis for *Pneumocystis* pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; DOI: 10.1002/14651858.CD005590.
54. BPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.1 Late infections. *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 4): 36–39.