

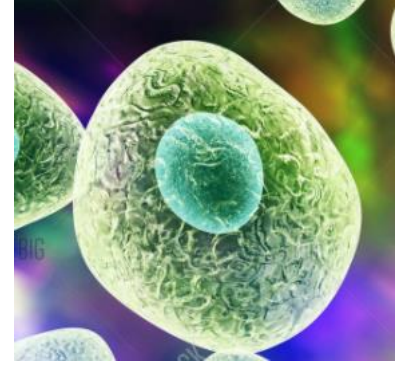
PCP

PCP = PneumoCystis pneumoniae

Dr. Pınar Öngürü

Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği

Epidemiyoloji



- İlk tanımlama 1909: Chagas
- 1980 öncesi → ABD’de 100 olgu/yılda (immün supresiflerde)
- 1981’de → Daha önce sağlıklı 5 homoseksüel erkekte (LA)
- Taksonomik sınıflama → Trypanosona
- Parazit
- 1988 → Tek hücreli fungus

Nature. 1988 Aug 11;334(6182):519-22.

Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi.

Edman JC¹, Kovacs JA, Masur H, Santi DV, Elwood HJ, Sogin ML.

A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from humans.

Stringer JR¹, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE.

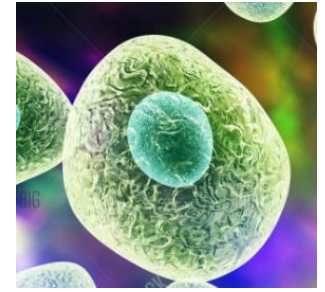
+ Author information

Abstract

The disease known as *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) is a major cause of illness and death in persons with impaired immune systems. While the genus *Pneumocystis* has been known to science for nearly a century, understanding of its members remained rudimentary until DNA analysis showed its extensive diversity. *Pneumocystis* organisms from different host species have very different DNA sequences, indicating multiple species. In recognition of its genetic and functional distinctness, the organism that causes human PCP is now named *Pneumocystis jiroveci* Frenkel 1999. Changing the organism's name does not preclude the use of the acronym PCP because it can be read "Pneumocystis pneumonia." DNA sequence variation exists among samples of *P. jiroveci*, a feature that allows reexamination of the relationships between host and pathogen. Instead of lifelong latency, transient colonization may be the rule.

- *Etken: Pneumocystis jirovecii*
- PCP = P*neumo*C*ystis* p*neumoniae*

Epidemiyoloji



- 'Ascomycetous' üyesi
 - *P. jirovecii*: insanları enfekte eder
 - *P. carinii*: ratları enfekte eder
- İnsanlarda ve birçok memelinin **solunum yollarında**
- Çevresel rezervuar YOK
- Hayvan kaynağı YOK
- Başlangıç enfeksiyon: **erken çocukluk**
 - 3-4 y → %80'ninde *P. jirovecii* Ab (+)

Epidemiyoloji- Prevelans

- HIV pozitiflerde en sık oportunistik enfeksiyon
- PCP profilaksi kullanımından önce
 - AIDS'de sıklığı %70-80
- Dünyada her yıl >400.000 yeni olgu

Characteristics of hospital admissions for pneumonia in HIV-positive individuals in Winnipeg, Manitoba: a cross-sectional retrospective analysis.

van Gaalen S¹, Duff M², Arroyave LF³, Rueda ZV^{3,4}, Kasper K^{1,5}, Keynan Y^{1,5}.

- 2005-2015
- **Pnömoni** ile bavuwan 123 HIV+ hasta
 - %33: organizma izole edilmiş (68/209)
 - 39 hastaya BAL yapıldı
 - 27 (%69) organizma izole edildi
 - **En sık etken: *Pneumocystis jirovecii* (%88)**

Epidemiyoloji- Bulaş

- İnsanlara bulaş: net değil
 - Rodentlerle yapılan çalışmalar → hava yolu ile bulaşı düşündürüyor
 - Bulaş: **Çok sıkı temas** ile

Epidemiyoloji- Risk Faktörleri

- CD4 < %14
- CD4 < 200 hücre/ μ L + PCP profilaksisi almayan hasta
- Yüksek HIV RNA
- Daha önce PCP epizodu geçirmesi
- Oral kandida plakları
- Rekürren bakteriyel pnömoni
- Kilo kaybı
- Diğer fırsatçı enfeksiyonların olması

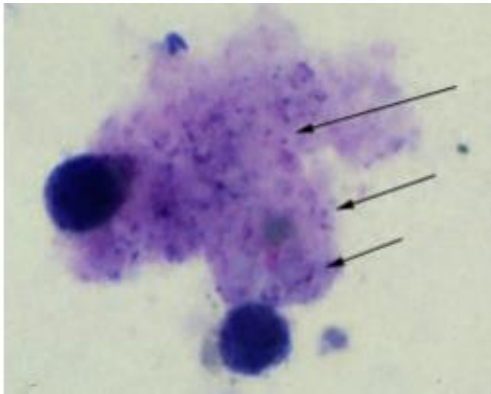
Murray JF. Pulmonary complications of HIV-1 infection among adults living in Sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 Aug. 9(8):826-35

Byers DK, Decker CF. Unusual case of Pneumocystis jiroveci pneumonia during primary HIV infection. *AIDS Read.* 2008 Jun. 18(6):313-7.

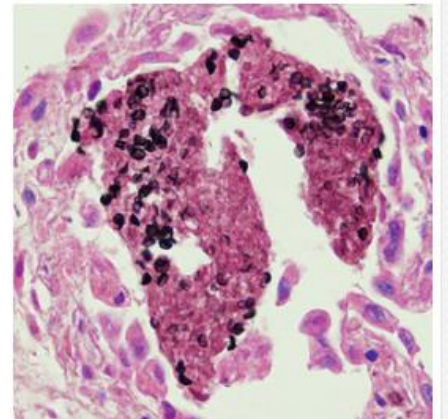
Sax P. *HIV Essentials.* Royal Oak, Mich: Physicians Press; 2007.

Morfoloji

- 3 morfolojik evre:
 - **Trofozoid** (trofik form): enfeksiyon sırasında baskın görünen form
 - **Sporozoid** (prekistik form)
 - **Kist**

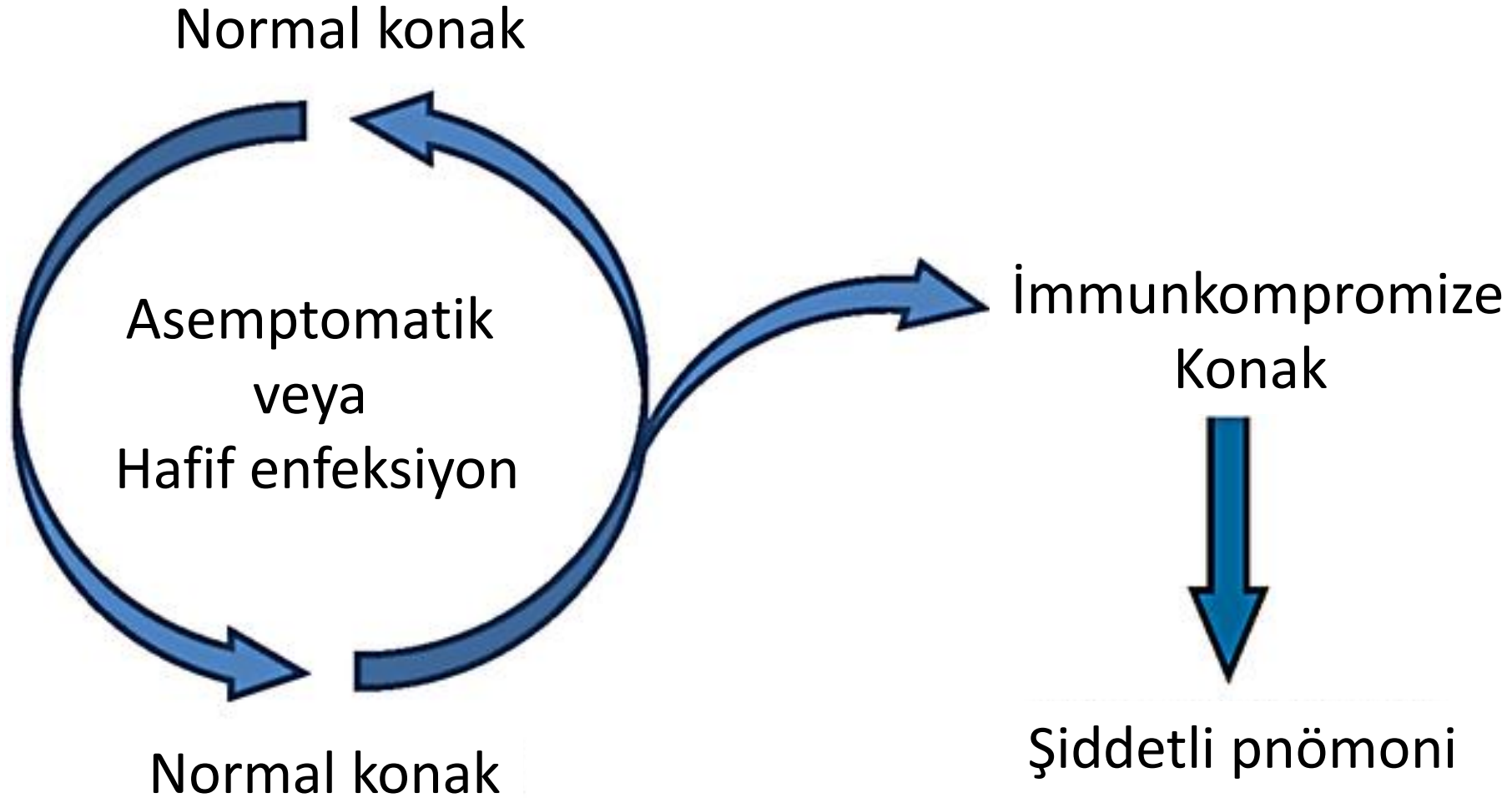


BAL'da **trofozoidler**



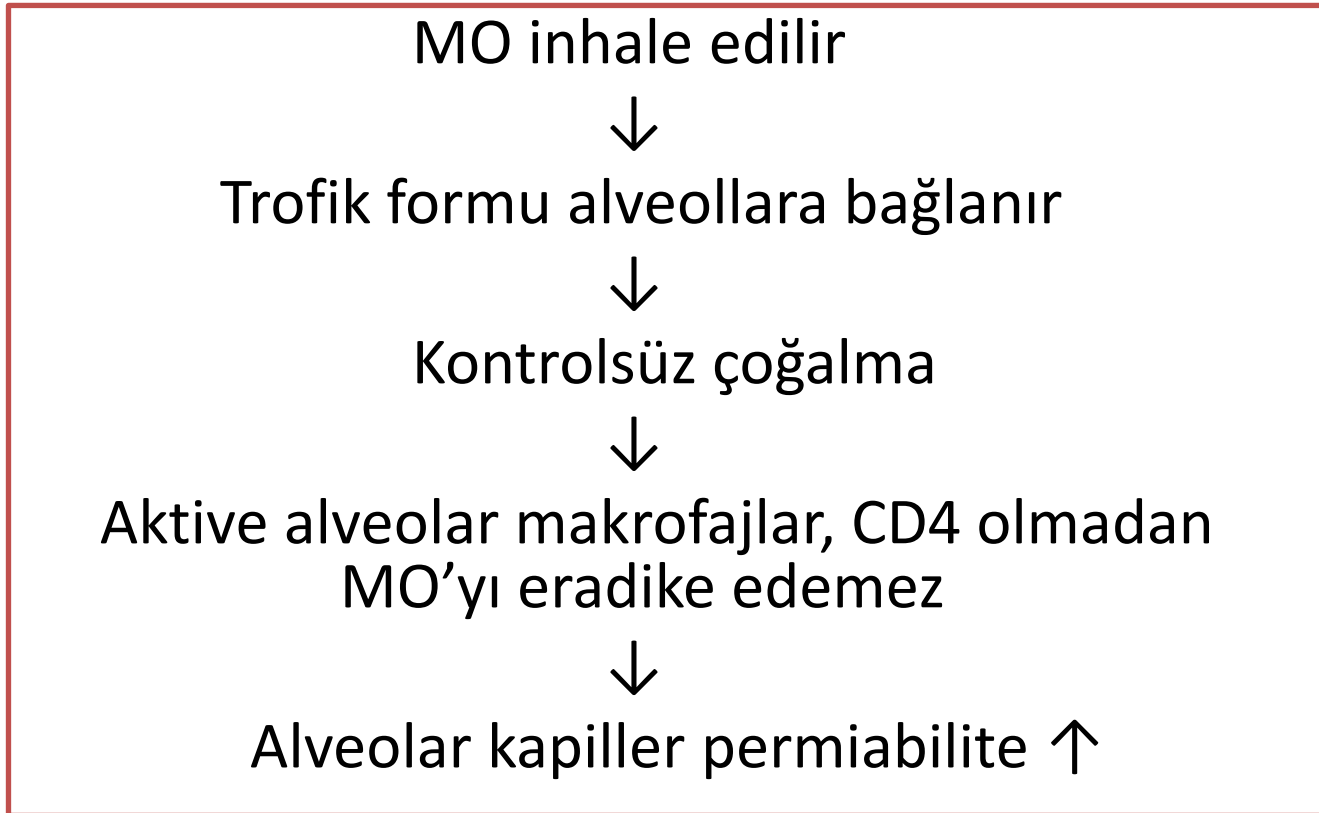
Akciğer dokusunda **kistler**: gümüş boyama
Kist duvarı: siyah

- Herkes hayatının erken dönemlerinde *P. jirovecii* ile karşılaşır:
 - İmmun sistem sağlıklı ise → Enfeksiyon tamamen temizlenir
 - İmmun supresyonda → MO proliferer olur → pnömoni



Patogenez

Hücresel + hümmoral immunitite defektif olmalı



Klinik

Öykü:

- Semptomlar **non-spesifik**
- Başlangıç **subakut** (haftalar içinde)
 - Progresif eforla gelişen **dispne** (95%)
 - Non-produktif **öksürük** (95%)
 - **Ateş** (>80%)
 - Göğüs rahatsızlığı
 - Kilo kaybı
 - Titreme
 - Hemoptizi (nadir)

Klinik

Fizik muayene: non-spesifik

- Takipne
- Ateş
- Taşikardi
- Orta düzeyde raller ve ronküsler
- Oral kandida sık
- **½ - fizik muayene normal**

Klinik

Ekstrapulmoner bulgular: nadir

- İlerlemiş hastalarda
- Profilakside inhaler pentamidin alıyor ise
- Profilaksi almıyor ise görülebilir



- SSS
- Ki (nekroz → pansitopeniye ilerleyebilir)
- LAP
- Göz (retinal pamuk atığı görüntüsü)
- Tiroid (hızlı büyüyen tiroid kitlesi)
- GIS

Klinik

Hipoksemi: En karakteristik lab. bulgusu

- **HAFİF** (PA O₂- PaO₂ <35 mm Hg veya PO₂ ≥70 mmHg)
- **ORTA** (PA O₂- PaO₂ 35- 45 mmHg)
- **ŞİDDETLİ** (PA O₂- PaO₂ ≥45 mmHg)

Tanı- Radyoloji

Akc grafisi:

- Tipik difüz, bilateral, simetrik '**buzlu cam**' interstisyel infiltr
- **Kelebek** tarzda yayılır
- Erken/hafif enfeksiyonda **normal** olabilir

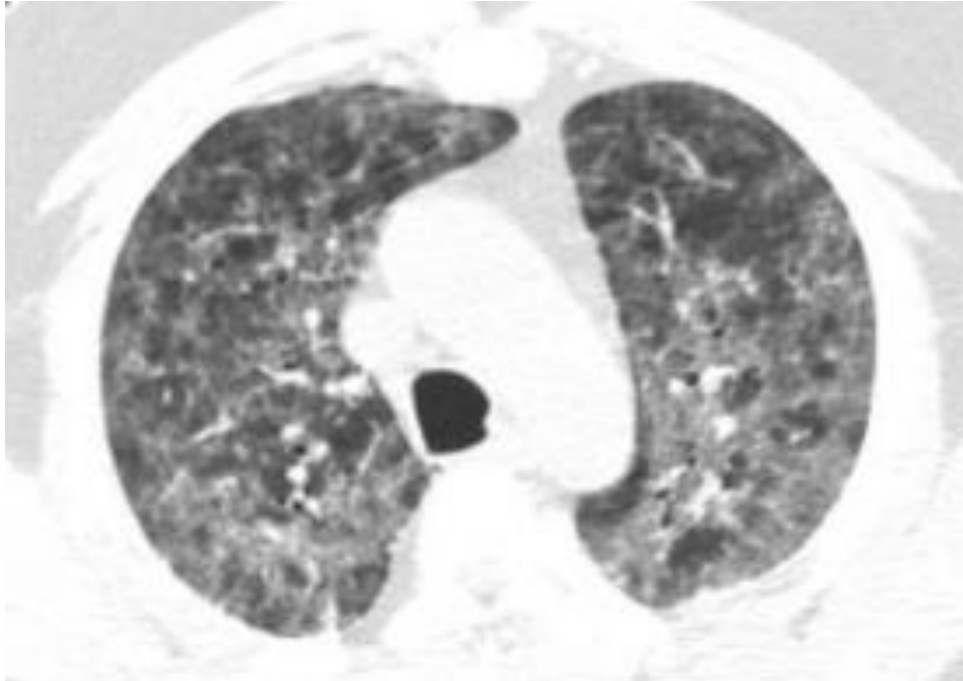


Tanı- Radyoloji

- **Atipik radyolojik görünüm** de olabilir
 - Nodüler, kistik, asimetric görünüm
 - Üst lopta yerleşim
 - İntratorasik adenopati
 - Pnömotoraks
 - Kavitasyon (nadir)
 - Plevral efüzyon (nadir)
- %15: eşlik eden başka bir etken var (tbc, kaposi sarkom, bakteriyel pnömoni...)

Tanı- Radyoloji

- **HRCT** daha yararlı (sensitivite ↑)
- **Yamalı infiltrasyon:** tipik
- Normal BT: PCP'yi dışlamaz



Tanı- Laboratuvar

- **LDH** %90'da LDH ↑
 - Akciğer hasarını yansıtır
 - Sensitivite %78-100
 - Spesifite ↓
 - Tedavi ile LDH ↓
 - Kademeli yükselir ise → tedaviye yanıtızsızlık / kötü prognoz lehine
- **1,3 β-D-glukan:** Fungus hücre duvarı komponenti
 - Diğer fungal hastalıklarda, hemodiyalizde ve bazı ilaçlarla da yükselebilir
 - Düzeyi çok yüksek ise (>100 pg/mL) → Tedaviyi başlamada destekleyici

Serum markers as an aid in the diagnosis of pulmonary fungal infections in AIDS patients.

Passos AIM¹, Dertkigil RP², Ramos MC¹, Busso-Lopes AF³, Tararan C¹, Ribeiro EO¹, Schreiber AZ⁴, Trabasso P¹, Resende MR¹, Moretti ML⁵.

⊕ Author information

Abstract

INTRODUCTION: The etiology of pulmonary infections in HIV patients is determined by several variables including geographic region and availability of antiretroviral therapy.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional prospective study was conducted from 2012 to 2016 to evaluate the occurrence of pulmonary fungal infection in HIV-patients hospitalized due to pulmonary infections. Patients' serums were tested for (1-3)- β -D-Glucan, galactomannan, and lactate dehydrogenase. The association among the variables was analyzed by univariate and multivariate regression analysis.

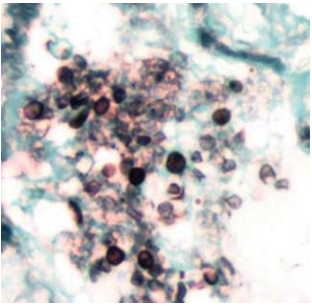
RESULTS: 60 patients were included in the study. The patients were classified in three groups: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (19 patients), community-acquired pneumonia (18 patients), and other infections (23 patients). The overall mortality was 13.3%. The time since diagnosis of HIV infection was shorter in the pneumocystosis group (4.94 years; $p=0.001$) than for the other two groups of patients. The multivariate analysis showed that higher (1-3)- β -D-Glucan level (mean: 241pg/mL) and lactate dehydrogenase (mean: 762U/L) were associated with the diagnosis of pneumocystosis. Pneumocystosis was the aids-defining illness in 11 out of 16 newly diagnosed HIV-infected patients.

CONCLUSION: In the era of antiretroviral therapy, PJP was still the most prevalent pulmonary infection and (1-3)- β -D-Glucan and lactate dehydrogenase may be suitable markers to help diagnosing pneumocystosis in our HIV population.

- **(1-3)- β -D-Glukan** (ort 241 pg/mL)
 - **LDH** (ort 762 U/L)
- ↓
- **PCP tanısında anlamlı daha yüksek**

Tanı- Balgam

- En az invaziv, en hızlı yöntem
- Spontan alınan balgamın sensitivite ↓ → tanıda Ø
- **Balgam indüklenerek alınmalı** (hipertonik salin)
(histopatoloji + mikrobiyoloji)
 - MO görme ihtimali artar
 - Spesifite yüksek (99%-100%)
 - Sensitivite değişken (< 50% - >90%)



Tanı

- Klinik, lab ve radyoloji --- patognomonik değil
- MO rutin kültürde üretilemez

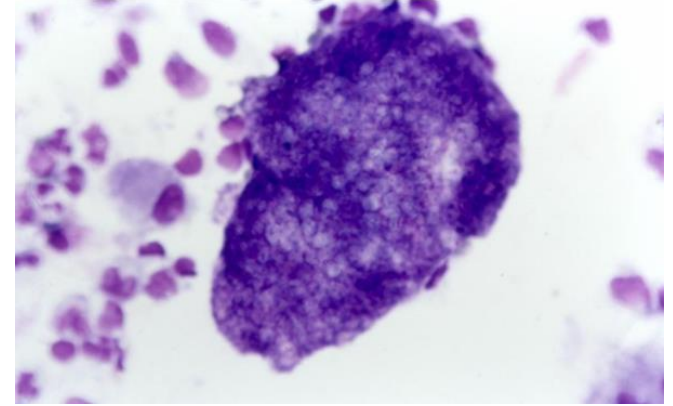


- **Kesin Tanı: histopatoloji**
 - Doku, BAL veya indüklenmiş balgam-MO gösterilmesi

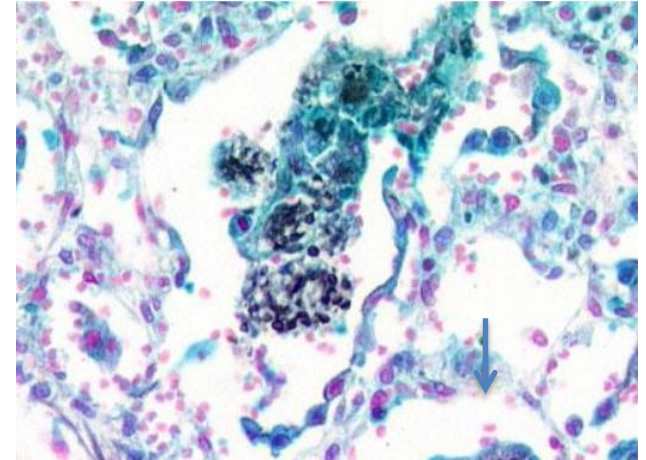
- Transbronşiyal biyopside % 95-100
- Açık akciğer biyopsisinde %95-100
- BAL örneğinde %90-99
- İndüklenmiş balgamda <%50...%90

Tanı

- **Boyalar:**
 - **Giemsa, Wright:** Kist ve trofozoidleri boyar
 - **Gümüş boyama, Gram, kristal violet, toluidin mavisi:** kist duvarını boyar
 - **Direkt immunfloresan** (BAL'da duyarlılık %95)



Diff-Quik boyama



Gümüş boyama: HIZLI

Tanı

Moleküler tanı: Sensivite ve spesifitesi ↑
– Kolonizasyon/ enfeksiyon ayrımı yapamaz

[PLoS One](#). 2017 Jul 6;12(7):e0180589. doi: 10.1371/journal.pone.0180589. eCollection 2017.

Comparison of quantitative real-time PCR and direct immunofluorescence for the detection of *Pneumocystis jirovecii*.

[Moodley B](#)¹, [Tempia S](#)^{2,3,4}, [Freen JA](#)^{1,5}.

- 2005- 2009, 305 PCP ön tanısı, indüklenmiş balgam
- Konvansiyonel IFA ve qPCR
 - **qPCR** %67 (204/305)
 - IFA: %51 (156/305)

Limper AH, Adenis A Le T, Harrison TS, Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis*. 2017 Nov;17(11):e334-e343.

Wilson JW, et al. *Pneumocystis jirovecii* testing by real-time polymerase chain reaction and direct examination among immunocompetent and immunosuppressed patient groups and correlation to disease specificity. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69: 145–52.

Diğer non-invaziv testler

- **Solunum fonksiyon testleri**
 - CO difüzyon kapasitesi ↓ (<%75)---sensitivite ↑
 - DLCO normal ise--- PCP'den uzaklaştırır
- **Puls oksimetre: O2 saturasyonu**

Ayırıcı tanı

- ARDS
- Tbc
- MAC
- Mikoplazma enfeksiyonu
- Viral pnömoni
- Pulmoner emboli
- CMV
- Lenfositik interstisyel pnömoni
- Legionella

Tedavi

- Tedavi için kesin tanı beklenmemeli
- Tedaviden günler-haftalar sonra bile mikroorganizma konakta saptanabilir

Tedavi

- Tedavi öncesi hastalığın şiddeti derecelendirilmeli:
- **Alveolar-arteriyel O₂ gradyenti**
 - Hafif (< 35 mm Hg)
 - Orta/şiddetli (35-45 mm Hg)
 - Şiddetli (>45 mm Hg)
 - Oda ısısında parsiyel oksijen basıncı<70 mm-Hg

Tedavi

- **TMP-SMX:** ilk tercih **(AI)**
 - Trimethoprim 15–20 mg/kg/gün; sulfamethoxazole 75–100 mg/kg/gün
 - Pentamidin kadar etkili
 - Diğer seçeneklerden daha etkili
 - Günde 4 doza bölünmeli
 - Şiddetli enfeksiyonda..... IV tedavi
 - Enfeksiyon şiddeti hafif ve kontrol altında ise..... orale geçilebilir **(AI)**
- TMP-SMX profilaksisi altında PCP gelişirse....standart doz
TMP-SMX **(BIII)**

Tedavi

- Hafif-orta enfeksiyonda alternatif tedavi:
 - Pentamidin **(AI)**
 - Primaquine + klindamisin **(BI)**
 - Atovaquone **(BI)**
 - TMP **(BI)**..... TMP-SMX ile benzer etkinlikte, ama uyum daha az.... ilaç yükü fazla
 - Dapson
- Aerololize pentamidin kullanma (etkinlik ↓, relaps ↑) **(AI)**

Tedavi- Steroid

- PCP düşünülen
- **Orta-şiddetli** hastalık
(**PaO₂** <70 mm Hg veya **PAO₂- PaO₂** ≥35 mm Hg)
↓
- PCP tedavisinden sonraki **72 saat içinde STEROİD eklenmeli (AI)**
 - Prednizon 0-5. günlerde 2x 40mg/gün
6-10. günlerde 40mg/gün
devam 20 mg/gün

Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med.* 1990 Nov 22. 323(21):1451-7.

aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection

Tedavi

- **SÜRE: 21 gün (AII)** (HIV negatif'lerde 14 gün)
 - HIV pozitiflerde mantar yükü ↑
 - Yanıt yavaş
- Tedavinin ilk 3-5 gününde kötüleşme-NORMAL
 - Mikroorganizma lizisine bağlı
- Cevap ne zaman görülür?
 - **İlk 8 günde**

Tedaviye Yanıtı Etkileyen Faktörler

- Kullanılan ajan
- Hastalığın şiddeti
- İmmuno supresyonun şiddeti
- Tedavinin başlama zamanı
- Komorbid hastalıklar
- Daha önce geçirdiği PCP epizodları

Tedavi Yanıtsızlığını Nasıl Anlarız?

- **Solunum fonksiyonlarında** iyileşme olmaması veya kötüleşme olması
 - **Kan gazı !**
 - Tedavi başlangıcından en az **4-8 gün sonra** değerlendirilmeli
- Tedavi değişikliği öncesi en az 8 gün beklemeli (**BIII**)
↓
- ‘*Yanıtsız*’ demek için, diğer durumlar dışlanmalı → BAL

Tedavi Yanıtsızlığında Ne Yapmalı?

- Yanıt yok ise..... alternatif tedavi
- Tedavi ilişkili toksisite..... alternatif tedavi **(BII)**
- İlaç eklenmemeli→ sadece YE'yi arttırır

- Parenteral pentamidin + IV klindamisin **(BII)**
- Oral primakin +IV klindamisin **(BII)**
- Hafif enfeksiyonda: atovaquone **(BII)**

PCP-IRIS

- Nadir
- Haftalar içinde gelişir:
 - Ateş
 - Akc semptomlarının tekrarlaması veya alevlenmesi
 - Akc grafi bulgularının ilerlemesi
 - Hayatı tehdit edici durum → çok çok nadir
- IRIS gelişirse ne yapalım?
 - Net değil
 - Bazı otörler, kortikosteroid öneriyor (diğer nedenler dışlanırsa)

ART'yi Ne Zaman Başlayalım?

- ART **hemen başlanmamalı**
- Mümkünse, **2 hf içinde başla (AI)**

282 oportunistik enfeksiyon (Tbc dışı), randomize kontrollü

- %63: PCP (olası/ kesin)
- **Erken başlama** vs **geç başlama**
(ort 12 gün) (ort 45 gün)



AIDS'e progresyon ve ölüm daha az

Prognoz

- Mortalite oranı
 - Tedavisiz %100
 - Tedavi verilen hastalar:
 - Proflaksi öncesi %20-40 idi
 - Şimdi **%10-20**
- ABD'de AIDS'te **en sık ölüm nedeni**

Korunma

Primer Profilaksi Endikasyonları

- **CD4 <200 hücre/mm³ (AI)**
- CD4 hücre yüzdesi <14% **(BII)**
- CD4: 200-250 hücre/mm³, ART başlanması gecikecek, CD4 takibi yapılamayacak hastalar **(BII)**
- Tokso tedavisi veya profilaksisinde primetamin-sulfadiazin alan hastalar
 - Ek PCP proflaksisi verilmeli **(AII)**

Korunma

Primer Profilaksi

Trimethoprim-sulfamethoxazole (AI)

- 1x1 fort tb/ her gün **(AI)**tokso + bakterilere koruma
- 1x1 tb/ her gün **(AI)**
- 1x1 fort tb/ haftada 3 gün **(BI)**

- TMP-SMX direnci... Nadir
- Profilakside uzun süreli TMP-SMX kullanımı, dirençli pnömokok ve stafilokok enfeksiyon riskini arttırmaz.

Korunma

Primer Profilaksi

- Ciddi YE gelişmedikçe, profilaksi devam edilmeli
 - Destek tedavi verilmeli **(AIII)**
- **Ateş, döküntü gibi YE:**
 - Tekrar başlanırsa (düşük dozdan yükseğe çıkarak)--- %70 tolere eder **(BI)**
 - Düşük doz verilebilir **(CIII)**
 - Sıklığı arttırılarak verilebilir **(CIII)**
- **Orta dereceli yan etki** nedeni ile TMP-SMX kesilen hastalar
 - Reaksiyon düzeldikten sonra tekrar başlanmalı **(AII)**
- **Hayatı tehdit edici ciddi YE:** kalıcı olarak kesilmeli **(AIII)**

Korunma

Primer Profilaksi

- Alternatif:
 - Dapson **(BI)**
 - Dapson + primethamin + leucovorin **(BI)**
 - Aerosolize pentamidin **(BI)**
 - Atovaquone **(BI)**.....etkinliği diğerleri gibi, pahalı
- TMP-SMX'ü tolere edemeyen, toxo serolojisi (+) olan hastalar: tokso+ PCP'yi birlikte kapsamalı:
 - Dapson + primetamin + lökoverin **(BI)**
 - Atovaquone ± primetamin + lökoverin **(CIII)**

Korunma

Primer Profilaksiyi Kesme

- ART'ye yanıt var
- >3 ay CD4 >200 hücre/mm³ → KESİLMELİ **(AI)**
- CD4 tekrar <200 hücre/mm³ → tekrar başla **(AIII)**

Rekürensisi Önleme

Sekonder proflaksi ne zaman başlanmalı?

- Tedavi tamamen tamamlandıktan sonra başlanmalı
- **TMP-SMX:** ilk tercih

Rekürensisi Önleme

Sekonder proflaksi ne zaman kesilmeli?

- CD4 sayısı en az 3 ay >200 hücre/mm³ devam ederse kesilmeli **(AII)**
- COHERE çalışması:
 - 3-6 ay, CD4 100-200 ise (HIV RNA negatif olmak kaydı ile) profilaksi kesilebilir **(BII)**

Rekürensi Önleme

Sekonder proflaksi tekrar ne zaman başlanmalı?

- CD4 <100 hücre/mm³ ise, primer veya sekonder proflaksi tekrar başlanmalı (AIII)
- CD4 100-200 hücre/mm³, viral yük negatif ise, profilaksi tekrar başlanmalı (AIII)
- ART altında, CD4>200 iken PCP epidozu gelişirse, profilaksi hayat boyu devam edilir (BIII)

Korunma

- Sigara bırakılmalı.....güçlü öneri
- Aynı kişide, farklı zamanlarda gelişen PCP enfeksiyonu, farklı genotiplerle gelişir
- İzolasyon önlemlerine gerek YOK
 - İstisna: immun suprese hastalar **(CIII)**

Sibanda EL, Weller IV, Hakim JG, Cowan FM. Does trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for HIV induce bacterial resistance to other antibiotic classes? Results of a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2011 May. 52(9):1184-94.

Limper AH, Adenis A Le T, Harrison TS, Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis*. 2017 Nov;17(11):e334-e343.

Church JA, et. al. The expanding role of co-trimoxazole in developing countries. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 327–39.