

Aplastik Anemili Hastada Proflaksi Altında Gelişen *Pnemosistis jirovejii* Enfeksiyonu

Selime AYDOĞDU*, Serap KARAMAN*, Deniz TUĞCU*, Hacer AKTÜRK**, Zeynep KARAKAŞ*

Aplastik Anemili Hastada Proflaksi Altında Gelişen *Pnemosistis jirovejii* Enfeksiyonu

Pnemosistis jirovejii (PJ) başta AIDS (Acquired immune deficiency syndrome: AIDS) olmak üzere immun yetmezlikli hastalarda enfeksiyona yol açabilen fırsatçı bir patojendir. Sağlıklı insanlarda görülmesi oldukça enderdir. Diffüz interstisyel pnömoni yapar, ciddi hipoksemi yapabilir ve fulminan seyir gösterebilir. Riskli hastalarda Trimetoprim sülfometaksazol (TMP-SMX) proflaksisi önerilir. Bu makalede, anneden haploidentik kemik iliği nakli (KİT) planlanan aplastik anemi tanılı bir hastada gelişen *Pnemosistis jirovejii* pnömonisi (PJP) vakası sunuldu. Vaka uzun süredir TMP-SMX proflaksisi altındaydı ve transfüzyon gereksinimi dışında hastane yatış öyküsü yoktu. Acil polikliniğe ani gelişen solunum sıkıntısı ile başvurdu, takibinde hipoksi ve hızlı klinik bozulma ile mekanik ventilasyon gereksinimi gelişti. Alınan bronkoalveoler sıvı örneğinde *Pnemosistis jirovejii* saptadı. Mekanik ventilasyon ve destek tedavilerle klinik iyileşme sağlandı. Antibiyotik proflaksisi altındayken görülmesi proflaksinin etkinliğinin kolonizasyonu her zaman engellemeyeceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Aplastik anemi, *Pnemosistis jirovejii* enfeksiyonu, çocuk

Çocuk Dergisi 2015; 15(2):78-81

Pneumocystis jiroveci Infection Developed in Aplastic Anemia Patients Under Prophylaxis

Pneumocystis jiroveci (PJ) is an opportunistic pathogen that can cause infection in immunocompromised patients, primarily in patients with AIDS (Acquired Immune deficiency syndrome). It is quite rare in healthy individuals. It causes interstitial pneumonia, severe hypoxemia and may demonstrate a fulminant course. Trimethoprim- sulfamethoxazole (TMP-SMX) prophylaxis is recommended for risky patients. In this article, we present a patient with the diagnosis of aplastic anemia who developed pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP) and scheduled for haploidentical bone marrow transplantation (BMT) from mother. The patient was under TMP-SMX prophylaxis for a long time and had no history of hospitalization except for the need for transfusion. He was admitted to the emergency department with sudden onset of respiratory distress, and during follow-up period he required mechanical ventilation due to hypoxia and rapid clinical deterioration. Bronchoalveolar fluid samples obtained showed the presence of *Pneumocystis jirovecii*. Clinical improvement was achieved with mechanical ventilation and supportive treatment. Colonization under antibiotic prophylaxis suggests that effectiveness of prophylaxis does not always prevent colonization.

Keywords: Aplastic anemia, *Pneumocystis jiroveci* infections, child

J Child 2015; 15(2):78-81

GİRİŞ

Pnemosistis jirovejii enfeksiyonu (PJE), immunkompromize hastalarda şiddetli akciğer enfeksiyonuna yol açan fırsatçı bir patojendir. En sık tutulan organ akciğerdir, bunun yanında kemik iliği, karaciğer, genitoüriner sistem gibi farklı organlarda tutulum yapabilir. Sağlıklı insanlarda görülmesi oldukça enderdir. Özellikle AIDS başta olmak üzere immun sistemi bas-

kılayan tüm nedenler PJE için risk faktörüdür. Riskli hastalarda Trimetoprim-sülfometaksazol (TMP-SMX) proflaksisinin rutin kullanıma girmesiyle görülme sıklığı azalmıştır. Ancak sık görülmemekle birlikte proflaksi altında gelişen PJE enfeksiyonları da vardır. Bu yazıda aplastik anemi tanısıyla tedavi alan ve TMP-SMX kullanan bir hastada, ani gelişen solunum yetmezliği ile kendini gösteren *Pnemosistis jirovejii* Pnömonisi (PJP) sunulmuştur.

VAKA

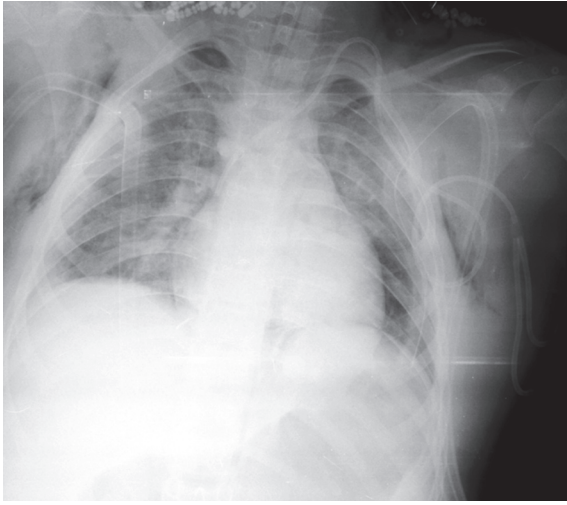
Edinsel aplastik anemi tanısıyla Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği'nden takipli 10 yaşında erkek hasta, son 2 gündür devam eden öksürük ve hırıltı yakınması ile polikliniğe başvurdu. Poliklinik

*İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

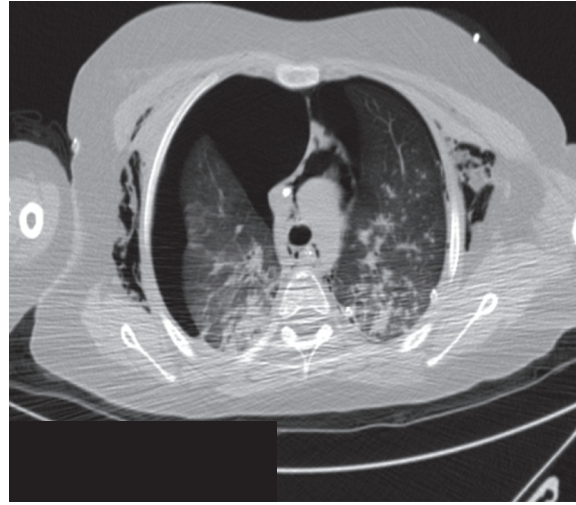
** İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Selime Aydoğdu, İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Çapa / İstanbul

e-posta: selime69@hotmail.com



Resim 1. Hastanın ani solunum sıkıntısı sırasında çekilen PA Akciğer grafisi.



Resim 2. Hastanın yoğun bakım transferi öncesi çekilen Toraks BT görüntüsü. Bilateral pnömotoraks ve her iki akciğerde yaygın infiltrasyon ve kistik lezyonlar izlenmektedir.

muayenesinde stridoru saptanan hasta acil polikliniğe yönlendirildi. Hızla gelişen ağır solunum yetmezliği sonrasında bilinç kaybı ve kardiyak arrest nedeniyle kardiyopulmoner resüstasyon (CPR) uygulandı, adrenalin yapıldı ve entübe edildi. Akciğer grafisinde ve toraks tomografisinde bilateral pnömotoraks gözlenen hastaya toraks tüpü takılarak yoğun bakım ünitesine yatırıldı (Resim 1 ve Resim 2). Özgeçmişinde term doğum öyküsü olan hastanın 6 aylıkken menenjit nedeniyle 3 hafta hastanede yatış öyküsü mevcuttu. Yedi yaşındayken önce viral hepatit ve bundan 2 ay sonrasında ağır aplastik anemi tanısı alan hastaya antitimosit globülin (ATGAM), siklosporin, steroid ve granülosit kolon stimüle edici faktör (GCSF)'den oluşan aplastik anemi protokolu uygulanmış, yanıt alınamayınca, kemik iliği nakli (KİT) planlanmıştı. Uygun kardeş vericisi olmadığı için akraba dışı verici (MUD) taraması yapıldı, ancak verici bulunamadı. Bunun üzerine anneden (haploidentik) KİT planlandı. Nakil hazırlıkları yapılan hastaya destek tedavisine devam edildi. Yoğun bakımda entübe olarak izleme alınan hasta mekanik ventilasyon desteğinde bilateral toraks tüpüyle kapalı su altı drenajında izleme alındı. Kan gazında respiratuar asidozu saptandı. Entübasyon tüpünden kanamaları olan hastaya ATS, ES ve taze donmuş plazma (TDP) replasmanları yapıldı. Fleksibl bronkoskopide trakeada yüzeyel laserasyon olduğu görüldü, bronkoalveoler lavaj (BAL) örneği alındı. Piperasilin-tazobaktam ve vankomisin tedavisi başlandı. Yatışının 3. gününde mekanik ventilasyonda izleminde ateşleri devam etti-

ğinden tedaviye amikasin eklendi. Dördüncü günde bilinç açık vital bulgular ve kan gazı değerleri normal olan hasta ekstübe edildi. Yatışının 9. gününde toraks tüpleri klemlenerek çıkarıldı. Antibiyoterapisi devam edildi. Alına BAL sonucu PJ olarak raporlanan hastaya enfeksiyon hastalıkları onayı ile siprofloksasin IV başlandı. Kontrol akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. PJP tedavisi 14 güne tamamlanarak kemik iliği nakli için ilgili merkeze yönlendirildi.

TARTIŞMA

Pnömosistis jirovejii pnömonisi, immun sistemi basılanmış kişilerde ateş, solunum sistemine ait bulgu ve radyolojik görüntüler varlığında durumunda akla gelmesi gereken bir enfeksiyon hastalığıdır⁽¹⁾. Etken morfolojik yapı, mantar besisi yerinde üreyememe, antiprotozoal ilaçlara duyarlılık gibi özellikleriyle protozoonlarla; organel sisteminin iyi gelişmiş olması ve mantar boyaları ile boyanması ile de mantarlarla benzerlik göstermektedir⁽²⁾. İlk kez 1909'da tanımlanan mikroorganizma (m.o) *P. carinii* adını almıştır^(3,4). 1999'da (m.o)'yu insanda gösteren Çek asıllı parazitolog Otto Jirovec adına ithafen, *P. jiroveci* denmiştir. *P. carinii* yalnızca sıçanlarda pnömoni etkeni olan türler için kullanılmış, insanda enfeksiyona yol açan etken jirovejii olarak ayrılmıştır. Başta AIDS olmak üzere, özellikle hücrel immunitenin bozulduğu durumlar, primer immün yetmezlik, solid organ veya hematolojik maligniteler, organ transplantasyonları,

steroid tedavisi veya kronik immünsüpresif tedaviler risk faktörleridir ⁽⁵⁾. Başlıca damlacık yoluyla bulaşır ^(6,7). İnsandan insana bulaş, immüno-kompromize hastalarda görülmektedir ⁽⁸⁻¹⁰⁾. Akciğer dışında kemik iliği, lenf bezleri, karaciğer, kalp, dalak, göz, kulak, mastoid, tiroid bezi ve genitoüriner organlarda da PJE saptanabilmektedir ^(11,12). Çocuklarda etkene ilk maruziyetin ilk bir yaşta olduğu gösterilmiştir. İki yüz otuz üç İspanyol çocukta yapılan çalışmada anti pnömosistis antikor pozitifliği oranı %73 bulunmuştur ⁽¹³⁾. Şili’de sağlıklı infantlarda yapılan bir çalışmada, ilk 20 ayda serokonversiyon oranı %85 bulunmuştur ⁽¹⁴⁾. Pnömosistis kolonizasyonu, saptanan çocuklarda bronşiolit ve ani bebek ölümü sendromu ile ilişkili bulunmuştur. Mikroorganizma akciğerlerde yaygın alveoler hasar, sürfaktan yapısında değişiklik ⁽¹⁵⁾, alveoler septalarda ödem, kalınlaşma ve fibroze yol açar. Akciğer kompliyansı ve gaz değişimi bozulur. Alveolokapiller blok gelişir ^(16,17). Başlıca klinik bulgular dispne, taşipne, nonproduktif öksürük, ateş ve siyanozdur. Balgam, hemoptizi ve göğüs ağrısı enderdir. Altta yatan hastalık, enfeksiyonun klinik gidişini etkiler ^(17,18). Seksen dokuz HIV negatif ve bağışıklık sorunu bulunan 32 HIV pozitif hastada gözlenen 121 PJP epizodunun değerlendirildiği bir çalışmada, HIV pozitif hastalarda semptom süresi daha uzun, terleme, kilo kaybı ve göğüs ağrısı gibi semptomların daha ön planda olduğu saptanmıştır ⁽¹⁹⁾. Aynı çalışmada, HIV negatif hastalarda yoğun bakıma yatırılma oranlarının belirgin olarak daha yüksek bulunmuş; mortalite HIV ile enfekte olan vakalarda %10-20, HIV negatif hastalarda %40-50 oranında bulunmuştur ⁽²⁰⁾. Radyolojik olarak interstisyel pnömoni görünümü mevcuttur. Yüksek çözünürlümlü bilgisayarlı tomografi ile buzlu cam görünümü ve kistik lezyonlar görülebilmektedir ⁽²¹⁾. Kültürde üretilmeyen *P. jiroveci* şüpheli vakaların akciğer sekresyonlarında organizmanın gösterilmesi veya fluoresan antikor ve moleküler yöntemlerle saptanması ile konulabilir ⁽²²⁾. Balgam, trakeal aspirat sıvısı, bronkoalveoler lavaj sıvısı, plevral sıvı ve açık veya transbronşiyal akciğer biyopsisi ile alınan örnekler kullanılabilir.

Tedavide TMP-SMX, pentamidin, dapson, ciprofloksasin, ekinokandinler atovaquone kullanılabilir ⁽²³⁾. Çocuklarda ve erişkinlerde TMP-SMX ilk tercihtir. HIV pozitif kişilerde 3 hafta negatiflerde 2 hafta süre ile tedavi verilir. Profilaksi HIV ile enfekte olan kişilerde, gebelerde, antiretroviral tedavi verilen hasta-

larda CD4+ sayısı 200/mm³’ün altında iken, orofaringeal kandidiyazis öyküsü olan hastalara önerilmektedir. Onun dışında uzun süreli steroid alanlar, hematolojik malignensisi olanlar, uzun süreli kemoterapi alanlar, primer immün yetmezlikli olanlara da profilaksi önerilir. Kushima ve ark. ⁽²⁴⁾ yaptıkları çalışmada, TMP-SMX profilaksisinin kolonizasyonu azalttığını göstermişlerdir ⁽¹⁹⁻²⁴⁾. Ancak ilacın kolonizasyonu her zaman önleyememesi ve etkenin kist formunu temizleyememesi, önemli bir sorundur ⁽²⁵⁻²⁷⁾. Antimikrobiyal, profilaksi ile PJP insidansı azalmasına rağmen, renal transplantlı hastalarda geç enfeksiyonlar bildirilmiştir ⁽²⁷⁾.

Sonuç olarak, PJP için TMP-SMX profilaksisi etkin olmakla birlikte, aniden ateş, solunum semptomları gelişen immünsüprese hastalarda, hastamızda olduğu gibi antibiyoprofilaksi altında da PJP gelişebileceği unutulmamalı ve erkenden tedaviye başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Shelhamer JR, moderator.** Respiratory disease in the immun compromised patients. *Ann Intern Med* 1992;117:415-31.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-117-5-415>
2. **Vavra J, Kucera K.** Pneumocystis carinii Delanoe: its ultrastructure and ultra structural affinities. *J Protozool* 1970;17:463-83.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1550-7408.1970.tb04715.x>
3. **Stringer JR, Walzer PD.** Molecular biology and epidemiology of Pneumocystis carinii infection in AIDS. *AIDS* 1996;10:561-71.
<http://dx.doi.org/10.1097/00002030-199606000-00001>
4. **Frenkel JK.** Pneumocystis. In: Binford CH, Connor DH, (eds). Pathology of tropical and extra ordinary diseases. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1976;303-7
5. **Asai N, Motojima S, Ohkuni Y, et al.** Early diagnosis and treatment are crucial for the survival of Pneumocystis pneumonia patients without human immunodeficiency virus infection. *J Infect Chemother* 2012;18(6):898-905.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10156-012-0441-4>
6. **Olsson M, Sukura A, Lindberg LA, et al.** Detections of Pneumocystis carinii DNA by filtration of air. *Scan J Infect Dis* 1996;28:279-82.
<http://dx.doi.org/10.3109/00365549609027173>
7. **Lundgren B, Elvin K, Rothman LP, et al.** Transmission of Pneumocystis carinii from patients to hospital staff. *Thorax* 1997;52:422-4.
<http://dx.doi.org/10.1136/thx.52.5.422>
8. **Rodriguez M, Fishman JA.** Prevention of infection due to Pneumocystis spp. in human immunodeficiency virus negative. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(4):770-82
9. **Nevez G, Guyot K, Totet A, Raccurt C, Dei-Cas E.** Pulmonary colonisation with Pneumocystis carinii in

- an immunosuppressed HIV negative patient: detection and typing of the fungus by PCR. *J Med Microbiology* 2001;50:198-200.
<http://dx.doi.org/10.1099/0022-1317-50-2-198>
10. **Miller RF.** Pneumocystiscariniiinfection in non AIDS patients. *Current Opin Infect Dis* 1999;12:371.
 11. **Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L.** Epidemiology and clinical significance of Pneumo cystis colonizati-on. *J Infect Dis* 2008;197(1):10-7.
 12. **Ng VL, Yajko DM, Hadley WK.** Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:401-18.
 13. **Vargas SL, Hughes WT, Santolaya ME, et al.** Search for primary infection by Pneumocystis carinii in a cohort of normal, healthy infants. *Clin Infect Dis* 2001; 32:855-61.
<http://dx.doi.org/10.1086/319340>
 14. **Wakefield AE, Stewart TJ, Moxon ER, Marsh K, Hopkin JM.** Infection with Pneumocystis carinii is prevalent in healthy Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84:800-2.
[http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(90\)90087-U](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(90)90087-U)
 15. **Yong SJ, Vuk-Pavlovic Z, Standing JE.** Surfactant protein D-mediated aggregation of Pneumocystis carinii impairs phagocytosis by alveolar macrophages. *Infect Immun* 2003;71(4):1662-71.
<http://dx.doi.org/10.1128/IAI.71.4.1662-1671.2003>
 16. **Hadley WK, Valerie LNG.** Pneumocystis. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds), *Manuel of Clinical Microbiology*, Washington: ASM Pres, 1999, 1200.
 17. **Hughes WT.** Pneumocystis carinii pneumonia. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds), *Infectious Diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1998;601.
 18. **Walzer PD.** Pneumocystis carinii. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995, 2475.
 19. **Nuesch R, Bellini C, Zimmerli W.** Pneumocystis carinii pneumonia in human immuno deficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative immuno compromised patients. *Clin Infect Dis* 1999;29:1519-23.
<http://dx.doi.org/10.1086/313534>
 20. **Ward MM, Donald F.** Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases: The role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum* 1999;42:780-9.
[http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<780::AID-ANR23>3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<780::AID-ANR23>3.0.CO;2-M)
 21. **Bergin CJ, Wirth RL, Berry GJ.** Pneumocystis carinii pneumonia: CT and HRCT observations. *J Comput Assist Tomogr.*1990;14:756-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/00004728-199009000-00014>
 22. **Üner A, Ok ÜZ, Korkmaz M.** Pneumocystosis. In: Özcel MA (ed). *İmmün yetmezlikte önemi artan parazit hastalıkları. İzmir: Türk Parazitoloji Derneđi* 1999;12: 1-22
 23. **Cushion MT, Linke MJ, Ashbaugh A, et al.** Echinocandin treatment of Pneumocystis pneumonia in rodent models depletescysts leaving trophic burdens that cannot transmit the infection. *PLoS One* 2010; 5(1):e8524.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0008524>
 24. **Kushima H, et al.** Effects of sulfamethoxazole-trimethoprim on airway colonization with Pneumocystis jirovecii. *Jpn J Infect Dis* 2015.