

Böbrek Transplantasyonlu Bir Hastada *Pneumocystis* Pnömonisi

Pneumocystis Pneumonia in a Renal Transplant Recipient

Soykan ÖZKOÇ¹, Tonay İNCEBOZ¹, Aykut SİFİL², Sema TUNCAY¹, Çiler AKISÜ¹

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

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Pneumocystis pnömonisi (PCP) insanda *Pneumocystis jirovecii*'nin (*P. jirovecii*) neden olduğu fırsatçı bir akciğer enfeksiyonudur. Bu çalışmada böbrek transplantasyonu sonrasında pnömoni gelişen 23 yaşında bir erkek olgu sunulmaktadır. Hastanın bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı örneklerinde Giemsa, metanamin-gümüş ve Toluidin-O boyaları ile *P. jirovecii* trofozoit ve kistleri saptanmıştır. PCP olarak değerlendirilen hasta 21 günlük trimetoprim-sülfamatoksazol (TMP-SMZ) tedavisine yanıt alınması üzerine taburcu edilmiştir. Transplantasyon sonrası profilaktik tedavi almasına rağmen PCP gelişen bu olgu, etkenin immunsupresyon gelişmiş hastalardaki önemini vurgulamak için sunulmuştur. (*Türkiye Parazitol Derg* 2010; 34: 186-9)

Anahtar Sözcükler: *Pneumocystis*, pnömoni, böbrek transplantasyonu

Geliş Tarihi: 21.02.2010

Kabul Tarihi: 18.08.2010

ABSTRACT

Pneumocystis pneumonia (PCP) is an opportunistic infection caused by *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) in humans. We reported a 23 year-old male patient who developed pneumonia after renal transplantation. *P. jirovecii* cysts and trophozoites were detected in bronchoalveolar lavage (BAL) samples of the patient by Giemsa, methenamine-silver and Toluidine-O staining. The patient, who was diagnosed as PCP, was discharged as he recovered by 21 days trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) therapy. This case, who developed PCP even though he had received prophylaxis after transplantation, was reported to emphasize the importance of the agent in immunocompromised patients. (*Turkiye Parazitol Derg* 2010; 34: 186-9)

Key Words: *Pneumocystis*, pneumonia, renal transplantation

Received: 21.02.2010

Accepted: 18.08.2010

GİRİŞ

P. jirovecii'nin neden olduğu PCP, bağışıklık sistemi bozulmuş kişilerde gözlenen önemli bir akciğer enfeksiyonudur. Son zamanlarda gerek hücre duvarı yapısı, gerekse nükleotid dizisi nedeniyle daha çok fungal bir etken (*Ascomycota* ailesi) olarak değerlendirilen *P. jirovecii*, başta AIDS olmak üzere malignite ve organ transplantasyonu gibi immun sistemin baskılandığı durumlarda hayatı tehdit edebilen pnö-

moni atakları oluşturabilmektedir. Oluşan enfeksiyon genellikle dispne, taşipne, nonproduktif öksürük, ateş, siyanoz, hemoptizi ve göğüs ağrısı gibi nonpesifik semptomlarla seyretmektedir (1-3).

AIDS' in ilk gözleendiği dönemlerde dünyada yıllık 20.000'e ulaşan PCP vakaları bildirilirken 1989 yılından itibaren profilaksinin uygulamaya girmesi ve 1996 yılından itibaren de yüksek aktiviteli anti-retroviral tedavilerin geliştirilmesiyle

16. Ulusal Parazitoloji Kongresi 1-7 Kasım 2009 Adana

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.2010.10

AIDS hastalarındaki PCP insidansı oldukça aşağılara çekilmiştir (3). Ancak son on yıl içinde özellikle böbrek transplantasyonu sonrası gözlenen salgın düzeyindeki PCP vakaları enfeksiyonun önemini tekrar gündeme taşımıştır (4).

Bu çalışmada solunum sıkıntısı şikayetleriyle Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi' ne (DEÜH) başvuran ve yapılan incelemelerinde *P. jirovecii* enfeksiyonu saptanan bir böbrek transplantasyon hastası sunulmaktadır. Transplantasyon sonrası profilaktik tedavi almasına rağmen PCP gelişen bu olgu, etkenin immunsupresyon gelişmiş hastalardaki önemini vurgulamak için sunulmuştur.

OLGU

2008 Mayıs ayında DEÜH'de böbrek transplantasyonu gerçekleştirilen 23 yaşındaki erkek hasta, operasyondan itibaren farklı sürelerle Deltacortril (prednisolon, 2x10mg, sürekli), Sandimmun (siklosporin, 2x125mg, sürekli), Cell-cept (mikofenolat mofetil, 2x500mg-ilk 3 ay) ve Immuran (azotiyoprin, 2x100mg 5. aydan itibaren) gibi immunsupresif ajanları kombine tedavi şeklinde almıştır. Hastaya aynı zamanda PCP profilaksisi için altı ay boyunca günde bir tablet Bactrim (80 mg TMP/400 mg SMZ) tedavisi uygulanmıştır. Daha önce bir defa idrar yolu enfeksiyonu ve bir defa da ishal sebebiyle DEÜH Nefroloji kliniğinde izlenen hasta son olarak 2009 Ağustos ayında solunum sıkıntısı şikayetiyle tekrar hospitalize edilmiştir.

Hastaneye kabulünde genel durumu orta, bilinci açık, koopere ve oryente olan hastanın, sol alt dudakta herpetik lezyon, bilateral alt ve orta zonlarda raller ve interkostal çekilmeleri dışında diğer sistem bulguları normaldi. Vital bulguları değerlendirildiğinde ateş 36.5 °C, arteriyel kan basıncı 120/80 mmHg, nabız 120/dk, solunum sayısı 30/dk olarak saptandı. Kan tetkiklerindeki anormal bulgular; BUN: 47mg/dl (↑), Kreatinin: 2.26 mg/dl (↑), Ürik asit: 13 mg/dl (↑), Fosfor: 5.5 mg/dl (↑), laktat dehidrogenaz (LDH): 450 U/L, CRP:127 mg/L (↑), PO₂: 52 mmHg(↓); Lökosit: 11.200/mm³, Nötrofil: %92.3 (↑), Lenfosit %5.7 ve sedimantasyon 12 mm/h (↑) şeklinde idi.

Diğer Tetkikler

Sitomegalovirus (CMV) antijenemi: +++

PA akciğer grafisi: Bilateral yaygın infiltratif görünüm

Bilgisayarlı tomografi (BT): Bilateral ağırlıklı olarak orta ve alt zonlarda yaygın buzlu cam görüntüsü

Radyolojik bulgular üzerine hastadan alınan BAL sıvısı etkensel tanı için parazitoloji, mikoloji ve bakteriyoloji laboratuvarlarına gönderildi. Parazitoloji Laboratuvarı' na gelen örnekten sitosantirifüj (4000 rpmx10 dk) ile hazırlanan preparatlar Giemsa, metanamin gümüş (Bio-optica Kat no: 04-043822) ve Toluidin-O ile boyanarak incelendiğinde *P. jirovecii* kist ve trofozoitleri saptandı (Resim 1). Mikolojik ve bakteriyolojik incelemelerde ise herhangi bir etkene rastlanmadı.

PCP olarak değerlendirilen hastaya destek tedavisi yanı sıra 21 günlük intravenöz TMP-SMZ tedavisi (30 mg/kg, 4 bölünmüş dozda) uygulandı. Tedavi sonrası kontrol amacıyla çekilen PA akciğer grafisinde ve BT' sinde akciğer bulgularında gerileme saptanan hasta genel durumunun iyi olması ve oksijen saturasyonunun normale dönmesi üzerine taburcu edildi.

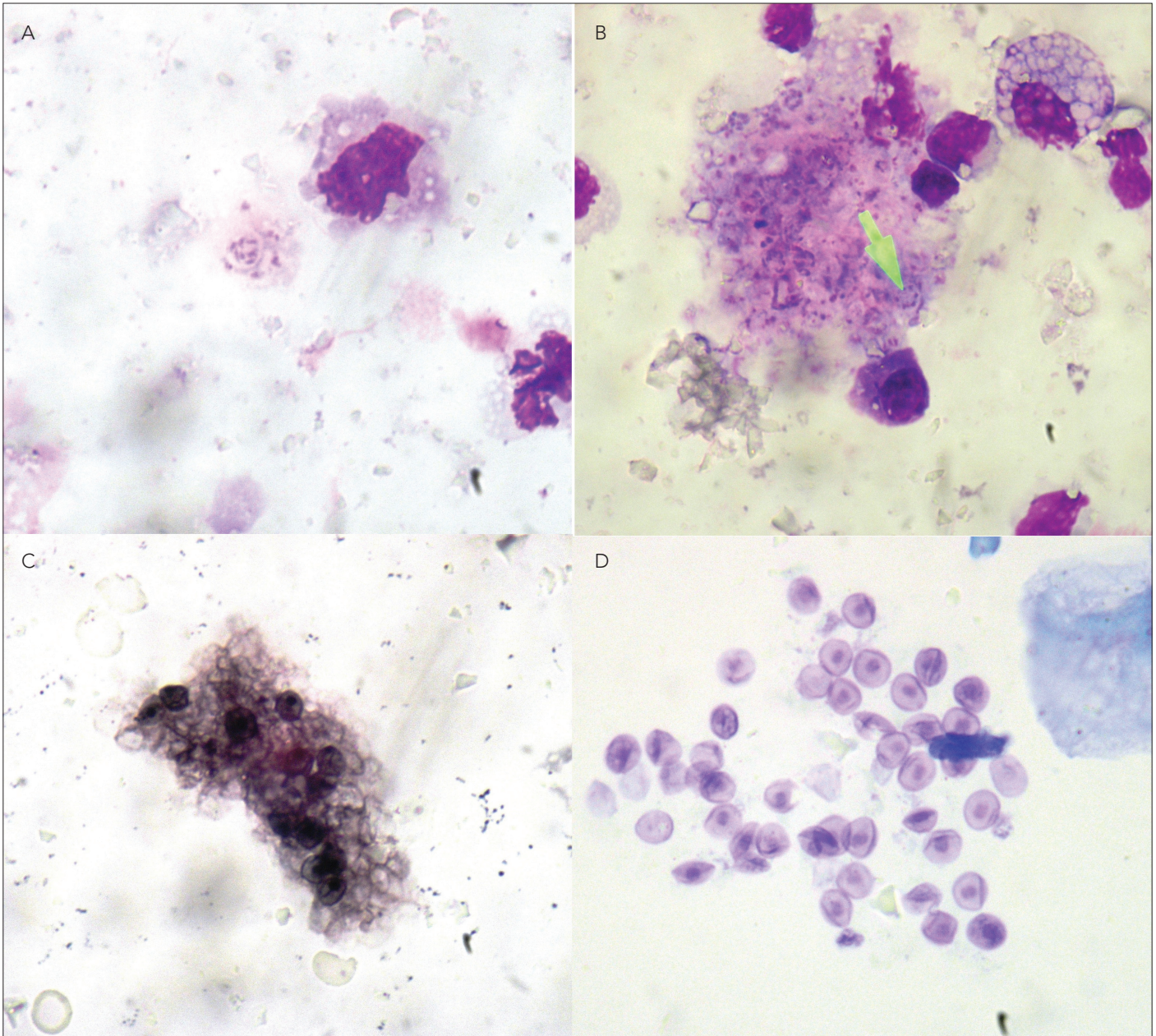
TARTIŞMA

P. jirovecii immunsupresyon altındaki hastalarda önemli bir enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmektedir. Son on yılda özellikle böbrek transplantasyonu sonrası gözlenen salgın düzeyindeki PCP vakaları bu durumu açıkça ortaya koymaktadır. 2004 yılında Fransa'da, 2005 yılında Japonya'da, 2005 ve 2008 yıllarında Almanya'da, 2007 yılında Hollanda' da çeşitli böbrek transplantasyon ünitelerinde yaşanan PCP salgınlarında yaklaşık 90 kişinin enfeksiyondan etkilendiği rapor edilmiştir (4-7).

PCP tanısında antikor saptanmasına yönelik serolojik testler çok fazla tercih edilmezken, etkenin moleküler düzeyde saptanması ancak donanımlı laboratuvarlarda yapılabilmektedir (2, 8). Bununla birlikte akciğer dokusu ve solunum yolu örneklerinde kist ve trofozoitlerin gösterilmesi PCP tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir. Bu amaçla kullanılan immunfloresan boyama, duyarlılığı en yüksek yöntem olmakla beraber yüksek maliyet nedeniyle rutin laboratuvarlarda çok sık kullanılmamaktadır. Günümüzde Giemsa, Diff-Quik, Gomori metanamin-gümüş, Calcofluor beyazı ve Toluidin-O en sık kullanılan boyama yöntemleri arasında gösterilmektedir (2, 3, 9). Olgumuzun BAL sıvısından hazırlanan preparatlarına Giemsa ve metanamin-gümüş boyalarının yanısıra Toluidin-O boyası da uygulandı. Giemsa boyalı preparatlarda özellikle bal peteği şeklinde kümelenmeler içinde hem trofozoit, hem de kistlerin birlikte gözlemlendiği saptandı (Resim 1a, b). Diğer taraftan Toluidin-O boyası ile kistik yapıların metanamin-gümüş boyasında olduğu gibi net bir şekilde gösterilmiş olması bu boyanın hem maliyet hem de hız bakımından tanıda iyi bir alternatif olabileceğini göstermektedir (Resim 1c, d).

PCP hastalarındaki yükselmiş serum LDH enzim düzeyleri özgül bir belirteç olmaktan çok altta yatan akciğer inflamasyonunun ve hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (10). Bu nedenle PCP hastalarındaki LDH seviyeleri genellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Burada sunduğumuz olguda da başlangıçta saptanan yüksek LDH değerlerinin tedavinin ilk haftasında dramatik bir düşüş göstererek normal seviyelere gerilediği gözlenmiştir. Hastadaki ilgi çekici diğer bir durum ise PCP geliştiği dönemde CMV pozitifliğinin saptanmasıdır. Plasmada CMV antijen varlığı transplantasyon sonrası dönemde düzenli aralıklarla İndirek Floresan Antikor (IFA) yöntemiyle değerlendirilmiş sadece transplantasyon sonrası üçüncü ayda zayıf (+) bir pozitiflik tespit edilmiştir. Herhangi bir tedavi verilmeden izlenen hastanın CMV antijenemisi PCP tanısını aldığı dönemde kuvvetli (+++) pozitif olarak saptanmıştır. Son zamanlarda yayınlanan birçok raporda immunsupresif hastalardaki CMV ve *P. jirovecii* birlikteliğinden söz edilmekte ve CMV enfeksiyonunun kendi yarattığı immunsupresyonla PCP gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmektedir (11-13). Olgumuzda ilaçlar nedeniyle meydana gelen immunsupresyon halinin, CMV enfeksiyonu eklenmesiyle daha da arttığı düşünülebilir.

İmmunsupresyon altındaki hastalarda PCP profilaksisi için dapson, aerosol pentamidin ve atavaquon gibi alternatif ilaç seçenekleri bulunmasına karşın en sık tercih edilen ilaç TMP-SMZ'dür (3, 12, 14, 15). Yapılan çalışmalarda transplantasyon sonrası PCP profilaksisi almayan solid organ transplantasyon hastalarının %5-15' inde PCP geliştiği belirtilmektedir (14). Ancak TMP-SMZ'in uygulanma süresi konusunda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Birçok solid organ transplan-



Resim 1. A: Giemsa boyasında *P. jirovecii* kisti (x 1000) B. Giemsa boyasında *P. jirovecii* kist ve trofozoitleri (x 1000) C. Metanamin gümüş boyasında *P. jirovecii* kistleri (x 1000), D. Toluidin-O boyasında *P. jirovecii* kistleri (x 1000)

tasyon vakasında altı aylık bir profilaksi süresi belirtilirken akciğer transplantlarında ve daha önceden PCP geçiren vakalarda ömür boyu sağaltım gereksiniminden bahsedilmektedir. Avrupa Renal Transplantasyon Rehberi ise posttransplant dönemde en az dört aylık profilaksi uygulanmasını öngörürken diğer bazı raporlarda bu sürenin 6-12 ay kadar olması gerektiği savunulmuştur (3, 4). Buradaki olguya da transplantasyon sonrası 6 ay boyunca profilaksi uygulanmış, ancak profilaksi kesildikten dokuz ay sonra PCP gelişmiştir. Bu sonuç, bize klasik rehberlerde yer alan altı aylık profilaksi süresinin her hastada koruyucu olamadığını düşündürmektedir.

SONUÇ

P. jirovecii posttransplant hastalarda profilaksiye rağmen ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle yoğun immun supresyon altındaki

bu tip hastalarda PCP takibinin iyi yapılması, şüpheli durumlarda tanı için erken dönemde materyal sağlanarak uygun tedavinin başlanması hayat kurtarıcı olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Kisacik B, Erman M, Erguven S, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab. Scand J Infect Dis, 2007; 39: 475-8.
2. Krajicek BJ, Limpera AH, Thomas CF. Advances in the biology, pathogenesis and identification of *Pneumocystis* pneumonia. Curr Opin Pulm Med. 2008; 14: 228-34.

3. Lu JJ, Lee CH. *Pneumocystis* pneumonia. J Formos Med Assoc. 2008; 107: 830-42.
4. Yazaki H, Goto N, Uchida K, Kobayashi T, Gatanaga H, Oka S. Outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in renal transplant recipients: *P. jirovecii* is contagious to the susceptible host. Transplantation. 2009; 88: 380-5.
5. Höcker B, Wendt C, Nahimana A, Tönshoff B, Hauser PM. Molecular evidence of *Pneumocystis* transmission in pediatric transplant unit. Emerg Infect Dis. 2005; 11: 330-2.
6. Rabodonirina M, Vanhems P, Couray-Targe S, Gillibert RP, Ganne C, Nizard N, et al. Molecular evidence of interhuman transmission of *Pneumocystis* pneumonia among renal transplant recipients hospitalised with HIV-infected patients. Emerg Infect Dis. 2004; 10: 1766-73.
7. Schmoldt S, Schuehlegger R, Wendler T, Huber I, Söllner H, Hogardt M, et al. Molecular evidence of nosocomial *Pneumocystis jirovecii* transmission among 16 patients after kidney transplantation. J Clin Microbiol. 2008; 46: 966-71.
8. Durand-Joly I, Chabé M, Soula F, Delhaes L, Camus D, Dei-Cas E. Molecular diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia. FEMS Immunol Med Microbiol. 2005; 45: 405-10.
9. Tuncer S, Ergüven S, Kocagöz S, Unal S. Comparison of cytochemical staining, immunofluorescence and PCR for diagnosis of *Pneumocystis carinii* on sputum samples. Scand J Infect Dis. 1998; 30: 125-8.
10. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, Wakako Y, Nishimura T, Takeuchi T, et al. Serum Indicators for the Diagnosis of *Pneumocystis* Pneumonia. Chest. 2007; 131: 1173-80.
11. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. ClinTransplant 2007; 20: 401-9.
12. Haidinger M, Hecking M, Memarsadeghi M, Weichhart T, Werzowa J, Hörl WH, et al. Late onset *Pneumocystis* pneumonia in renal transplantation after long-term immunosuppression with belatacept. Transpl Infect Dis. 2009; 11: 171-4.
13. Radisic M, Lattes R, Chapman JF, del Carmen Rial M, Guardia O, Seu F, et al. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in kidney transplant recipients: a case-control study. Transpl Infect Dis, 2003; 5: 84-93.
14. Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S, Arroliga AC, Avery RK, Truesdell-LaRosa L, et al. Should prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? Clin Infect Dis. 1999; 28: 240-6.
15. Kumar D, Gourishankar S, Mueller T, Cockfield S, Weinkauf J, Vethanayagam D, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after rituximab therapy for antibody-mediated rejection in a renal transplant recipient. Transpl Infect Dis. 2009; 11: 167-70.