Ciężkie zapalenie płuc o etiologii *Pneumocystis jirovecii* u pacjentki po przeszczepieniu nerki uczulonej na Biseptol

Severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a patient allergic to Biseptol after kidney transplantation

Joanna Kabat-Koperska✉, Małgorzata Marchelek, Grażyna Dutkiewicz, Grzegorz Marcinkowski, Kazimierz Ciechanowski

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Pomeranian Medical University in Szczecin, Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine
✉ askodom@poczta.onet.pl

ABSTRACT

Introduction: *Pneumocystis jirovecii* may cause pneumonia in patients treated with immunosuppression. The clinical course is varied, from mild to severe, similar to acute respiratory distress syndrome with treatment in an intensive care unit.

A case report: In the article we present the case of a 59-year-old female after the third cadaveric kidney transplantation with

severe, complicated pneumonia caused by this organism, who was additionally allergic to Co-trimoxazole (Biseptol). We present brief recommendations for prophylaxis and alternative drugs to Biseptol, which can be used in prophylactic treatment in such individuals.

Keywords: kidney transplantation; pneumonia; *Pneumocystis*; immunosuppression.

ABSTRAKT

Wstęp: *Pneumocystis jirovecii* wywołuje u pacjentów leczonych immunosupresyjnie zapalenie płuc, których przebieg kliniczny jest zróżnicowany – od przypadków łagodnie przebiegających po ciężkie postaci choroby przypominające zespół ostrej niewydolności oddechowej i wymagające leczenia na oddziale intensywnej terapii.

Opis przypadku: W artykule przedstawiono przypadek 59-letniej pacjentki po trzecim z kolei przeszczepieniu nerki od dawcy

zmarłego, ze szczególnie ciężkim, powikłanym przebiegiem zapalenia płuc wywołanego przez ten patogen. Chora była dodatkowo uczulona na kotrimoksazol (Biseptol). Krótko omówiono zasady profilaktyki i leki, które można zastosować w leczeniu profilaktycznym u takich pacjentów zamiast Biseptolu.

Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki; pneumonia; *Pneumocystis*; immunosupresja.

WSTĘP

Pneumocystis jirovecii to patogen zaliczany do rodziny grzybów, który kolonizuje drogi oddechowe i atakuje głównie pacjentów z osłabioną odpornością. Zakażenie jest rozpowszechnione, kolonizacja dotyczy 20–50% dorosłych, a przeciwciała przeciwko *Pneumocystis* ma 80% dzieci w wieku 4 lat [1, 2]. Patogen ten nie jest groźny u osób immunologicznie kompetentnych, natomiast osoby po przeszczepieniach narządów otrzymujące leki immunosupresyjne oraz chorzy z AIDS lub z uogólnioną chorobą nowotworową stają się podatni na objawowe zakażenie. Do zakażenia dochodzi drogą kropelkową. Przebieg kliniczny zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* jest zróżnicowany – od przypadków łagodnie przebiegających po ciężkie postaci choroby przypominające zespół ostrej niewydolności oddechowej i wymagające leczenia na oddziale intensywnej terapii (OIT). Typowe początkowe objawy to suchy kaszel, gorączka i nasilająca się duszność. Szczyt zachorowań po przeszczepieniu narządu przypada

na okres 1–6 miesięcy po zabiegu [3], stąd wiele ośrodków transplantacyjnych na świecie stosuje w tym okresie profilaktykę przeciwko *Pneumocystis jirovecii*, najczęściej z użyciem kotrimoksazolu.

OPIS PRZYPADKU

59-letnia pacjentka z przewlekłą niewydolnością nerek na tle prawdopodobnie przewlekłego kłębuszkowego zapalenia nerek została poddana trzeciemu już z kolei przeszczepieniu nerki od dawcy zmarłego 5 maja 2010 r. Czas zimnego niedokrwienia wynosił 12 godz., panel przeciwciał – 56%, zgodność – 4 pkt. Pierwsza nerka przeszczepiona została w 2001 r., graft funkcjonował 5 lat. W czerwcu 2007 r. wykonano kolejne przeszczepienie nerki od dawcy zmarłego, po roku obserwowano utratę funkcji graftu z powodu nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK; drugi graft wyszczepiono. Przebieg pooperacyjny po trzecim przeszczepieniu był niepowikłany,

obserwowano natychmiastowe podjęcie funkcji przez nerkę przeszczepioną. W leczeniu immunosupresyjnym zastosowano indukcję bazyliksymabem, takrolimus, mykofenolan mofetylu oraz prednizon. Chora została wypisana do domu po 3 tyg. z kreatyniną 0,82 mg/dL. Obserwowano łagodną postać cukrzycy potransplantacyjnej, która wymagała jedynie zastosowania diety cukrzycowej. W biopsji protokolarnej wykonanej 4 miesiące po przeszczepieniu stwierdzono cechy zakażenia wirusem BK, potwierdzonego za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy DNA (BKV w surowicy – 5718 kopii/mL). Zmniejszono dawkę takrolimusu, dokonano konwersji leczenia z mykofenolanu mofetylu na ewerolimus. Uzyskano eradykację wirusa BK. We wrześniu 2012 r. pojawił się subnerczycowy białkomocz. Wykonano biopsję nerki przeszczepionej, która ujawniła zmiany graniczne (podano 3 pulsy metyloprednizolonu i podwyższono dawkę prednizonu do 1×20 mg, uzyskano zmniejszenie białkomoczu o połowę). Nie wykazano obecności przeciwciał przeciwko antygenom dawców. W kontrolnie wykonanej biopsji graftu po 3 miesiącach stwierdzono brak cech odrzucania, przewlekłą glomerulopatię graftu, średniego stopnia włóknienie śródmiąższowe/zanik cewek. Poziom kreatyniny wynosił 1,4 mg/dL.

W marcu 2013 r. pojawiły się objawy zakażenia górnych dróg oddechowych (chora otrzymała doustnie amoksycylinę), tydzień później pacjentkę przyjęto do Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z kaszlem i gorączką. Wdrożono leczenie empiryczne atypowego zapalenia płuc (klarytromycyna, nystatyna, gancyklowir). Z powodu pogorszenia stanu ogólnego, nasilonej duszności i wysiłku oddechowego oraz objawów niewydolności oddechowej pacjentka została przekazana na OIT. Za pomocą tomografii komputerowej klatki piersiowej stwierdzono w obu płucach konsolidacje zapalne i zmiany o typie „mlecznej szyby”. W płukaniu oskrzelowo-płucnym stwierdzono materiał genetyczny *Pneumocystis jirovecii*, wykluczając zakażenie innymi patogenami, jak: wirus Epsteina–Barra, wirus RSV, Mycoplasma, Chlamydia, wirus ospy wietrznej. Z powodu uczulenia na kotrimoksazol (w wywiadzie 2-krotnie występował obrzęk Quinckiego po podaniu tego leku) w leczeniu zastosowano klindamycynę i prymachinę, a następnie dapson. Z powodu wystąpienia anurii pacjentka była leczona ciągłymi technikami nerkozastępczymi. Pobyt na OIT powikłany był krwawieniem z uchyłków esicy, wymagającym hemikolektomii lewostronnej, uogólnionym zakażeniem grzybiczym (leczony flukonazolem) z zajęciem gałki oka prawego (wykonano fakowitrektomię) oraz odrespiratorowym zapaleniem płuc wywołanym przez *Serratia marcescens* ESBL+ (szczepy produkujące beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania), leczonym za pomocą antybiotykoterapii celowanej. Hospitalizacja na OIT trwała 3 miesiące i 2 tyg. Obserwowano stopniowy powrót diurezy i poprawę wydolności układu oddechowego. Pacjentka po wypisaniu z OIT z kreatyniną rzędu 0,9 mg/dL, wymagająca intensywnej rehabilitacji ruchowej z powodu zaniku i osłabienia siły mięśni. Po upływie 4 dni od wypisu z OIT kobieta została ponownie przyjęta do Kliniki Nefrologii z powodu gorączki,

biegunki oraz dolegliwości dyzurycznych. Stwierdzono zakażenie *Clostridium difficile* oraz cechy zakażenia w układzie moczowym (*E. faecalis*, a w kolejnym posiewie *C. albicans*). Wdrożono antybiotykoterapię celowaną oraz dożylnie leczenie flukonazolem. Dolegliwości ustąpiły przy prawidłowej funkcji nerki przeszczepionej. Leczenie immunosupresyjne zredukowano do prednizonu w dawce dobowej 20 mg. Wdrożono stałą profilaktykę dapsonem w dawce 100 mg 2 razy w tyg. i chorą w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu.

DYSKUSJA

Prowadzona w wielu ośrodkach transplantacyjnych na świecie profilaktyka przeciwko *Pneumocystis jirovecii* zredukowała znacząco liczbę przypadków wczesnych zachorowań po przeszczepieniu narządów. Jednakże pojawia się problem zakażeń tzw. późnych, tj. po zaprzestaniu profilaktyki [4]. Pacjentka, której przypadek został omówiony, nie otrzymywała profilaktyki bezpośrednio po transplantacji z uwagi na wcześniejsze uczulenie na kotrimoksazol objawiające się obrzękiem Quinckiego. Szczęśliwie w pierwszym półroczu po przeszczepieniu nerki nie doszło do wystąpienia zakażenia *Pneumocystis jirovecii*. Jednak wielokrotne transplantacje nerki wiązały się z koniecznością stosowania indukcji oraz z wieloletnią kumulacją narażenia na objawy uboczne leków immunosupresyjnych. Ponadto kobieta 6 miesięcy przed wystąpieniem zakażenia była leczona metyloprednizolonem z powodu stwierdzanych w biopsji nerki przeszczepionej zmian granicznych, po czym podwyższono doustną dawkę prednizonu.

Leczenie epizodów ostrego odrzucania jest uznawane za jeden z czynników ryzyka wystąpienia zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* [5]. Do pozostałych czynników ryzyka zalicza się zakażenie wirusem cytomegalii (u chorej w PCR DNA CMV było ujemne), gruźlicę oraz wirusowe zapalenie wątroby typu C. Kolejnym problemem są metody diagnostyczne – w badaniach obrazowych takich jak zdjęcie rentgenowskie czy tomografia komputerowa klatki piersiowej widać często obraz „mlecznej szyby”, pozwalający jedynie na zakwalifikowanie tego typu zapaleń do śródmiąższowych z kilkoma potencjalnymi infekcyjnymi czynnikami sprawczymi. Pewne rozpoznanie można postawić po stwierdzeniu patogenu w płynie z płukania oskrzelowo-płucnego zabarwionych toluidyną albo po zbadaniu płynu metodą PCR. Ta ostatnia metoda jest łatwa i szybka do wykonania w warunkach OIT u zain tubowanego pacjenta. Na pozostałych oddziałach konieczne jest umówienie bronchoskopii, najlepiej z krótkotrwałym znieczuleniem pacjenta, szczególnie w przypadkach nasilającej się duszności. Może to powodować opóźnienie postawienia właściwego rozpoznania. Jednakże w przypadku wystąpienia zakażeń *Pneumocystis jirovecii* w danym ośrodku transplantacyjnym należy w kolejnych podejrzanych przypadkach szybko podejmować taką decyzję i wdrożyć ukierunkowane leczenie [4].

Przebycie zakażenia nie pozostawia trwałej odporności, a zastosowanie profilaktyki jest niedrogie i pozbawione ryzyka

powstania szczepów *Pneumocystis* opornych na stosowane leki [4]. W ośrodkach, w których odnotowano zapalenia płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, należy wdrożyć niezwłocznie profilaktykę uniwersalną (jeśli taka nie była stosowana) oraz izolować chorych zakażonych od innych pacjentów leczonych immunosupresyjnie. U chorych uczulonych na kotrimoksazol zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce można stosować takie leki jak dapson, dapson/pirymetaminę, pentamidynę wziewną, atowakwon. Opisywana pacjentka była leczona dapsonem. Przebiecie zakażenia *Pneumocystis jirovecii* powoduje konieczność stosowania profilaktyki bezterminowo [4], w prezentowanym przypadku tak długo, jak chora będzie pozostawać na leczeniu immunosupresyjnym. Pozostali pacjenci po przeszczepieniu nerki powinni otrzymywać profilaktykę przez 6–12 miesięcy. W przypadku przeszczepień innych narządów proponuje się 3 miesiące po przeszczepieniu wątroby, 12 miesięcy po przeszczepieniu serca oraz profilaktykę bezterminową po przeszczepieniu płuca [4]. Dłuższą profilaktykę należy rozważyć u pacjentów zakażonych wirusem cytomegalii,

leczonych z powodu ostrego odrzucania graftu i u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [6].

PIŚMIENNICTWO

1. Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L. Epidemiology and clinical significance of pneumocystis colonization. *J Infect Dis* 2008;197(1):10S-7S. doi: 10.1086/523814.
2. Gilroy SA, Bennett NJ. *Pneumocystis pneumonia*. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32(6):775S-82S. doi: 10.1055/s-0031-1295725.
3. Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 255.
4. Chapman JR, Marriott DJ, Chen SC, MacDonald PS. Post-transplant *Pneumocystis jirovecii* pneumonia – a re-emerged public health problem? *Kidney Int* 2013;84(2):240S-3S.
5. 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(2):84S-93S.
6. Phipps LM, Chen SC, Kable K, Halliday CL, Firacative C, Meyer W, et al. Nosocomial *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: lessons from a cluster in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011;92(12):1327S-34S. doi: 10.1097/TP.0b013e3182384b57.