

Pneumotsüstoos haigusjuhu näitel

Bruno Saar

arst-resident infektsioonhaiguste erialal

- 44a N
- Kiirabiga asotsiaalsetest tingimustest
- Nõrkus, naha kollasus, jalgade turse
- Abikaasa hinnangul kõne muutunud arusaamatuks
- Ravimeid ei tarvita, kaasuvaid haiguseid eitab
- Tarvitab sagedasti alkoholi

- Kehatemp. 36,7C
- Nahk, skleerad ikteerilised
- Kõne pidurdatud, sisult ebaadekvaatne
- BVHK, SpO2 97%
- RR 95/44 mmHg, SR 120x/min

- Hb 49 ↓↓ (117 .. 153 g/L)
- Plt 93 ↓ (145 .. 390 E9/L)
- Kaalium 2.5 ↓↓ (3,4 .. 4,8 mmol/L)
- Naatrium 119 ↓↓ (136 .. 145 mmol/L)
- CRP 86 ↑ (<5 mg/L)
- ALAT 45 ↑ (<35 U/L)
- ASAT 170 ↑ (<35 U/L)
- ALP 505 ↑ (35 .. 104 U/L)
- GGT 408 ↑ (<40 U/L)
- Bilirubiin 246.0 ↑ (<21 µmol/L)
- Ammoonium 102 ↑ (11 .. 51 µmol/L)
- INR 1.79 ↑ (0,80 .. 1,20)
- Laktaat 3.2 ↑ (<1.6 mmol/L)



Hüповoleemiline (ja septiline?) šokk seedetrakti verejooksust alkohoolse maksahaiguse foonil?

ERS ja VKP ülekanded

Infusioonravi

HD toetus noradrenaliiniga

Empiiriline AB-ravi amoksitsilliin-klavulaanhappega

Gastroskoopia

6. haiglaravi päev:

süveneb hapniksõltuvus, CRP 86 → 108 mg/L,
vahetame AB-ravi amox-clav → PIP-TZB



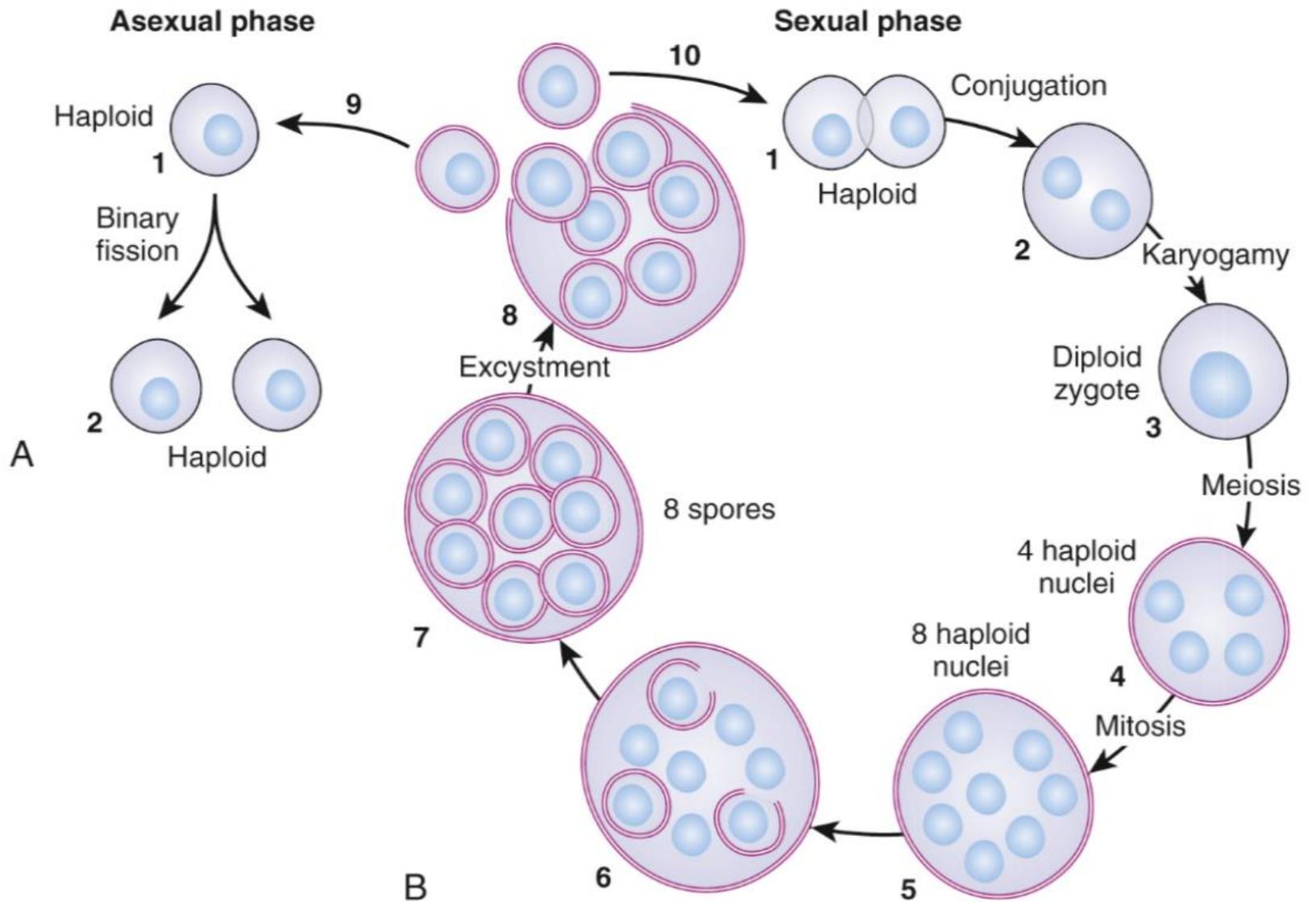
- HIV1,2 Ag+Ab (kinnitav) **Positiivne**
- Ninaneelukaapest Pneumocystis jirovecii DNA **Positiivne**
- Raviskeemi lisame TMP-SMX
- 7.ravipäeval anuuria, metaboolne atsidoos, hüperkapniline hingamispuudulikkus ja kooma
- DNR, DNI otsused
- Patsient suri 7.ravipäeval
- HIV RNA QN **5207423** koopiat/mL, CD4 **85** E6/L

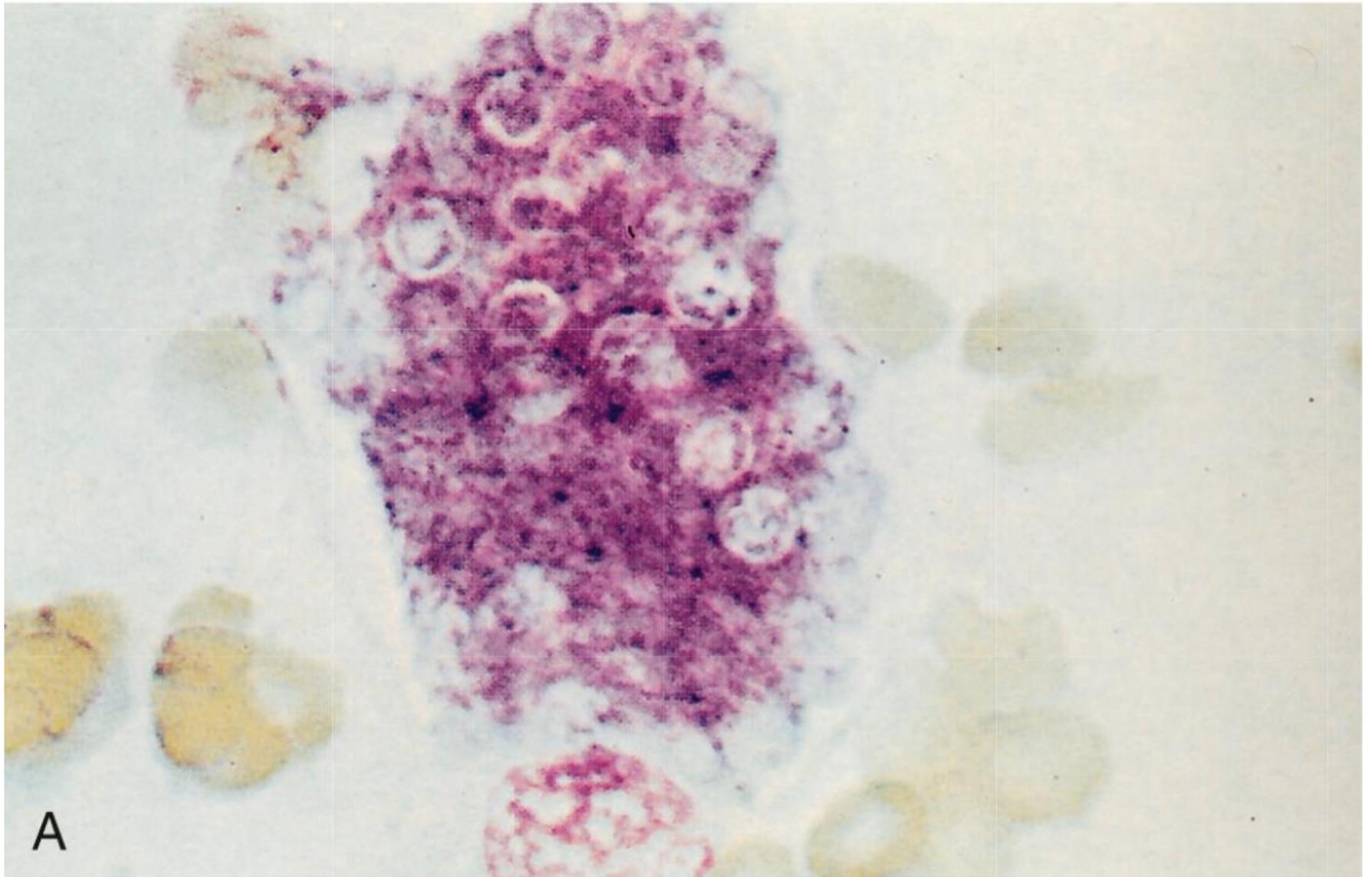
Pneumocystis spp.

Levinumad inimestel haigust põhjustavad seened

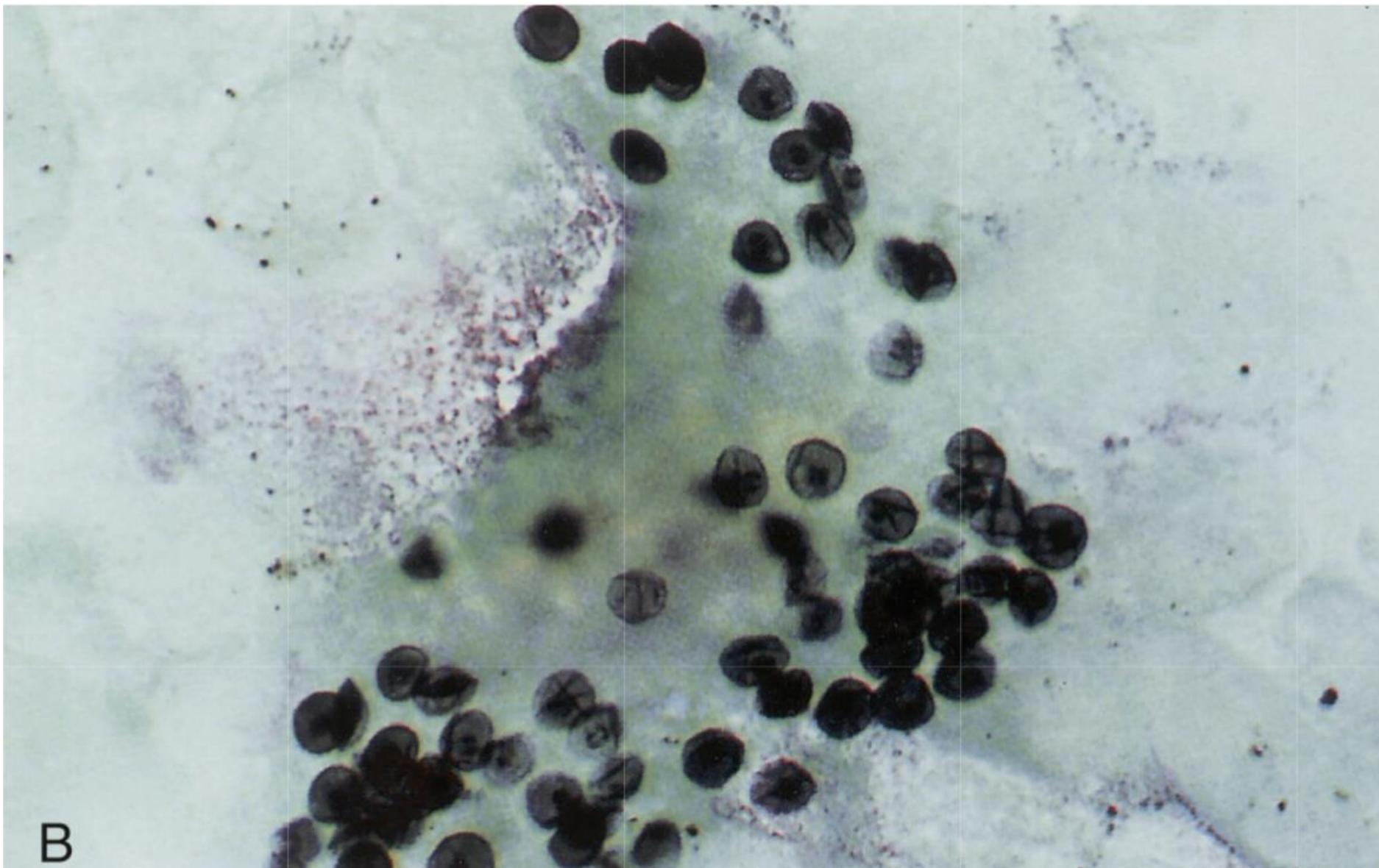
Hõimkond	Organism
Basidiomycota (kandseened)	Pärmseened (yeasts)
	<i>Cryptococcus neoformans</i>
	<i>Trichosporon beigeli</i>
	<i>Rhodotorula</i> spp.
	<i>Malassezia furfur</i>
Ascomycota (kottseened)	<i>Candida</i> spp.
	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
	Dimorfsed seened
	<i>Histoplasma capsulatum</i>
	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
	<i>Sporothrix schenkii</i>
	<i>Coccidioides immitis</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
	<i>Penicillium</i> spp.
	Hallitusseened (moulds)
	<i>Aspergillus</i> spp.
	<i>Epidermophyton</i> spp., <i>Trichophyton</i> sp., <i>Microsporum</i> spp.
	<i>Fusarium</i> spp.
<i>Pseudallescheria boydii</i>	
<i>Madurella</i> spp., <i>Acremonium</i> spp., <i>Exophilia</i> spp., etc	
Zygomycota (ikkeseen)	<i>Mucor</i> spp., <i>Rhizopus</i> spp.

- Avastati 1909 Brasiilias
- Kuulub seente hulka
- Plasmamembraanis puudub ergosterool
- *In vitro* väga raske kultiveerida
- Mitmeid erinevaid liike:
 - *P. jirovecii*
 - *P. carinii*
 - *P. wakefieldiae*
 - *P. murina*
 - *P. oryctolagi*





(A) Cluster of *Pneumocystis* trophic and cystic forms (Diff-Quik, $\times 1000$).



*(B) Cluster of Pneumocystis cysts
(Grocott-Gomori methenamine silver stain,
× 1250).*

Epidemioloogia

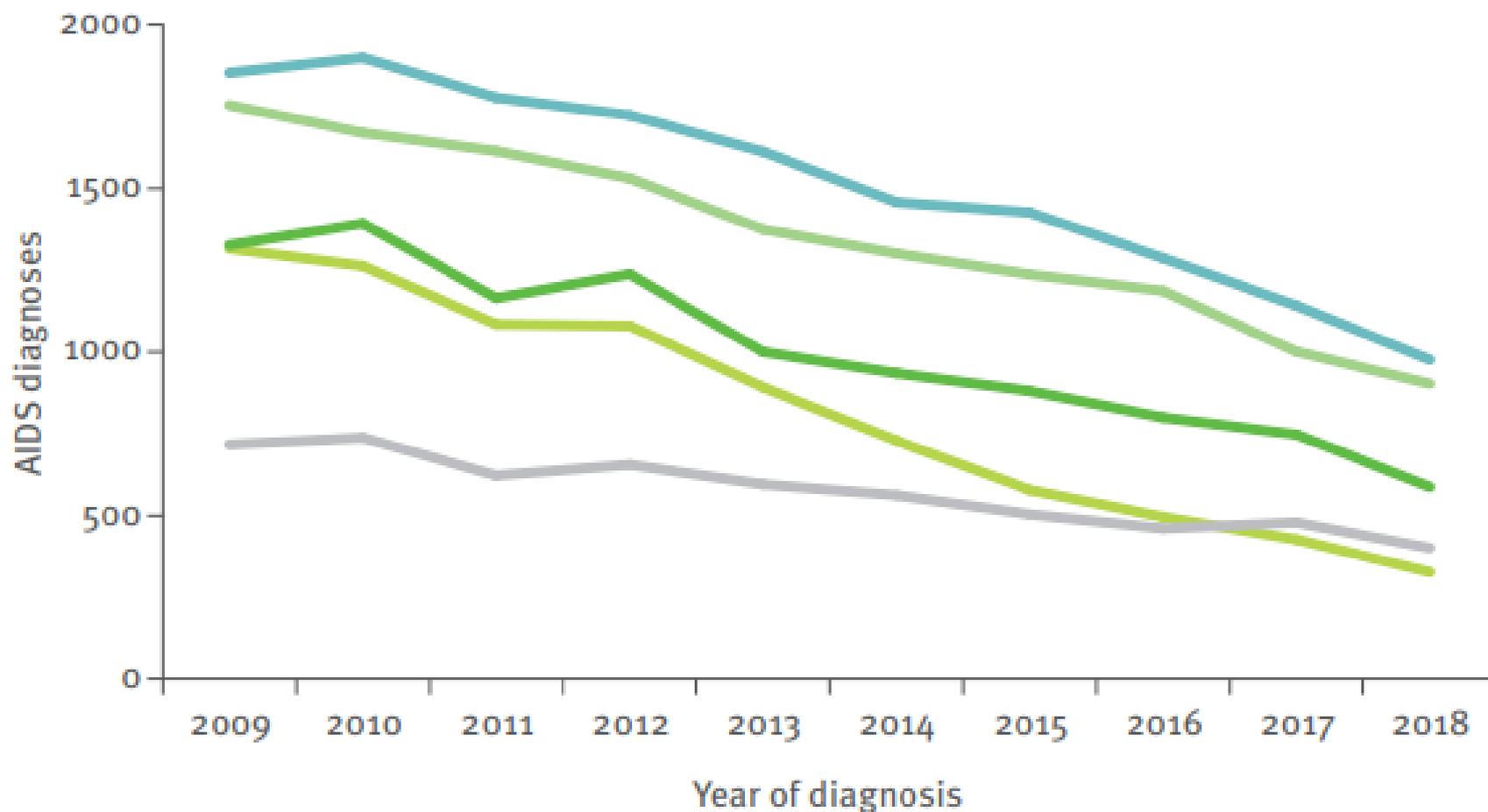
- Inimene nakatub tsüsti inhaleerimise tagajärjel
 - Sõltuvalt geograafilisest piirkonnast on kuni 80% lastest pneumotsüstiga kokku puutunud juba 2-3.eluaastaks
- Pneumotsüste leidub ka keskkonnas (õhk, veekogud)
- Koloniseerib hingamisteid
 - **~20% tervetel täiskasvanutel**
 - Riskifaktorid: HIV, pahaloomulised kasvajad, autoimmuunhaigused, organsiiriku olemasolu, immuunsupressiivne ravi, KOK, suitsetamine
 - Haigustekitajat levitavad ka kandjad

HIV-tõve indikaator-haigused AIDS indicator diseases

Haigus / Disease	2014	2015	2016	2017	2018
Söögitoru kandidiaas / Oesophageal candidiasis	3	3	3		1
Hingamiselundite kandidiaas / Candidiasis of bronchi, trachea, or lungs		1			
Kandidaseptitseemia / Candidiasis, septicaemia		1			
Herpes simplex-nakkus/ Herpes simplex infektsioon					
Kopsuväline krüptokokoos / Extrapulmonary cryptococcosis		1			2
Tuberkuloos ja teised mükobakteriaalsed nakkused / Tuberculosis and other Mycobacterial diseases	7		4		2
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumoonia / <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia	1	4	6	7	6

NB! Alahinnang, kuna haiguse
kodeerimiseks on erinevad võimalused

Figure 1.17: AIDS diagnoses, by transmission mode, EU/EEA, 2009–2018



Data from Sweden and Belgium excluded due to inconsistent reporting during the period

**Kõige sagedasemaks AIDSi defineerivaks haiguseks
Euroopa Liidus on endiselt PCP
(21% kõikidest AIDSi defineerivatest haigustest)**

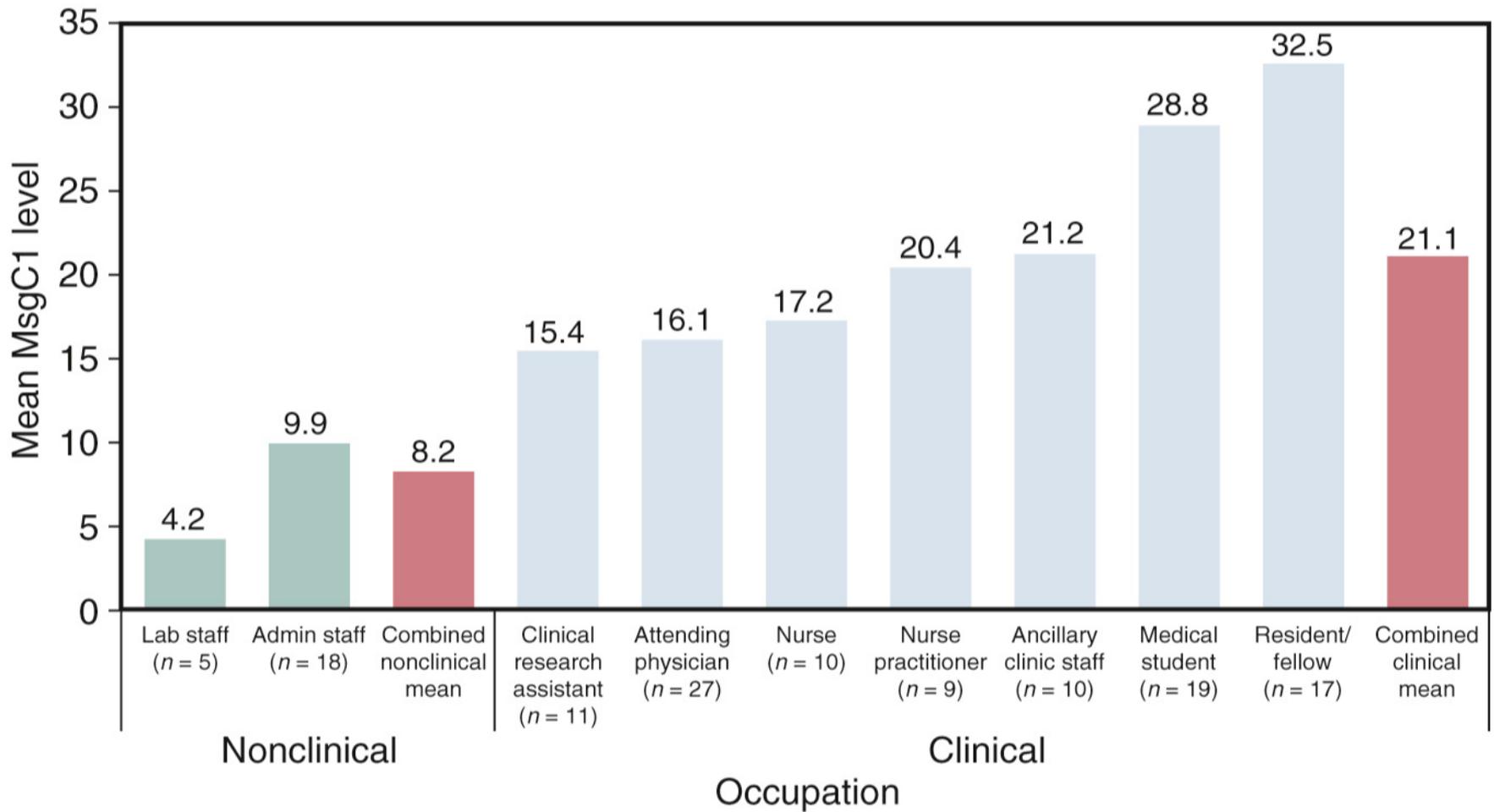


Figure 269.3: Serologic study of San Francisco General Hospital health care workers.

Major surface glycoprotein C1 (MsgC1) levels by occupation. Geometric mean MsgC1 antibody levels are shown for nonclinical and clinical staff, by job title.

*(From Tipirneni R, Daly KR, Jarlsberg LG, et al. Healthcare worker occupation and immune response to *Pneumocystis jirovecii*. Emerg Infect Dis. 2009;15:1590–1597.)*

PCP e pneumotsüstpneumoonia

(varasemalt tuntud kui *Pneumocystis carinii pneumonia*)

- **Vanem teooria** – latentse infektsiooni reaktivatsioon
 - Pneumotsüstiga nakatutakse noores eas, see moodustab ühe osa peremeesorganismi residentmikrobiotast, immuunsüsteemi nõrgenedes tekib PCP
- **Uuem teooria** – PCP kui nakkushaigus (*communicable disease*)
 - kolonisatsioon ei ole püsiv, pneumotsüstiga nakatutakse elu jooksul korduvalt, kuniks nõrgenenud immuunsüsteemi foonil lõpuks haigestutakse

PCP e pneumotsüstpneumoonia

- Elus *P.jirovecii* leidumine PCP-ga hospitaliseeritud patsientide palatite õhus:
 - 80% 1m kaugusel voodist
 - 33% 8m kaugusel voodist

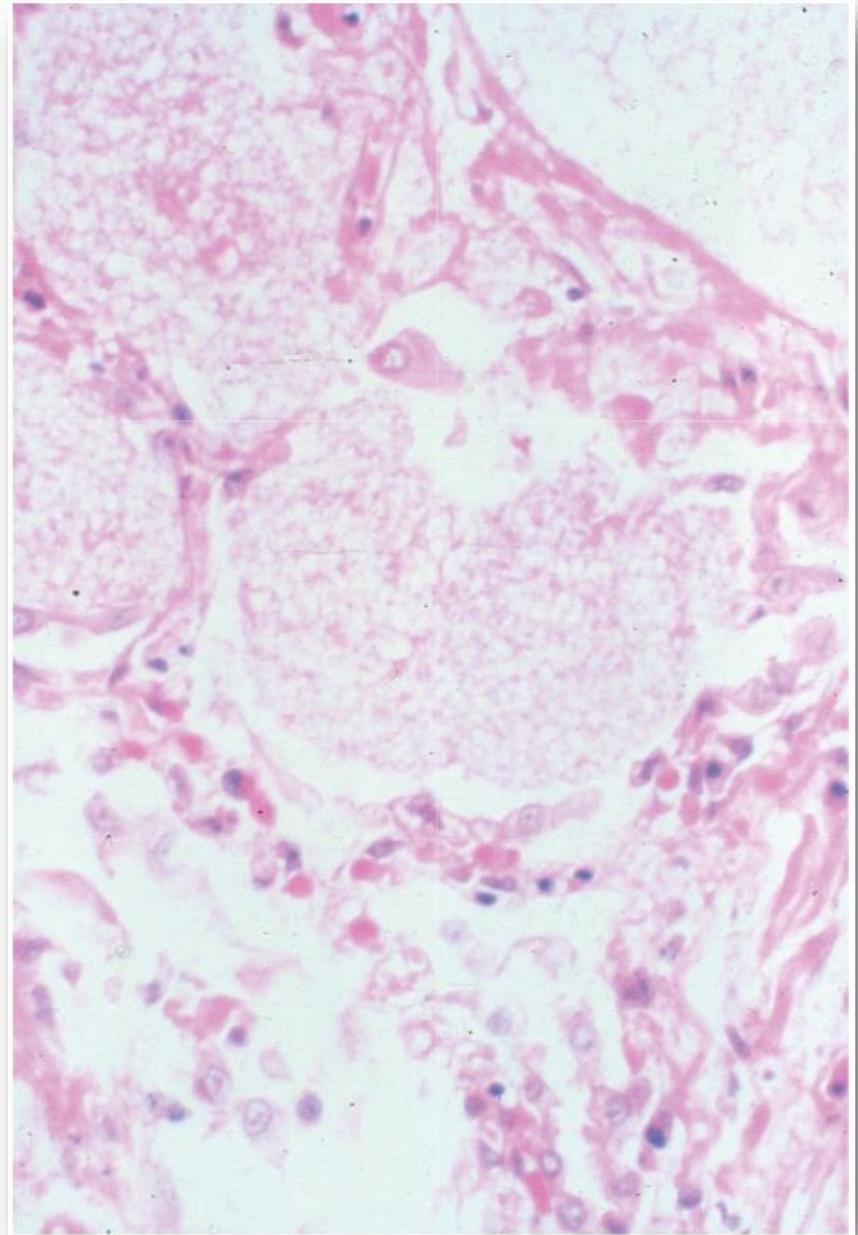
Infection/Condition	Type of Precaution	Duration of Precaution	Precautions/Comments
Pneumonia Multidrug-resistant bacterial (see Multidrug-Resistant Organisms)			
Pneumonia <i>Mycoplasma</i> (primary atypical Pneumonia)	Droplet + Standard	Duration of illness	
Pneumonia Pneumococcal pneumonia	Standard		Use Droplet Precautions if evidence of transmission within a patient care unit or facility. [196-198, 1087]
Pneumonia <i>Pneumocystis jiroveci</i> (<i>Pneumocystis carinii</i>)	Standard		Avoid placement in the same room with an immunocompromised patient.
Pneumonia <i>Staphylococcus aureus</i>	Standard		For MRSA, see MDROs.
Pneumonia	Droplet +	Until 24 hours	See Streptococcal Disease (group A <i>Streptococcus</i>) below

PCP riskifaktorid

- **PCP on oportunistlik infektsioon**
- Ohustatud on immuunpuudulikud patsiendid
 - HIV-positiivsed (CD4 <200 rakku/mm³)
 - Palavik ja suuõõne kandidiaas on eraldiseisvaks riskifaktoriks PCP tekkeks, sõltumata CD4 rakkude arvust
 - Bioloogilisel ravil olevad patsiendid
 - Enneaegsed imikud
 - Muud immuunpuudulikkussündroomid (SCID, hüper-IgM sündroom)
 - Pahaloomuliste kasvajatega, keemia-kiiritusravi saavad patsiendid
 - Siirikutega patsiendid
 - Kortikosteroidravil olevad patsiendid
 - Alatoitunud patsiendid

Patogenees

- Pneumotsüst kinnitub alveolaarepiteelile
- Paljuneb alveolaarruumis, pärsib alveolaarepiteelirakkude proliferatsiooni
- Indutseerib põletikurakkude liikumise interstiitsiumisse
 - Tekib eosinofiilne alveolaarne eksudaat, hüaliinmembraan, interstitsiaalne turse ja fibroos
- Difusioonivõime ja vitaalkapatsiteedi langus, hüpokseemia
- Alveolaarsed makrofaagid lüüsiivad endas edukalt pneumotsüste
 - Aga ainult CD4 rakkude juuresolekul



Pneumocystis pneumonia illustrating frothy eosinophilic honeycombed material filling the alveolar space (hemotoxylin and eosin stain, ×400).

PCP kliiniline pilt

- Düspnoe, palavik, köha (enamasti mitteproduktiivne)
- Hemoptüüs ei ole tüüpiline
- HIV-positiivsetel algab haigus indolentselt, sümptomaatika süveneb järk-järgult 3-8 nädala jooksul
 - Võimalik on ka kiire, äge haigestumine paari päeva jooksul
- HIV-positiivsete seas on sageli PCP diagnoosi hetkel silmaga näha mitmed immuunsupressioonile viitavad tunnused
 - *Molluscum contagiosum*, limaskesta kandidiaas, Kaposi sarkoom, suuõõne leukoplaakia

Ekstrapulmonaalne pneumotsüstoos

- Harv haiguse vorm kaugelearenenud ja kaua ARV-ravita olnud HIV-positiivsetel patsientidel
- Võib haarata mistahes kudesid
 - Lümfisõlmed, põrn, maks, luuüdi, silmad, kilpnääre jm
 - Kliiniliselt nt kilpnäärme mass, pantsütopeenid luuüdi nekroosist, reetina *cotton-wool spots*, kolded põrnas
- Diagnoos histoloogiline
 - Kolletes mikroskoopiliselt näha nekroos ja haigustekitaja ise
 - Dgn sageli *post mortem*

Diagnostika

- Fooniks immuunpuudulikkus
- Radioloogiline leid (RÖ-thorax, **CT**)
- Hüpokseemia
 - Kõige sagedasem laboratoorne leid PCP-haigetel
 - Kui ei ilmne rahuolekus, siis kindlasti vähesel koormusel
 - Kui patsient koormusel ei desatureeru ning RÖ-thorax on normis või piiripealne = sisuliselt PCP välistatud
 - PaO₂:
 - >70 mmHg toaõhul = kerge PCP
 - <70 mmHg = raske PCP
 - PAO₂-PaO₂ gradient:
 - <35 mmHg = kerge PCP
 - 35–45 mmHg = keskmise raskusega PCP
 - >45 mmHg = raske PCP
- LDH tõus
- Diagnoosi hetkel auskultatoorne leid sageli iseärasusteta



12/12/2012

R
1
9
0

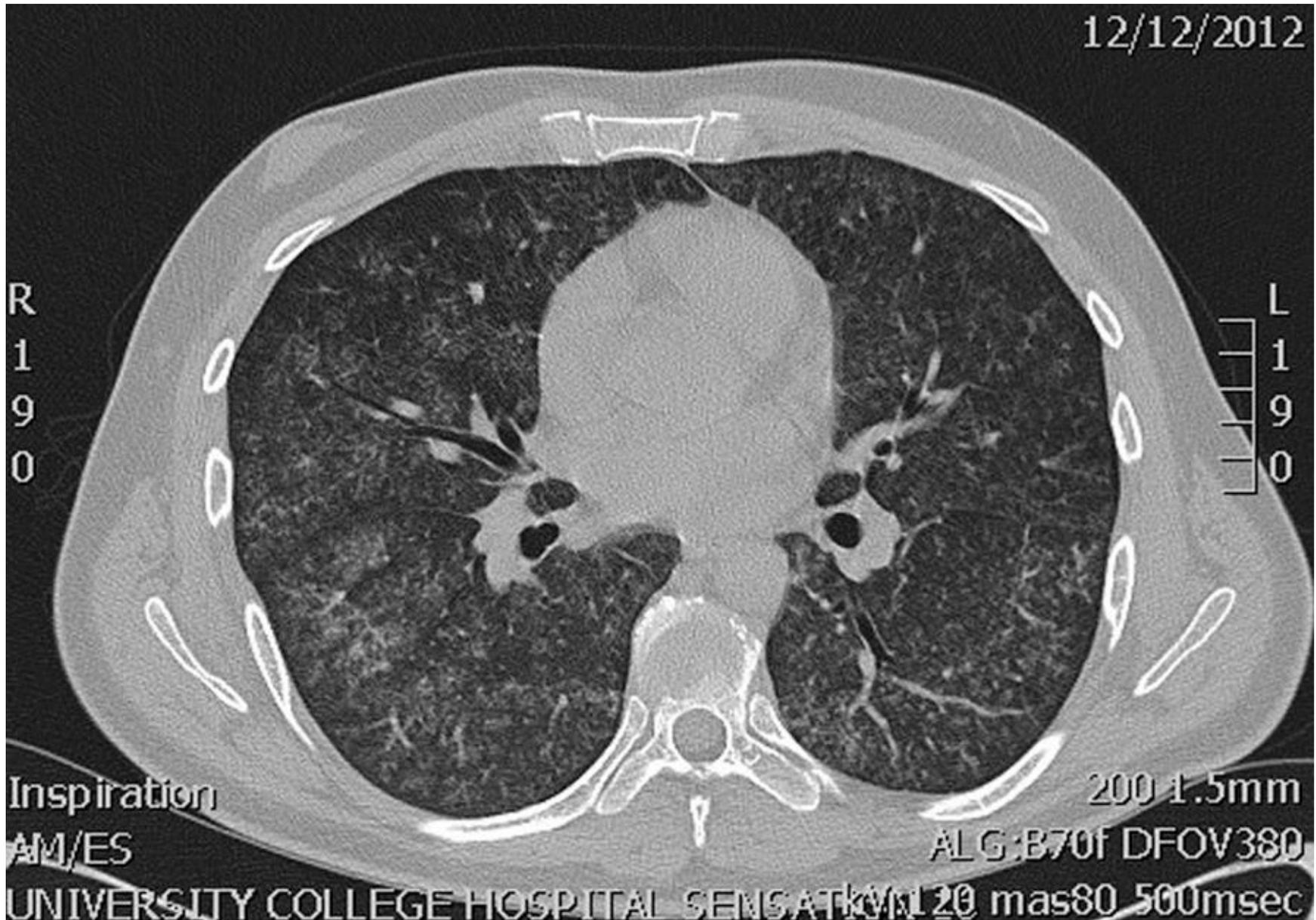
L
1
9
0

Inspiration
AM/ES

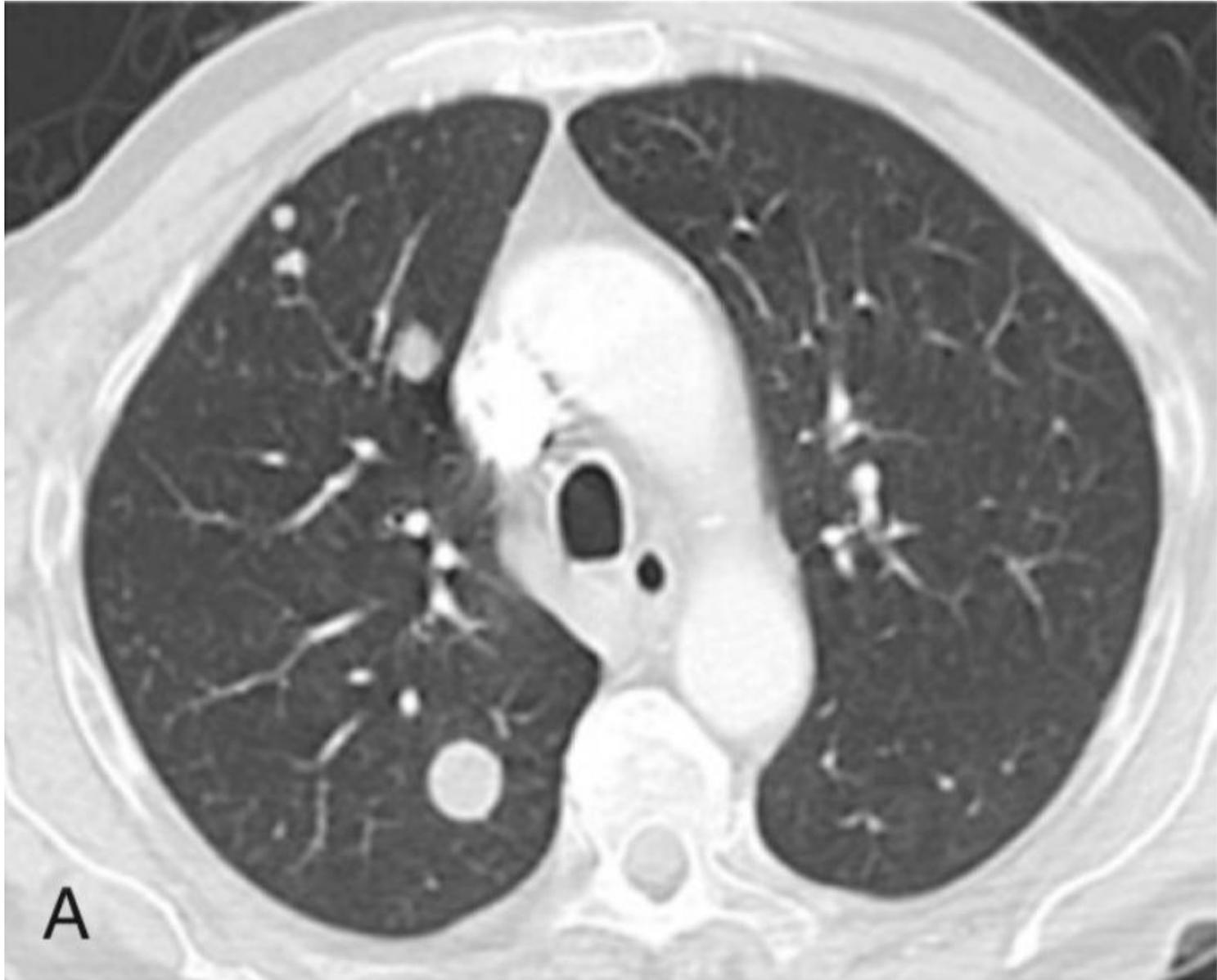
200 1.5mm

ALG:B70f DFOV380

UNIVERSITY COLLEGE HOSPITAL SENSATION 120 mas80 500msec



Harvaesinev granulomatoosne pneumotsüstoos



Diagnostika

- β -D-glükaan (BDG)
 - Mitmete patogeensete seente rakuseina osa
 - Uuritav materjal: seerum
 - Kõrge negatiivne ennustusjõud (NPV)
 - **Ei ole spetsiifiline pneumotsüstile**
 - Kas tegu on Aspergilluse, pneumotsüsti või Candida infektsiooniga?
 - Valepositiivsuse oht
 - Hemodialüüs tselluloosmembraaniga, immunoglobuliinide ja albumiini ülekanne, amoksitsilliin-klavulaanhape, piperatsilliin-tasobaktaam, baktereemia, raske mukosiit jm

Diagnostika

- Hingamisteede sekreetide uuring (mikroskoopia, **PCR**)
 - Indutseeritud röga
 - Ninaneelukaabe
 - **BAL** (kvalitatiivne või kvantitatiivne PCR)
- Mikroskoopia
 - Tundlikkus väiksem kui PCR-il
 - Kindlate värvingute kasutamine (*GMS, toluidine blue O, cresyl violet, Wright-Giemsa, Diff-Quik, Papanicolaou*)
 - Immunofluorestsentsmikroskoopia
- PCR
 - Kõrge tundlikkus
 - Positiivne tulemus vajab alati kliinilist korrelatsiooni
 - Sümptomitega patsient, test positiivne?
 - Asümptoomne patsient, test positiivne?

PCP ravi

- Kerge PCP ravitav ambulatoorselt, mõõdukas-raske PCP vajab IV ravi
- **Ravi esimestel päevadel sageli kliiniline dekompensatsioon**
 - Eelkõige HIV-positiivsete patsientide seas
 - Organismi põletikuline reaktsioon lagunevatele pneumotsüstidele või lagunevate pneumotsüstide mõju surfaktandile
 - Vaja välistada ka muud võimalikud dekompensatsiooni põhjused (IRIS? Hüpervoleemia? Bakteriaalne pneumoonia? Spontaanne pneumotooraks? KATE?)

PCP ravi

- **TMP-SMX**

- **Kõrvaltoimed HIV-neg:** GI-sümptomid, lööve

- **Kõrvaltoimed HIV-pos (kuni 80%):**

- Enamasti alates 2. ravinädalast

- Kuni pooled patsientidest vajavad ravi vahetust

- Lööve (epidermolüüs, SJS), palavik, tsütopeeniad, iiveldus, oksendamine, hepatiit, pankreatiit, nefriit, hüperkaleemia, metaboolne atsidoos, KNS kõrvaltoimed

- Klindamütsiin + primakviin

- TMP + dapsoon

- Atovakvoon, pentamidiin

- **Ravi kestus:**

- **HIV-pos: 21p** (EACS 2019, IDSA 2018),

- **HIV-neg: 14-21p** sõltuvalt juhisest

PCP ravi

- **Prednisoloon PCP ravis**

- **HIV-positiivsed patsiendid:** kui $\text{PaO}_2 \leq 70$ mmHg, alusta esimese 72h jooksul pärast AB-ravi algust (EACS 2019)
- **HIV-negatiivsed patsiendid:**
 - **Juba hormoonravigil:** jätkka või tõsta annust
 - **Eelnevalt hormoonravita:** ?

- **Kliiniline paranemine algab enamasti alles 4...8p pärast ravi alustamist**

- ravi vahetusega soovitatakse oodata pisut kauem kui tavapäraselt

PCP prognoos

- **Suremus HIV PCP: 10-12%**
- **Suremus non-HIV PCP: 30-50%**
 - haigust ei osata kahtlustada; diagnostika ja ravi hilineb, rasked kaasuvad haigused
- PCP kehvad prognostilised markerid HIV-positiivsete patsientide seas:
 - Vanus
 - HIV-staatuse teadmatus
 - PCP korduv infektsioon
 - Oluline oksügenisatsioonihäire
 - Markantne radioloogiline leid
 - Markantne leukotsütoos
 - Aneemia
 - Hüpoalbumineemia
 - LDH tõus ja püsimine hoolimata ravist

PCP ennetus

- **Kemoprofülakтика**

- **Primaarne või sekundaarne:**

- CD4 rakkude arv <200 raku/mm³ või CD4 $<14\%$
 - Kauakestvad konstitutsionaalsed sümptomid (nt palavik kauem kui 2 nädalat)
 - Suuõõne kandidiaas (sõltumata CD4 rakkude arvust)
 - AIDS
 - Pahaloomulised kasvaja
 - Organsiirdamine

- **Valikravimiks TMP-SMX**

- HIV-pos patsientidel tuleb arvestada ka toksoplasmoosi seroloogiat (EACS 2019)

TABLE 269.4 Prevention of *Pneumocystis* Pneumonia

Modified from Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. *Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.*

http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_Oi.pdf . Accessed May 19, 2017.

DRUG	DOSE	COMMENTS
Preferred		
TMP-SMX ^a	1 DS tab PO qd (AI) ^b 1 SS tab PO qd (AI)	Both regimens are effective; SS tab may have fewer side effects
Alternative		
TMP-SMX	1 DS tab PO tiw (BI)	Similar to other TMP-SMX regimens
Dapsone	100 mg PO qd (BI) or 50 mg PO bid	Methemoglobinemia may occur
Dapsone <i>plus</i>	50 mg PO qd <i>plus</i>	Methemoglobinemia may occur
Pyrimethamine <i>plus</i>	50 mg PO qwk (BI) <i>plus</i>	May also prevent toxoplasmosis
Leucovorin	25 mg PO qwk	
Pentamidine	300 mg qmo aerosolized via Respigard II nebulizer (BI)	
Atovaquone	750 mg suspension PO bid or 1500 mg qd (BI)	
Atovaquone <i>plus</i>	750 mg suspension PO bid or 1500 mg qd <i>plus</i>	
Pyrimethamine <i>plus</i>	25 mg PO qd (BII) <i>plus</i>	
Leucovorin	10 mg PO qd	
<p><i>bid</i>, Twice per day; <i>DS</i>, double strength; <i>qd</i>, every day; <i>qmo</i>, every month; <i>qwk</i>, every week; <i>PO</i>, orally; <i>SS</i>, single strength; <i>tiw</i>, three times per week; <i>TMP-SMX</i>, trimethoprim-sulfamethoxazole.</p>		

- Aitäh!