

# **Oportunní infekce**

# **Pneumocystová pneumonie**

Svatava Snopková

4/2020

# Imunokompromitovaný pacient

## Od konce min. století

- Paralelně se zaváděním řady moderních terapeutických a farmakologických intervencí (které dnes úspěšně řeší celou řadu onemocnění a stavů, do nedávna jednoznačně neslučitelných se životem)
  - Narůstá počet **imunokompromitovaných pacientů**, jejichž imunitní systém není schopen náležitě reagovat na nejrůznější infekční či neinfekční stimuly
    - celosvětově dochází **k poklesu imunologické zdatnosti lidské populace**

# Příčiny imunodeficitu

## 1. Tzv. primární imunodeficitidy

- Vrozená (vzácná) onemocnění

## 2. Tzv. sekundární imunodeficity

- Získané imunodeficientní stavy
- Dramatický nárůst incidence i prevalence
- Heterogenní kategorie pacientů
  - Transplantace solidních orgánů a kostní dřeně
  - Malignity (hematologické i nehematologické)
  - Revmatologická a autoimunitní onemocnění
  - Metabol. onemocnění (DM, uremie...)
  - Léčba imunosupresivy a chemoterapeutiky, kortikosteroidy
  - Biologická léčba
  - Funkční či anatomická splenektomie
  - Různé agresivní diagnostické i terapeutické zákroky
  - Zvyšující se věk...

# Imunokompromitovaný pacient

Vysoce vulnerabilní k

## 1. **Obligátním patogenům**

- S vysokým patogenním potenciálem a virulencí
- Streptokoky, stafylokoky, hemofily...

## 2. **Nozokomiálním patogenům**

- Pseudomonády, citrobacter, clostridium...

## 3. **Reaktivaci vlastních endogenních infekcí**

- Herpesviry - VZV, CMV...; HBV; TBC; toxoplasma gondii...

## 4. **Tzv. oportunním patogenům** (méně obvyklým, příležitostným) - jejichž klinickými projevy – **oportunní infekce**

# Oportunní patogeny

- **Malá (žádná) virulence a minimální patogenní potenciál**
- Některé součást lidského mikrobiomu
- U imunokompetentních zdravých jedinců nezpůsobují žádná závažná onemocnění
- Stávají se patogenními v podmínkách, které navodí insuficience imunitního systému
- **> 100 mikroorganismů** – považováno za oportunní patogeny
  - Bakterie - listerie, nokardie, atypické mykobakterie...
  - Viry – polyomaviry...
  - Plísně - candida, aspergillus, kryptokoccus, pneumocysta...
  - Parazité – leishmanie, kryptosporidie...

,

# Oportunní infekce

- Poprvé do centra pozornosti na přelomu 80. a 90. let min. století v souvislosti s šířící se pandemií HIV/AIDS
  - prakticky všichni pacienti před zavedením ART, u kterých došlo k poklesu imunity – syndromu AIDS – umírali na různé OI
- Od konce min. století významně narůstá počet imunokompromitovaných pacientů z jiných (zmíněných) příčin

## Klinická závažnost OI

- Závisí na hloubce a délce trvání imunodeficitu
- Kolísá od mírných forem až po smrtelně probíhající
  - generalizovaná systémová onemocnění
  - bez léčby fatální průběh
  - s léčbou - vysoká mortalita, časté relapsy

Cooper JD, Kethireddy S, Kumar A. Infections in the immunosuppressed and immunocompromised patient. *ICU*. 2015;15(3). Ivanova L, Tsaneva D, Stoykova Z, Kostadinova T. Viral diseases in transplant and immunocompromised patients, In: *Immunopathology and Immunomodulation*. 2015; INTECH, Croatia. 101-126; Hughes Okafor U. Pattern of clinical presentations in immunocompromised patient. *INTECH*. <http://dx.doi.org/10.5772/51519>.

Dropulic, L. K., Lederman, H. M. (2016). Overview of infections in the immunocompromised host. *Microbiology spectrum*, 4(4), [DMIH2-00262016].

<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0026-2016>; Helfgott DC. Infections complicate biologic use in autoimmune inflammatory disorders.

# Oportunní infekce

**Klinická symptomatologie** – nespecifická s atypickými projevy

- Postižení – kterýkoli orgán
- Mimořádně citlivé k oportunním agens - dýchací cesty

## Úspěšnost léčby

- Závisí na **co nejrychlejším stanovení správné diagnózy**
- Zahájení agresivní léčby se specifickou farmakoterapií
- Staršími metodami řada OI obtížně diagnostikovatelná
- Nové dg. metody – zaváděny krátce, často nejsou standardizované, na mnoha pracovištích nedostupné

Observační a retrospektivní studie posledních let ukazují,

že **nediagnostikované a/nebo neadekvátně léčené OI**

- **příčina fatálního průběhu u významného počtu pacientů zejména v intenzivní péči**

# Opportunní patogeny - bakterie

- **Koaguláza-negativní stafylokoky (G+)**
- *Listeria monocytogenes* (G+)
- *Nocardia asteroides* (G+)
- *Legionella* spp. (G-)
- *Mycobacterium* spp.
- A další...



# Oportunní patogeny - viry

## Herpetické viry:

1. **HSV-1**
2. **HSV-2**
3. **VZV** – varicela, herpes zoster
4. **EBV** – IM, Burkittův lymfom, lymfom z B-buněk, vlasatá leukoplakie, LIP, karcinom nasofaryngu, lymfoproliferativní syndrom...
5. **CMV**
6. **HHV-6** – exantema subitum (roseola inf.)
7. **HHV-7**
8. **HHV-8** – Kaposiho sarkom

A další...

# Oportunní patogeny - plísně

- ***Candida spp.***
  - *C. albicans* > *C. non-albicans*
- *Aspergillus spp.*
- *Cryptococcus neoformans*
- ***Pneumocystis carini jiroveci***
- A další...

# Oportunní patogeny – parazité

- V našich podmínkách výjimečně, v rozvojových zemích často
  - ***Toxoplasma gondii***
  - *Cryptosporidium parvum*
  - *Leishmania spp.*
  - A další...

# PNEUMOCYSTOVÁ PNEUMONIE (PCP)

# Pneumocystová pneumonie (PCP)

- Nejčastější těžkou (tzv. „velkou“) oportunní infekcí
  - Tzn. infekcí, která vyžaduje hospitalizaci
  - Typicky u pacientů **s jakýmkoli základním onemocněním, které vede k oslabení imunitních funkcí**
- Incidence narůstá
  - Každoročně v ekonomicky vyspělých zemích zaznamenáno
    - > 500 000 případů (skutečný počet vs. podstatně vyšší)
  - Zejména u kriticky nemocných
    - Povědomí o nemoci relat. nízké
    - Vyžaduje specifickou diagnostiku - detekci a spec. léčbu
    - Nediagnostikovaná PCP - příčina významného % mortality u imunokompromitovaných

# Epidemiologie PCP

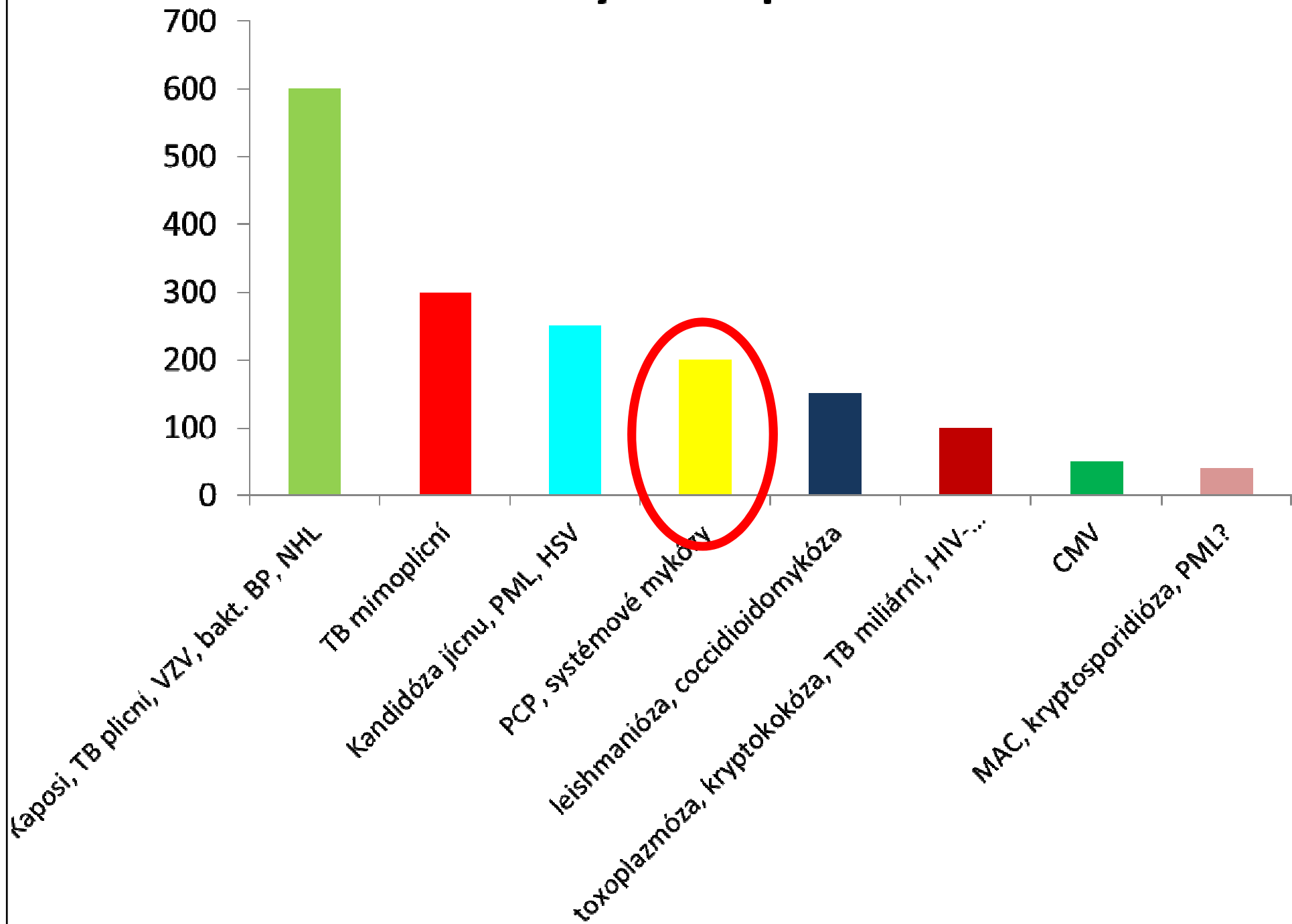
60. – 80. léta min. století

- PCP – raritní onemocnění

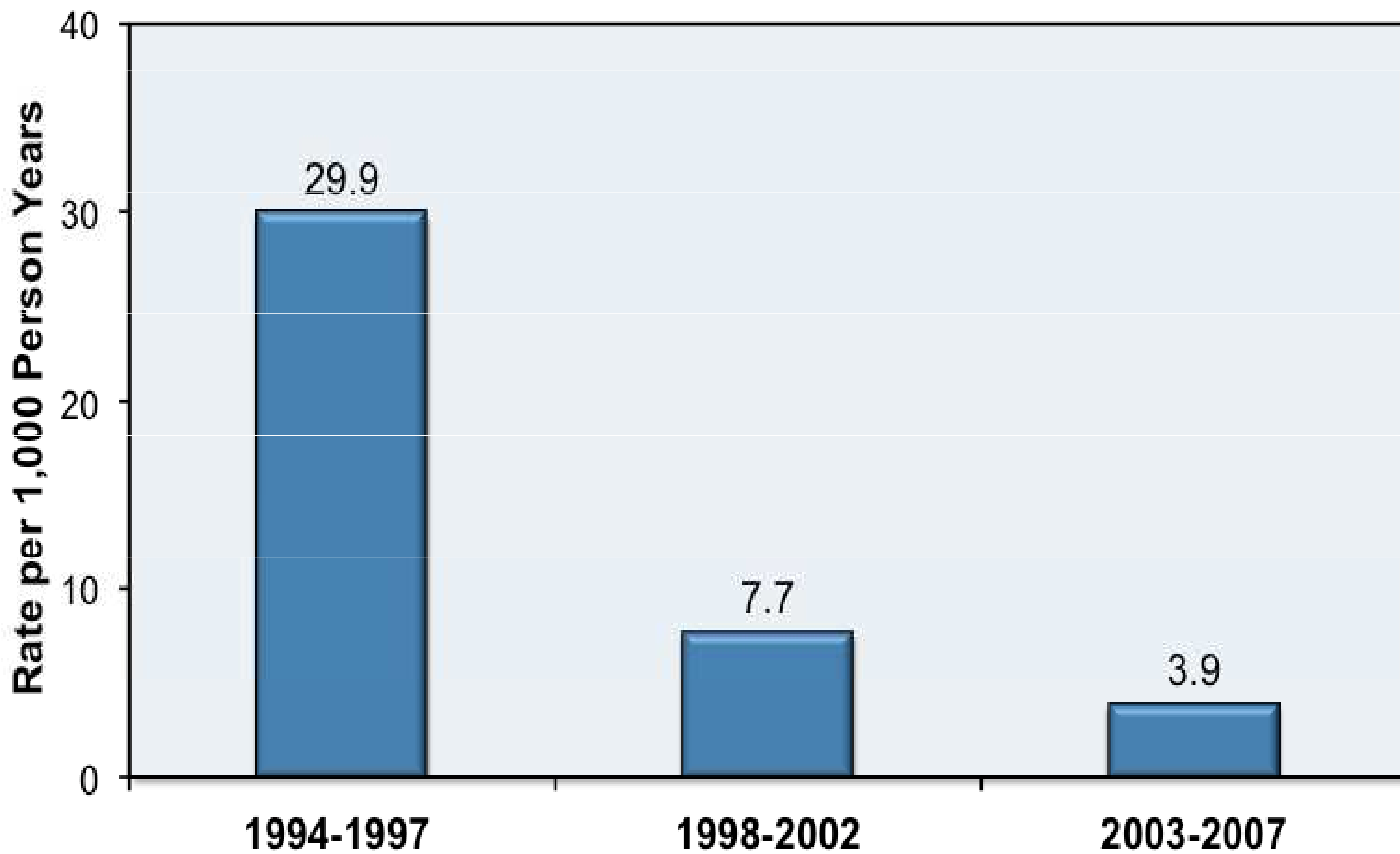
Od 80. let = nárůst počtu případů PCP

- **PCP = 1. onemocnění, které vedlo v r. 1981 k rozpoznání nového syndromu AIDS**
  - > 50 % pacientů s AIDS před zavedením ART a profylaxe umíralo na PCP
- **PCP – u narůstajícího počtu chronicky imunokompromitovaných osob z jiných příčin**
  - Zejména v ekonomicky vyspělých zemích

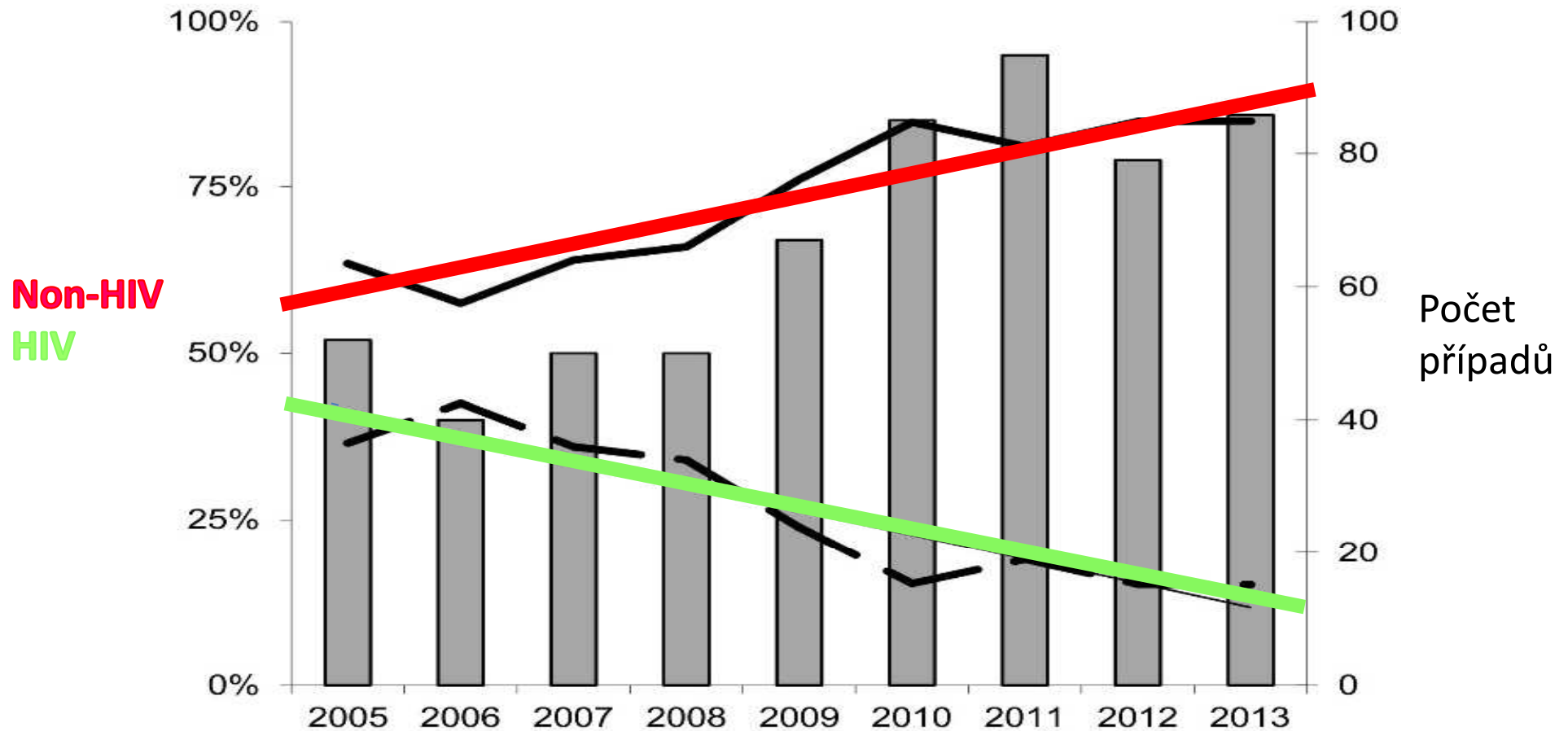
# Počet CD4+ lymf a oportunní infekce



# Trend vývoje PCP v USA po zavedení ART



# Incidence PCP u HIV+ vs. non-HIV



Bienniu AL, Traore K, Plekhanova I, Bouchrik M, Bossard C, Picot S. Pneumocystis pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. International Journal of Infectious Diseases 2016;46:11-17. Choti JS, Lee SH, Leem AY, Song JH, Kim SY, Chung KS, et al. (2018) *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) PCR-negative conversion predicts prognosis of HIV-negative patients with PCP and acute respiratory failure. PLoS ONE 13(10): e0206231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206231>; Liu CJ, Lee TF, Ruan SY, Yu CJ, Chien JY, Hsueh PR. Clinical characteristics, treatment outcomes, and prognostic factors of *Pneumocystis* pneumonia in non-HIV-infected patients. Infect Drug resist 2019;12:1457-1467;



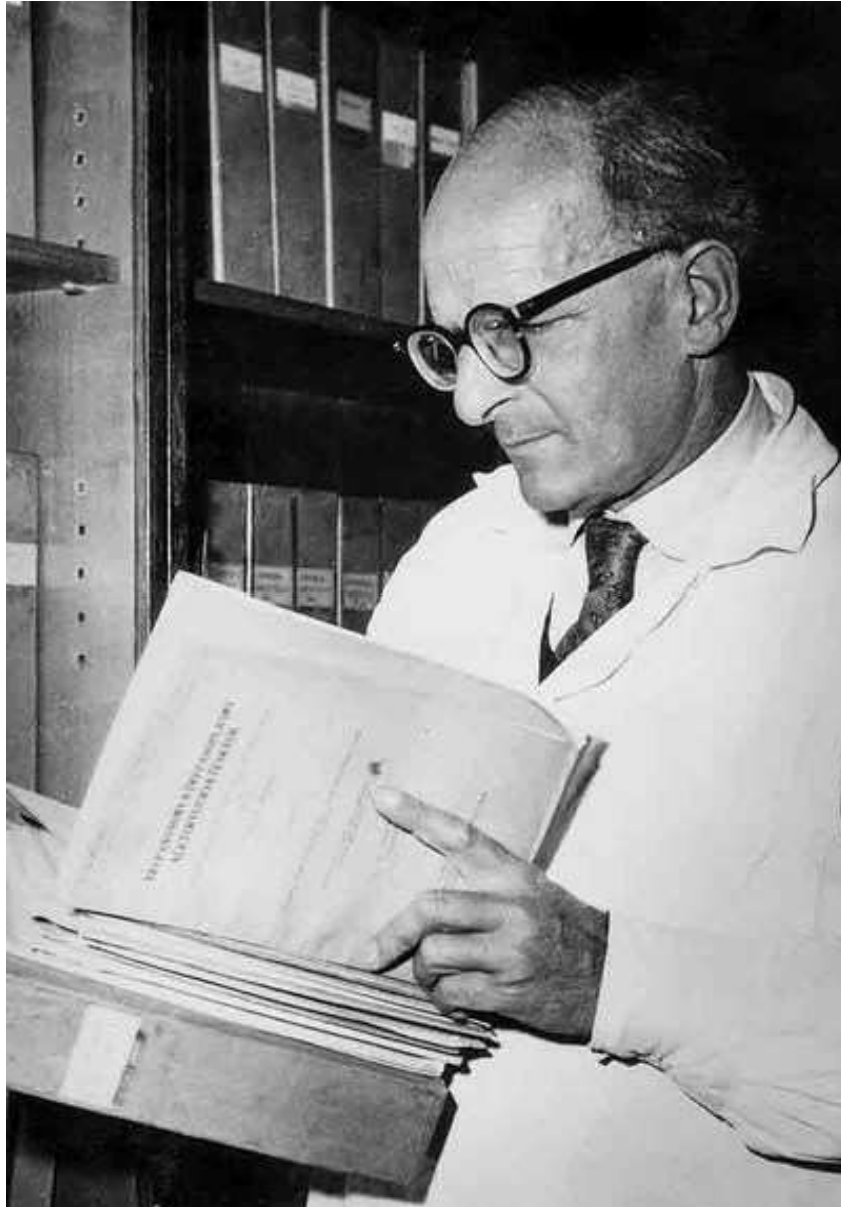
# Hlavní rizikové faktory

Rizikový faktor	Franc.	Mayo	
Hematologické malignity	40 %	30 %	Lymfon, leukemie, myelom, Hodgkinův lymfom, myelodysplazie
Solidní nádory	27 %	13 %	
Autoimunitní nemoci	11 %	22 %	Revmatoidní polyartritida, dermatomyositida, lupus, anemie, proctokolitida IBD, Wegenerova granulomatóza, sarkoidóza, jiné...
Transplantace	8 %	25 %	Ledviny, srdce a plíce, játra
Kortikoidy a/nebo chemoterapie	82 %		<ul style="list-style-type: none"> <li>Methotrexat, tacrolimus, mycophenolat, jiné</li> <li>V jiné studii <b>91 % pacientů s PCP užívalo v posledním měsíci kortikoidy</b></li> </ul>
Ostatní rizikové faktory	10 %		Plícní fibróza, cirhóza, různé, žádný rizikový faktor

Francouzská retrospektivní studie (461 pacientů non-HIV)

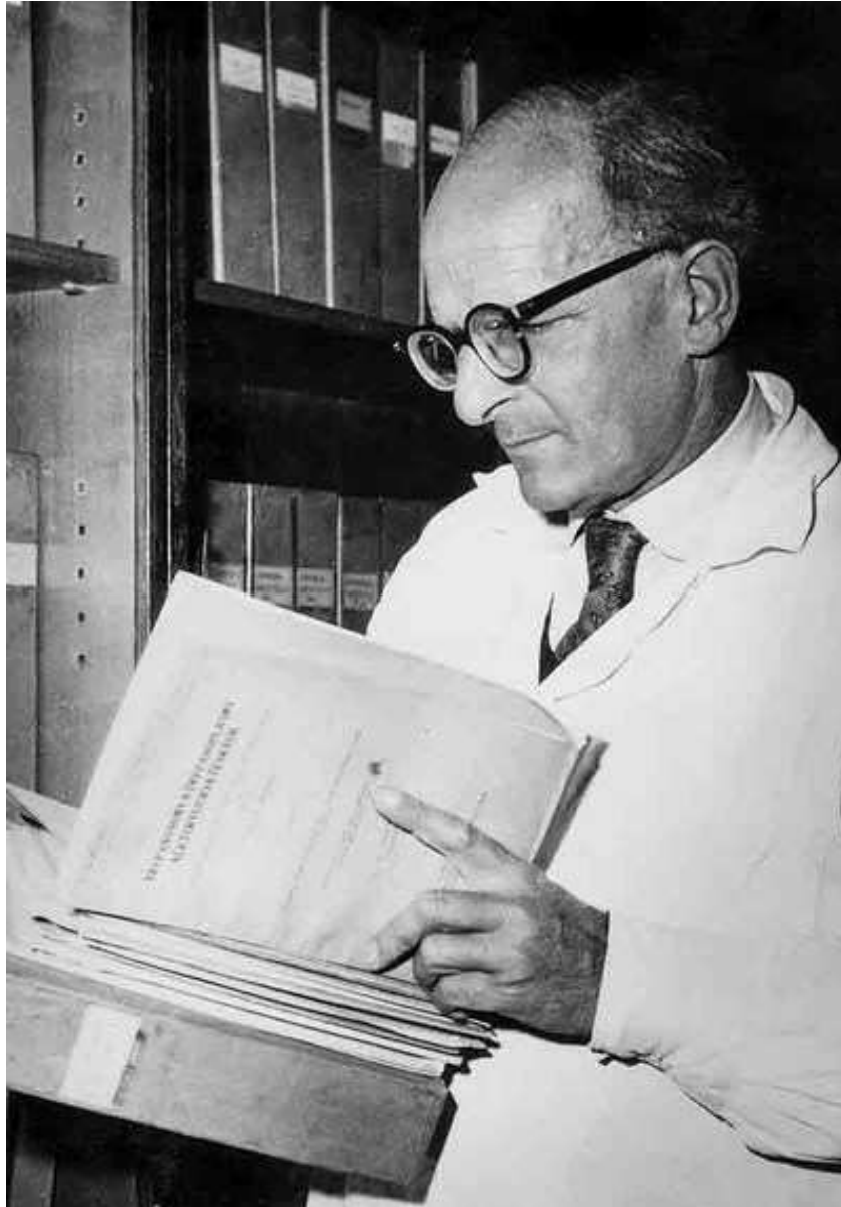
- **Nárůst PCP u non-HIV během 9 let** (podobné závěry i v jiných stud.)
  - HIV : non-HIV 1:1,7.....1:5,6 případů PCP

# Etiol. agens PCP - *Pneumocystis carinii*



- **R. 1909 – Antonio Carinii**
  - cystická st. pneumocyst u krys, zařazení k prvokům
- **R. 1952 Prof. RNDr. Otto Jírovec, DrSc.**
  - český parazitolog
  - poprvé identifikoval *Pn. carinii* u člověka v sekčních materiálech z plic nedonošených kojenců, zemřelých na intersticiální pneumonii
- **r. 1988 reklasifikace**
  - molekulárně-biologická analýza genomu - zařazení k mykotickým agens
- **R. 1999 – přejmenování lidské *Pn. carinii***  
***Pneumocystis jirovecii***
  - > 60 sérotypů s různým patogenním potenciálem
  - Primárně plicní patogen
  - Horizontální šíření mezi jedinci (vzdušnou cestou)
  - Životní cyklus není plně objasněn

# Klinické formy infekce



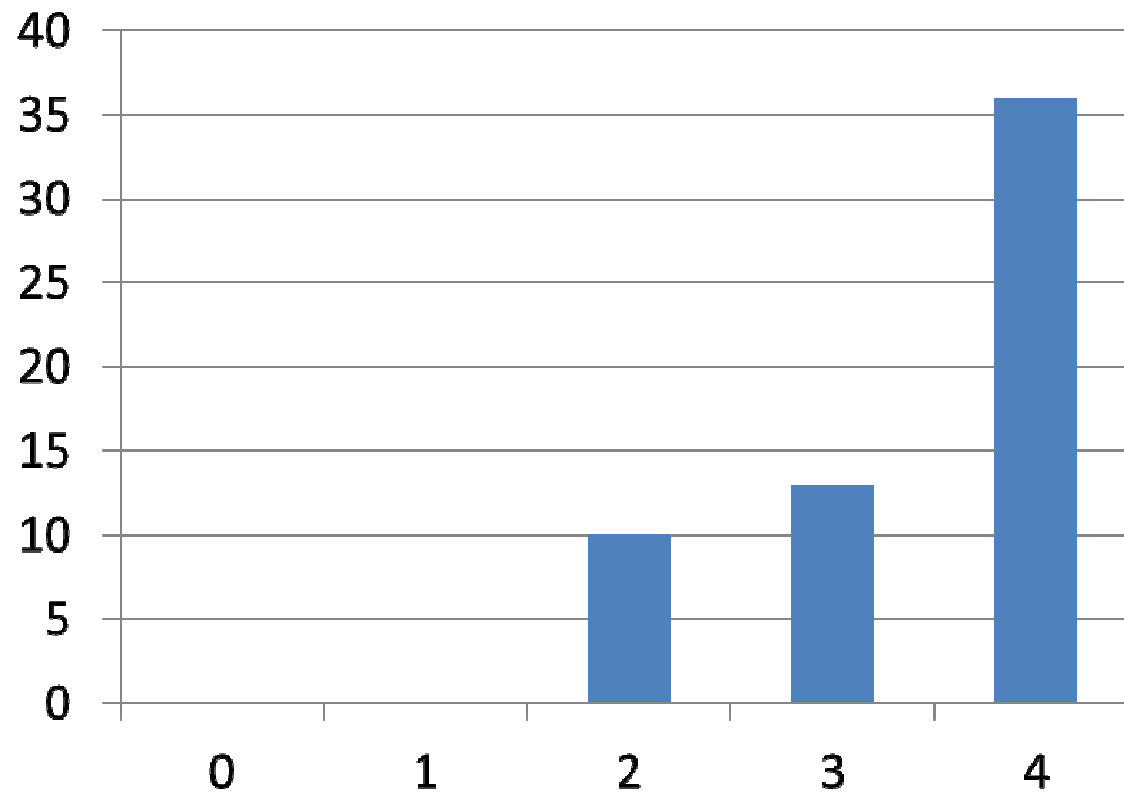
## 1. Primární infekce - vs. v časném dětství

- Asymptomaticky - mírné self-limited onemocnění
- 2/3 zdravých dětí 2-4 let – protilátky proti *Pn. jirovecii* (ubikvitní mikroorganismus)
- Možná souvislost se sy náhlého úmrtí kojenců ?

## 2. Asymptomatická kolonizace

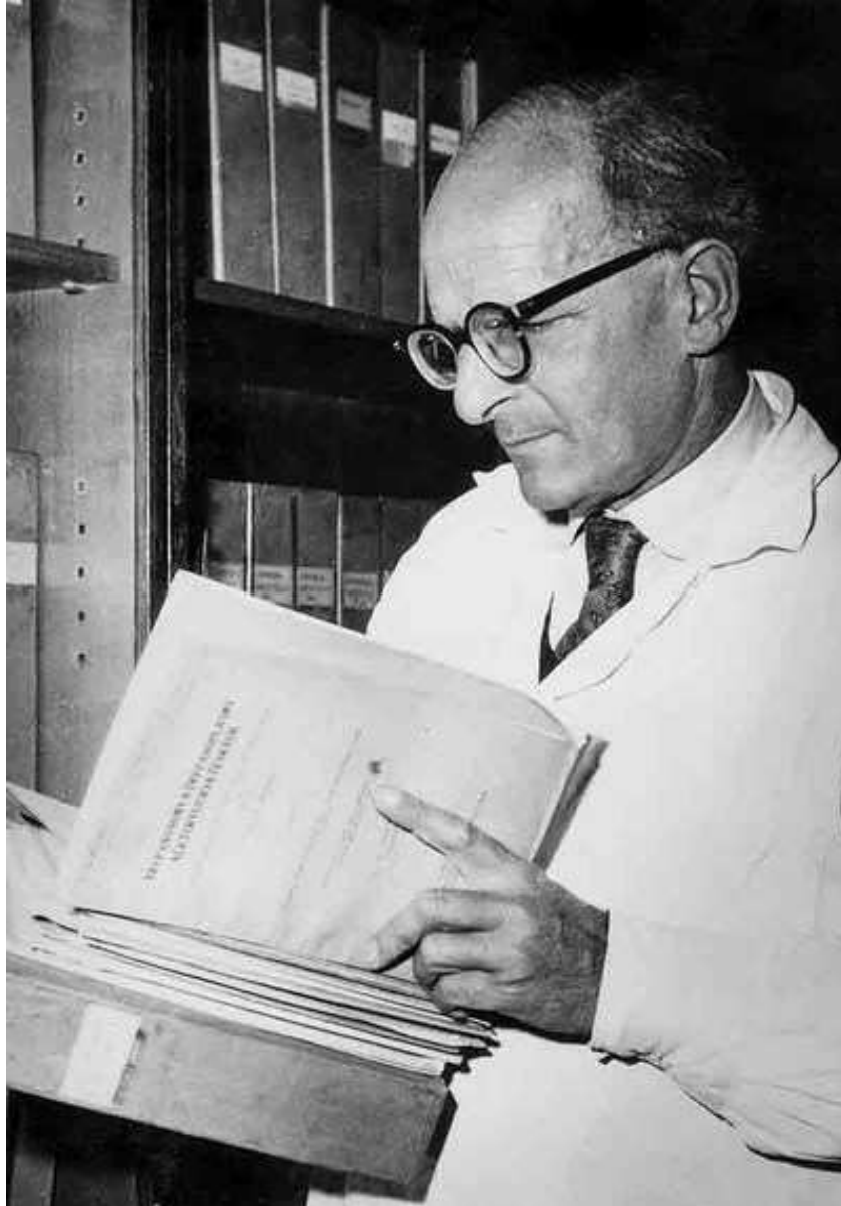
- > 50 % dospělých
- Zdrav. personál - ↑ kolonizace a vyšší titr protilátek anti-*Pn. jiroveci*
  - vs. rezervoár infekce ???
- Vs. ↑ riziko plicní obstrukce a vzniku emfyzému

# Prevalence kolonizace podle st. GOLD



Prevalence non-HIV jedinců kolonizovaných *Pn. jirovecii* (izoláty z plicní tkáně), podle Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) stadia; Prevalence kolonizace *Pn jirovecii* je přímo úměrná stupni CHOPN

# Klinické formy infekce



## 1. Primární infekce - vs. v časném dětství

- Asymptomaticky - mírné self-limited onemocnění
- 2/3 zdravých dětí 2-4 let – protilátky proti *Pn. jirovecii* (ubikvitní mikroorganismus)
- Možná souvislost se sy náhlého úmrtí kojenců ?

## 2. Asymptomatická kolonizace

- > 50 % dospělých
- Zdrav. personál - ↑ kolonizace a vyšší titr protilátek anti-*Pn. jiroveci*
  - vs. rezervoár infekce ???
- Vs. ↑ riziko plicní obstrukce a vzniku emfyzému

## 3. Intersticiální pneumonie

- Klinicky rozvinutá forma infekce
- Reaktivace kolonizace nebo nová akvizice infekce (pravděpodobnější)

# Patofyziologie

- **Alveolární makrofágy a CD4+ T lymfocyty**
  - Klíčové bb. pro eradikaci *Pn. Jirovecii*
- **Imunodeficit – umožní nekontrolovanou replikaci pneumocyst**
  - ↓ počet aktivovaných alveolárních makrofágů a CD4+ bb  
není schopen eradikovat pneumocysty
    - Uvolňují ale prozánětlivé cytokiny, chemokiny etc.
    - ↑ průnik a akumulaci neutrofilů → zánětlivá reakce
      - ↑ **Intenzita zánětlivé reakce** je příčinou
        - akutní septický průběh s horečkou a fulminantním průběhem (dominantní u non-HIV, IRIS u HIV)
        - ↑ clearance *Pn. jirovecii* + současně poškození alveolů  
= determinanta závažnosti infekce

# PCP u non-HIV

- **Vysoká intenzita zánětu** - akutní (septický) průběh s vysokou horečkou (někdy fulminantní průběh)
  - Akutní rozvoj pneumonie s respirační insuficiencí a oběhovým selháním
  - Při obnovování imunitních funkcí **po regeneraci krevetvorby** nebo **vysazování imunoprese**, kdy je obvykle dostatek CD4 lymf., funkčních granulocytů a monocytů
  - Regenerující se imunitní systém je schopen vyvolat prudkou zánětlivou reakci (na rozdíl od HIV+)
  - Rychlá eradikace pneumocyst, ale také velké poškození alveolo-kapilární membrány
- Menší pneumocystová nálož
- Léčba 3 týdny (dříve 2), vyšší dávky kortikoidů
- Pentamidin až záložní terapie po vyčerpání jiných možností (toxicita – hematotoxicita, nefrotoxicita etc.)

# Klinická manifestace

Nespecifická:

**Trias:**

- 1. Suchý neproduktivní kašel**
- 2. Subfebrilie**
- 3. Narůstající námahová dušnost (hypoxémie)**

Non-HIV

- Častěji fulminantní (vysoká intenzita zánětu)

HIV+

- Symptomatologie dlouho nevýrazná, variabilní
- Nejčastěji subakutní, postupně progredující (dny až týdny)
  - Extrémně vyčerpaný imunitní systém HIV není schopen intenzivnější zánětlivé reakce
- Výrazný váhový úbytek



# Diagnóza

Klinický, laboratorní a radiologický nález

## **Přímý průkaz** – detekce agens

- *Pn. jirovecii* nelze rutinně kultivovat *in vitro*

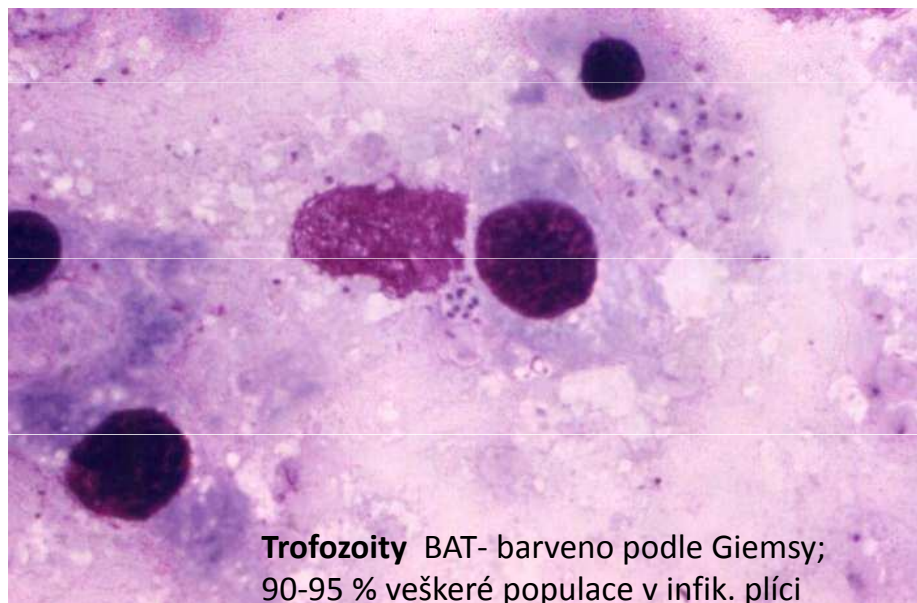
BAT – jednoznačně preferovaný materiál k vyšetření (sensitivita 90-99%)

- Mikroskopicky (histopatologicky, cytopatologicky)
- Molekulárně biologicky – real-time PCR

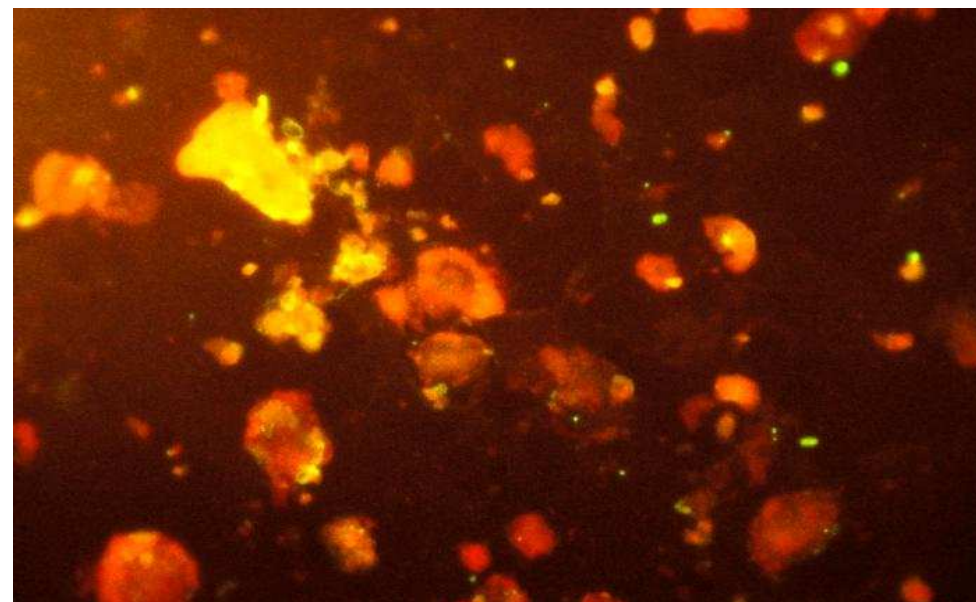
## **Nepřímý průkaz**

- 1,3 $\beta$ -D-glukan (tzv. panfungální antigen)
  - spec. antigen hub, nevyskytuje se v savčích bb.
- Laktát dehydrogenáza (LDH)
  - míra poškození plic. tkáně, nepříznivý prognost. faktor
- Hypoxémie (až axtrémní)

# Mikroskopická dg. - barvení

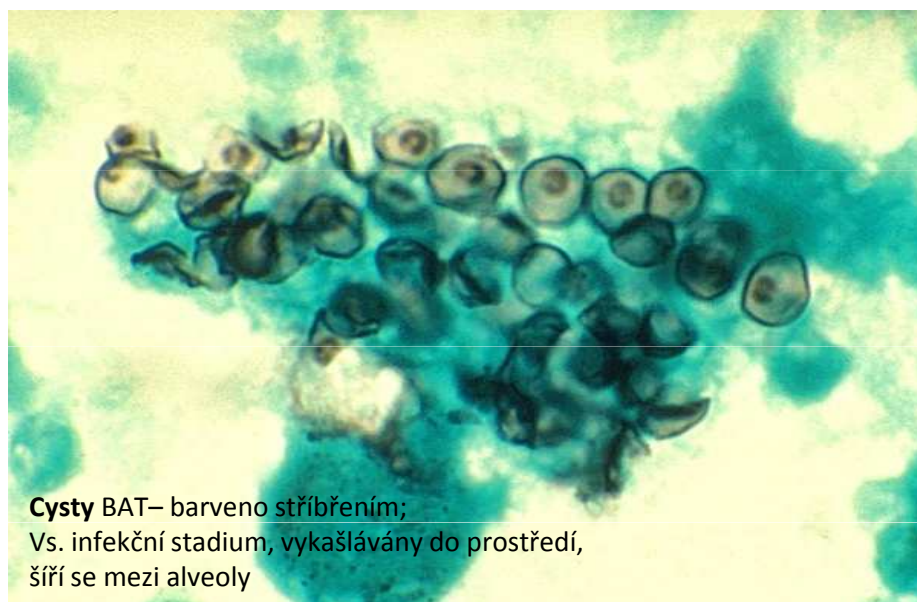


**Trofozoity** BAT- barveno podle Giemsy;  
90-95 % veškeré populace v infik. plíci



## Detekce *Pn. jirovecii* v BAT - Imunofluorescence

- Značení monoklonálními protilátkami
- Cysty se barví jasně zeleně
- Suboptimální (malá výtěžnost při malém počtu agens – zejména u non-HIV)



**Cysty** BAT– barveno stříbřením;  
Vs. infekční stadium, vykašlávány do prostředí,  
šíří se mezi alveoly

# Molekulárně biologická dg.

## Kvantitativní real – time PCR (nejvyšší sensitivita)

- Kvantifikace fungální nálože - počet kopií DNA *Pn. jirovecii*/ml BAT
- Diagnóza vysoce pravděpodobná
  - **$10^3 - 10^4$  kopií DNA *Pn. jirovecii*/**
    - Vysoká fungální nálož - typická pro HIV+
- Excelentní negativní prediktivní hodnota (99-100%)
  - Negat. výsledek vylučuje PCP

# Sérologická dg.

## Panfungální antigen - 1,3 $\beta$ -D-glukan

- **Jeden z hlavních polysacharidů buněčné stěny většiny mykotických patogenů**
- **Specifický antigen hub**
  - Nevyskytuje se v bb. savčích
  - Uvolňuje se do tělesných tekutin jen ve fázi růstu mykotického agens
- **Vysoce pozitivní korelace s PCP**
- Elevace při PCP, ale i u jiných mykoz
- **Není detekovatelný při infekci kryptokoky a zygomycetami**

# PCP & kolonizace *Pn. jirovecii*

	PCP aktivní (plicní forma)	Kolonizace plic <i>Pn. jirovecii</i>
Real-time PCR (DNA <i>Pn. Jirovecii</i> <u>v BAT</u> )	pozitivní	pozitivní
1,3 $\beta$ -D-glukan <u>v séru</u>	pozitivní	negativní

# Laktát dehydrogenáza (LDH)

- Nespecifický biomarker
- Elevace i u jiných inf. i neinf. onemocnění
- Reflektuje intenzitu **zánětlivé reakce**  
a míru **poškození plicní tkáně**
- **Nepříznivý prognostický faktor**

# Hypoxemie

## Typická laboratorní abnormalita

### Lehká:

- Arteriální  $pO_2 \geq 70$  mmHg ( $> 9,3$  kPa)
- Alveolo-arteriální  $O_2$  diference

$$[A-a] DO_2 < 35 \text{ mmHg}$$

### Střední:

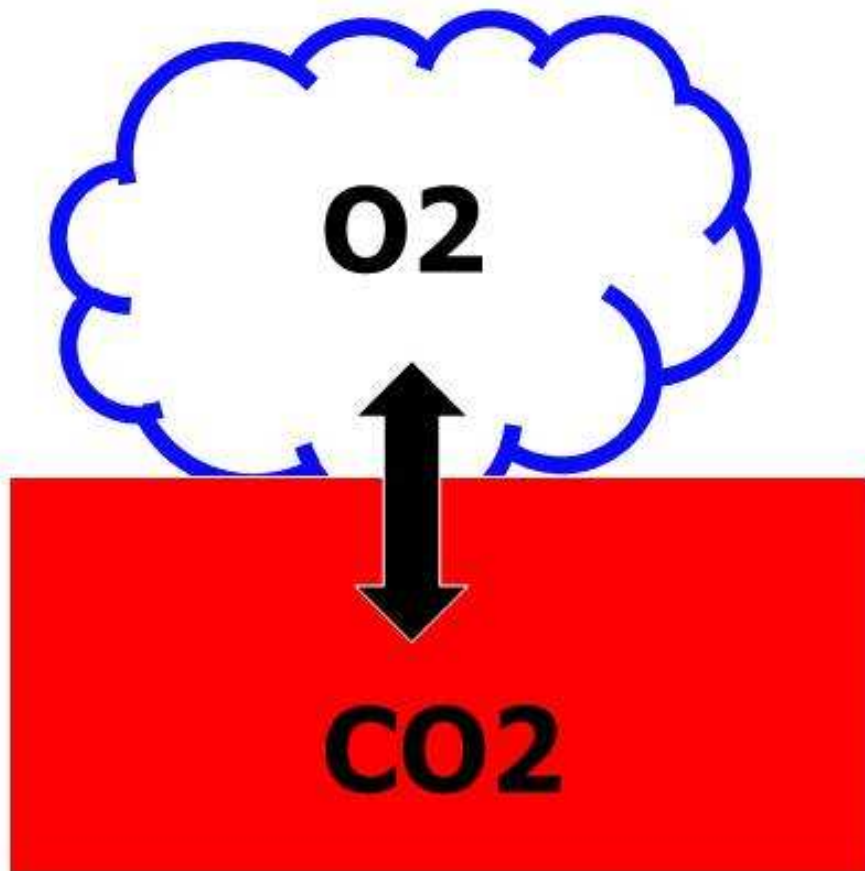
- Arteriální  $pO_2 \leq 70$  mmHg ( $\leq 9,3$  kPa)

$$[A-a] DO_2 \geq 35 \text{ mmHg a } < 45 \text{ mmHg}$$

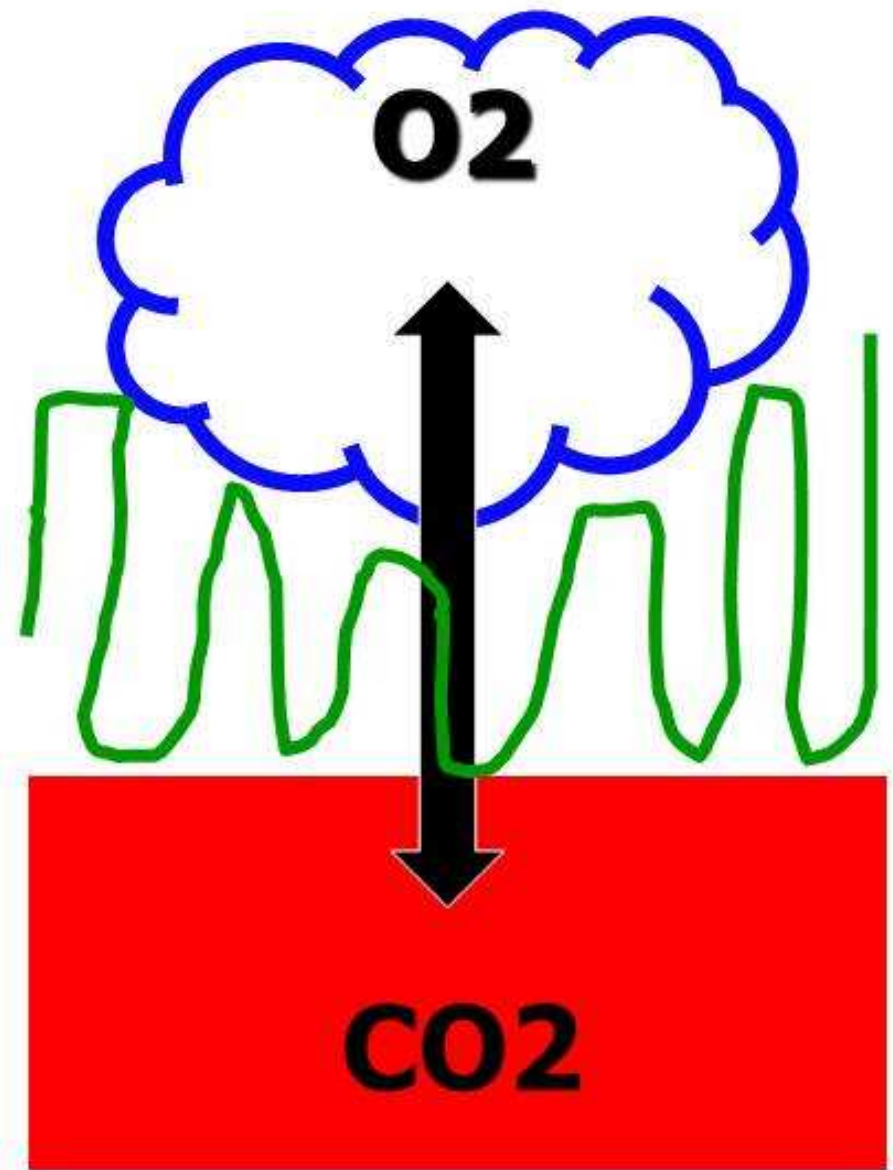
### Těžká:

$$[A-a] DO_2 \geq 35 \text{ mmHg a } \geq 45 \text{ mmHg}$$

**alveolokapilární  
membrána**



**PCP**





# RTG plic

## Normální

- 30% pacientů s PCP
- Zejména v časně fázi nemoci

## Typicky:

- Difuzní, bilaterální symetrické intersticiální infiltráty
- **Perihilozní infiltráty motýlího tvaru (šetřící periferii a báze)**
- Retikulace

# RTG plic

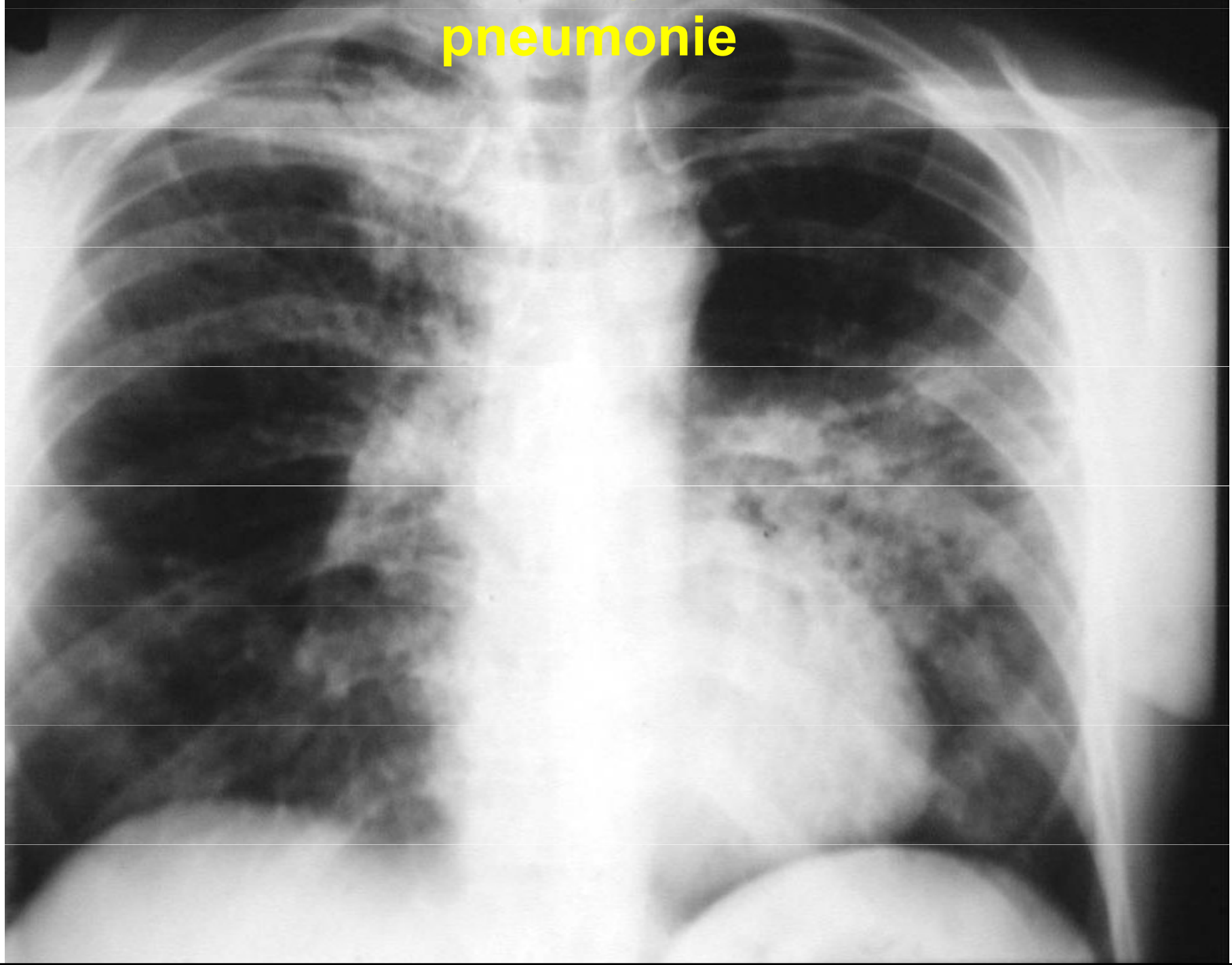
## V pozdějších fázích:

- Noduly, cystoidní projasnění, asymetrické infiltráty v horních lalocích
- PNO

## Pneumotorax:

- Spontánní PNO u HIV+ musí vést k vyloučení PCP

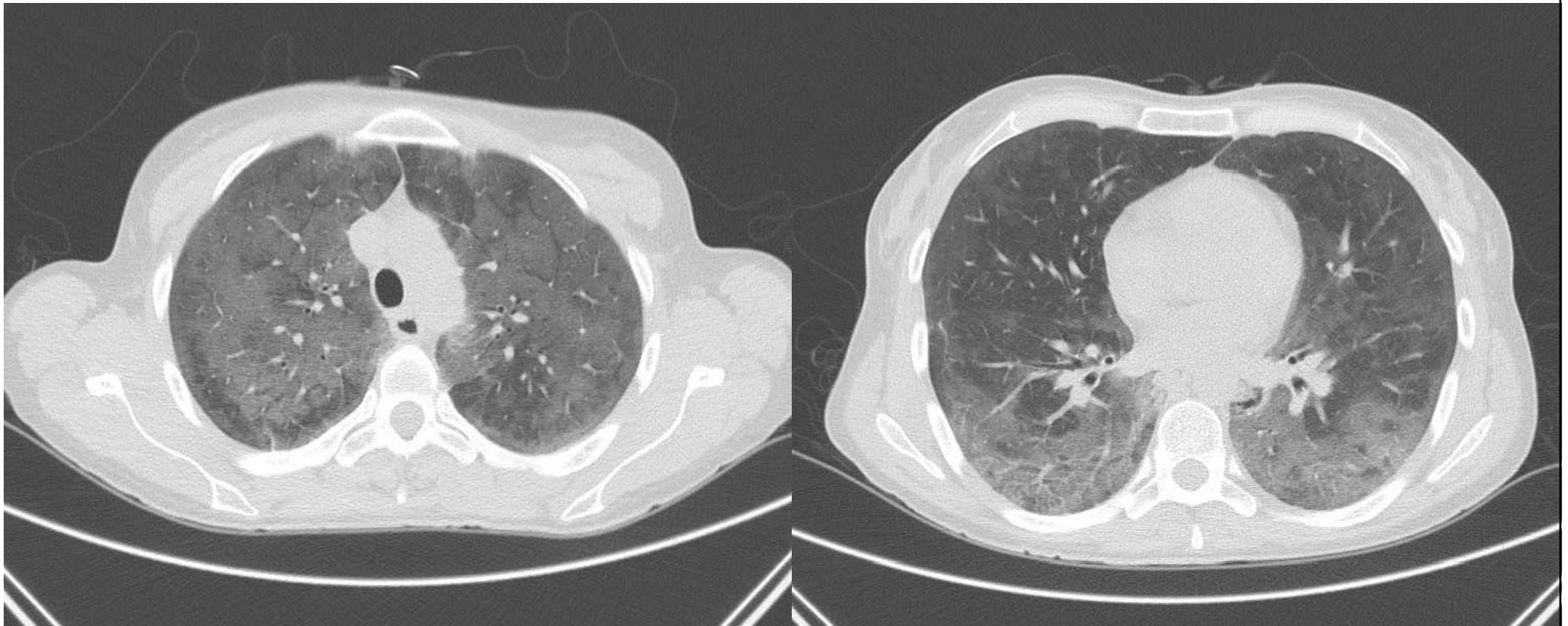
# Pneumocystová pneumonie



# Radiologická dg. – HRCT plic

v typických případech prezentuje

- **Denzity mléčného skla tzv. ground-glass opacity, GGO** (alveolitida s akumulací intra-alveolárního fibrinu, zbytky plicní tkáně a mikroorganismu),
- + zesílení interlobulárních sept obraz **crazy paving**
- CT obraz není specifický pro *Pn. jirovecii*



## Střední – těžká PCP (hypoxie)

<b>Trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX, co-trimoxazol)</b>	90-120 mg/kg/den i.v. do 3-4 dávek (á 6-8 hod)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lék 1. volby pro všechny formy infekce</li> <li>• Délka léčby min. 21 dnů u všech</li> <li>• Korekce dávky podle aktuální GF</li> </ul>
<b>Pentamidin</b>	4 mg/kg/den i.v. 1x denně	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V infuzi min. 60 min</li> <li>• Délka léčby min. 21 dnů u všech</li> <li>• Stejně efektivní jako TMP-SMX</li> <li>• Četné nežádoucí účinky a ↑ toxicita !!!</li> <li>• Inhalace pentamidinu absolutně nevhodná pro léčbu akutní PCP</li> </ul>
<b>Primaquine + Clindamycin</b>	30 mg p.o. 1x denně + 600 mg i.v. á 6 hod nebo 900 mg i.v. á 8 hod	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Záchranná terapie</li> <li>• Délka léčby 21 dnů</li> <li>• Primaquine KI v případě deficitu G6PD</li> </ul>
<b>Caspofungin (samotný nebo v kombinaci s TMP-SMX)</b>	1. den 70 mg i.v. Od 2. dne 50 mg i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Záchranná terapie</li> <li>• Délka léčby 21 dnů</li> </ul>

Turong J, Ashurst JV. Pneumocystis (Carinii) Jiroveci Pneumonia. [Updated 2019 Feb 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482370/>;

Salzer HJF, Schafer G, Hoenigl M, Gunther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, et al. Clinical, diagnostic, and treatment disparities between HIV-infected and non-HIV-infected immunocompromised patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Respiration 2018; doi: 10.1159/000487713.

# Střední – těžká PCP (hypoxie)

	HIV+	Non-HIV
<b>Prednison</b>	<p>1.-5. den</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg p.o. 2x denně</li></ul> <p>6.-10. den</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg p.o. 1x denně</li></ul> <p>11.-21. den</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 20 mg p.o. 1x denně</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>• Co nejdříve po zahájení léčby TMP-SMX</li><li>• Prevence klinického zhoršení (IRIS) při rozpadu pneumocyst v alveolech</li><li>• Zlepšení klin. průběhu – regrese odému a zánětlivé infiltrace, regrese hypoxémie...</li><li>• ↓mortality</li><li>• Methylprednisolon i.v.<ul style="list-style-type: none"><li>•75 % dávky prednisonu</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Názory i studie kontroverzní</li><li>• Na základě individuálního rozhodnutí</li></ul>

Turong J, Ashurst JV. Pneumocystis (Carinii) Jiroveci Pneumonia. [Updated 2019 Feb 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482370/>;

Salzer HJF, Schafer G, Hoenigl M, Gunther G, Hoffmann C, Kalsdorf B, et al. Clinical, diagnostic, and treatment disparities between HIV-infected and non-HIV-infected immunocompromised patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Respiration 2018; doi: 10.1159/000487713.

# Primární profylaxe – prevence PCP

Onemocnění	Léčiva
<b>HIV+</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• CD4+ lymf. &lt; 200 bb/mm<sup>3</sup></li><li>• CD4+ lymf. &lt; 14 %</li></ul>	Trimethoprim-sulfamethoxazol - preferovaný režim <ul style="list-style-type: none"><li>• 960 mg p.o. 1x denně</li><li>• 480 mg p.o. 1x denně</li><li>• Cochrane databáze – 85% redukce PCP u non-HIV<ul style="list-style-type: none"><li>• TMP/SMX denně stejně efektivní, jako 3x týdně</li></ul></li></ul>
<b>Non-HIV</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Není jednoznačný konsensus</li><li>• Malignity</li><li>• Akutní lymfoblastická leukemie</li><li>• Kortikoidy &gt; 20 mg/den 1 měsíc a déle</li><li>• Transplantace kostní dřeně</li><li>• Transplantace solidních orgánů</li><li>• Chemoterapie a imunosupresivní terapie</li><li>• Primární imunodeficity</li><li>• Těžká proteinová malnutrice</li></ul>	Dapsone <ul style="list-style-type: none"><li>• 100 mg p.o. 1x denně</li><li>• 50 mg 2x denně</li></ul> Dapsone 50 mg p.o. 1x denně + Pyrimethamine 50 mg + Leucovorin 25 mg p.o. 1x týdně  Dapsone 200 mg + Pyrimethamine 75 mg + Leucovorin 25 mg p.o. 1x týdně  Atovaquone 1500 mg p.o. 1x denně s jídlem  Atovaquone 1500 mg + Pyrimethamine 25 mg + leucovorin 10 mg p.o. 1x denně  Pentamidine v aerosolu <ul style="list-style-type: none"><li>• 300 mg via nebulizátor Respigard 1x měsíčně</li></ul>

## Primární profylaxe – ukončení

### HIV+

- CD4+ lymf. < 200 bb/ $\mu$ l
- CD4+ lymf. < 14 %

- Při dosažení CD4+ lymf.  $\geq 200$  bb/ $\mu$ l (po dobu min. 3 měsíců - důsledek imunol. regenerace při efektivní ART)

### Non-HIV

- **Není jednoznačný konsensus**

## Sekundární profylaxe – všichni po prodělané PCP

### Non-HIV

- **Není jednoznačný konsensus**

### HIV+

- CD4+ lymf. < 200 bb/ $\mu$ l

- Při dosažení CD4+ lymf.  $\geq 200$  bb/ $\mu$ l (po dobu min. 3 měsíců)

- V případě PCP při CD4+ lymf. > 200 bb/ $\mu$ l

- **Celý život**



# Terapie

!!! Při podezření na PCP

- **i bez okamžitého průkazu agens** (není-li k disp. RT-PCR) a **negat. RTG či CT plic** je **zahájení léčby zcela legitimní**, aby se zabránilo progredujícímu poškození a destrukci alveolů !!!  
+ zvýšený kalorický příjem !!!

Většina imunokompromitovaných pacientů

- Více příčin současně,  
které mohou vést ke vzniku respirační insuficience
- **Současně probíhající nerozpoznané jiné plicní onemocnění**  
učiní léčbu PCP zdánlivě neefektivní
- **Nutno vždy vyloučit jiné plicní onemocnění !!!**

# Komplikace

- **Pneumotorax, pneumomediastinum**
- **ARDS, respirační insuficience**
- **UPV (vent. ARDS)**
  - Horší prognóza quo vitam (mortalita > 84 %)

## Diff.dg. pneumocystové a bakteriální pneumonie

<b>nález</b>	<b>PCP</b>	<b>Bakt. pneumonie</b>
imunodeficit	CD4+<200/ $\mu$ l	různý
začátek	pozvolný	náhlý
anamnéza	> 7 dní	< 7 dní
teplota	< 38,5 st.C	> 38,5 st.C
třesavka	nebývá	bývá
kašel	neproduktivní	produktivní

## Diff.dg. pneumocystové a bakteriální pneumonie <sup>(2)</sup>

<b>nález</b>	<b>PCP</b>	<b>Bakt. pneumonie</b>
dušnost	bývá	nebývá
hmotnost	pokles	normální
poslechový nález	chudý	bývá
pO <sub>2</sub>	snížen	normální
LDH	elevace	normální
RTG infiltrát	difúzní intersticiální	fokální alveolární

# Hygienicko-epidemiologická opatření

## 1. Pacienti s PCP

- Izolace imunokompromitovaných pacientů

## 2. Zdravotnický personál

- Ústní masky s filtrem k zamezení přenosu PCP od personálu (kolonizace)
- Kolonizace zdrav. personálu
  - Po expozici PCP-infikovanými pacienty
  - Opakovaně prokázána kolonizace a vyšší titr protilátek anti-PCP

# Koinfekce PCP-CMV pneumonie

- **T-buněčný defekt + imunosuprese**
  - Predisponující faktory pro PCP i CMV pneumonii
  - PCP - ↑ riziko pro vznik CMV a vice versa
- Vysoce sensitivními metodami real-time PCR
  - **Koinfekce PCP-CMV 65 %**
    - ↑ ARDS, ↑ respirační selhání, ↑ UPV, ↑ mortalita
  - Léčit PCP i CMV !!! (dříve nejednoznačné)

# Diagnóza CMV pneumonie

## 1. **BAL s průkazem viru v BAT (real-time PCR)**

- CMV pneumonie pravděpodobná
  - Počet kopií DNA CMV >  $10^5$  kopií/1 ml BAT
  - Podle některých zdrojů  $10^2$  –  $10^3$  kopií/ml BAT

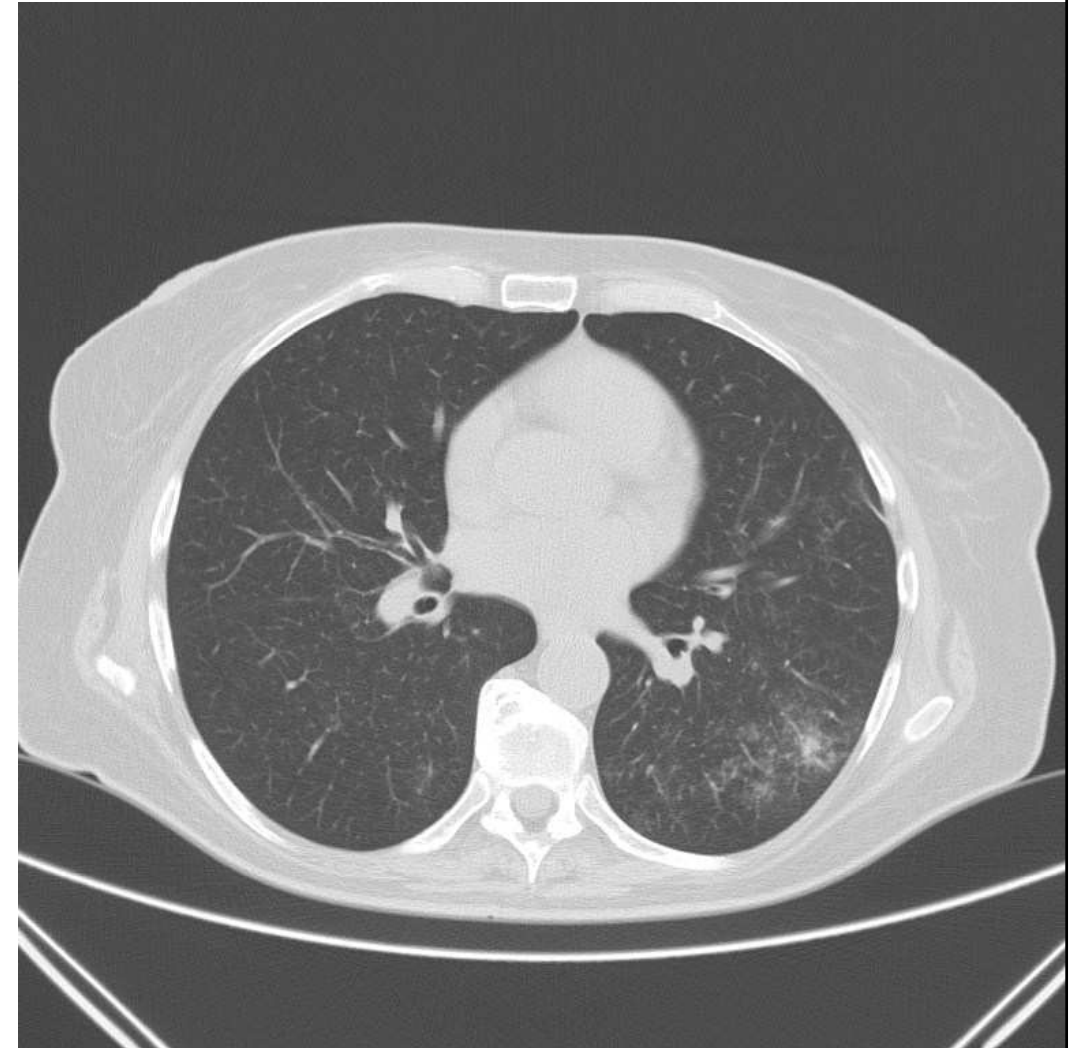
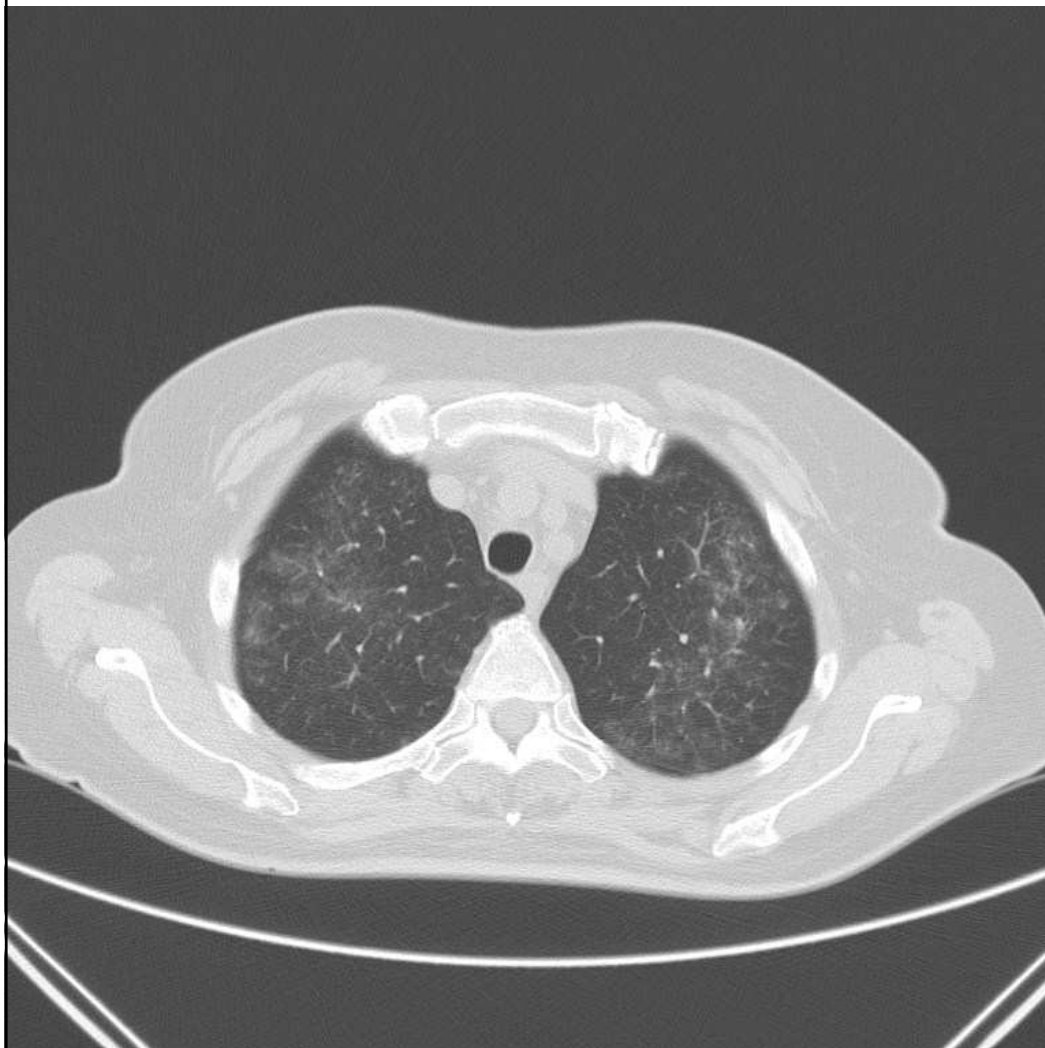
## 2. **Počet kopií DNA CMV v periferní krvi**

- Negativní výsledek nevylučuje orgánové postižení (k replikační aktivitě CMV může docházet izolovaně pouze v postižené tkáni)
- Pokles kopií DNA CMV v periferní krvi není validní parametr pro posuzování úspěšnosti léčby orgánového postižení
- **Cutt-off pro zahájení terapie**
  - 100 kopií/ml plazmy....vysoce rizikovní pacienti
  - 500 kopií/ml plazmy...méně rizikovní
  - **Monitorace** PCR DNA CMV – u rizikových pacientů **1x týdně**, při narůstajícím riziku **2x týdně**

# Diff. dg. mezi PCP a CMV pneumonií – velmi problematická

Koinfekce PCP-CMV pneumonie

- CT – obraz více heterogenní, než samotná PCP
  - GGO, konsolidace,
  - centrilobulární noduly (susp. CMV)





# Terapie CMV – zahájit co nejdříve

Útočná fáze	
• Ganciklovir	5 mg/kg/d á 12 hod 14-21 dnů • U HIV+ 21-42 dnů
• Foscarnet	60 mg/kg i.v. 3x denně 7 dnů • Ganciklovir rezistentní CMV
• Cidofovir	• Ganciklovir rezistentní CMV • Dlouhý intracelulární poločas • CMV retinitida, ostatní dg. – nejsou dostatečné zkušenosti • Vysoká nefrotoxicita
Konsolidační fáze	
• Ganciklovir	5 mg/kg/d 5 dnů v týdnu 3-6 týdnů event. déle • Do negativity PCR CMV
• Foscarnet	90 mg/kg/d i.v. - délka léčby není stanovena
Sekundární profylaxe	
	???????????????? • U HIV+ je zásadní ART
Polyvalentní imunoglobuliny	
	• Pokud je plazmatická hladina IgG < 5g/l

# PCP/CMV pneumonie/kryptokoková pneumonie

- **Imunosuprese + T buněčný imunodeficit**
  - Základní predisponující faktor
    1. **PCP**
    2. **CMV pneumonii**
    3. **Kryptokokovou pneumonii**
  - Probíhající PCP podporuje aktivitu jiných OI
  - **Koinfekce PCP/CMV pneumonie/kryptokoková pneumonie**
    - Relat. častá
    - Malé povědomí, specifická diagnostika, specifická léčba
    - Nediagnostikovaná – neléčená - ↑mortalita

# Plicní kryptokokóza

- Vs. jedna z nejčastějších plicní onemocnění
- Hematol. malignity (26 %), solidní nádory (48 %), diabetes mellitus (31 %), transplantace pevných orgánů...

Brána vstupu – dýchací cesty

Klinický obraz – závisí na hloubce imunodeficitu

## **1. Kolonizace (u imunodeficientních nebývá)**

## **2. Progresivní forma, miliární rozsev**

- Nespecifické příznaky (dg. stanovena pozdě)
  - Kašel, těžká dušnost, bolest na hrudi, perakutní průběh, septický stav
  - Akutní respirační selhání (33 %), ARDS, UPV

# *Cryptococcus neoformans*



- Mykotický organizmus
- Ubikvitní půdní saprofyt
  - Celosvětová distribuce
- Brána vstupu – dýchací cesty

## **Zásadní pro dg. BAL + BAT**

1. Mikroskopicky a kultivačně
2. RT-PCR
  - (sens. 90,7%; spec. 100%)
3. **Kryptokokový polysacharidový Ag**
  - Kapsulární polysacharid - vysoce sensitivní a vysoce specifický (> 95%)

### Rezervoár

- Dutiny stromů
- Kvetoucí rostliny
- Ptačí exkrementy (!holubí)

# Plicní kryptokokóza



## Rezervoár

- Dutiny stromů
- Kvetoucí rostliny
- Ptačí exkrementy (!holubí)

- **Asymptomatická kolonizace**
  - U imunokompromitovaných nebývá
- **Progresivní forma, miliární rozsev**
  - Nespecifická symptomatologie – perakutní průběh a septický stav
  - 33 % akutní respirační selhání, ARDS, UPV

## Nejrizikovější kategorie pacientů

- Hematol. malignit
- Solidní nádory, diabetes mel.
- Transplantace solid. orgánů...

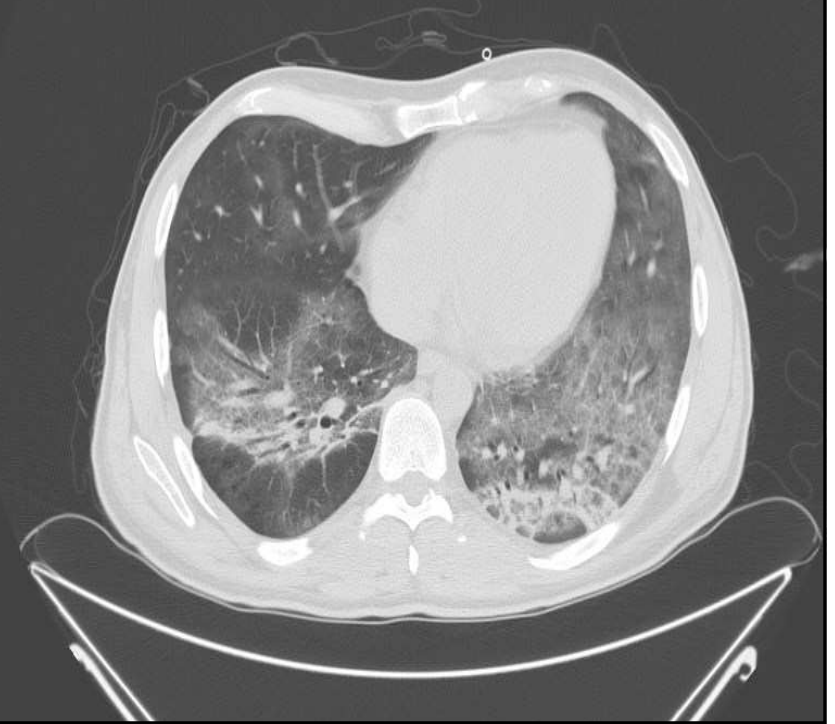
## PCP/CMV pneumonie/kryptoková pneumonie

- koinfekci radiologicky odlišit nelze



Mnoho různých infekčních i neinfekčních stavů

- obrazy smíšené denzity (oblasti GGO + konsolidace)
- probíhající PCP podporuje aktivitu jiných oportunních infekcí a vice verza



# Terapie plicní kryptokokózy

<b>1. Indukční fáze – 2 týdny</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• AmB</li></ul>	0,7 mg/kg/den i.v.
nebo	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Flukonazol (až 8 týdnů)</li></ul>	400-800 mg/den i.v.
<b>2. Konsolidační fáze – 8-10 týdnů</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Flukonazol</li></ul>	400 mg/den i.v.
<b>3. Supresivní fáze – dlouhodobě, časově nedefinovaná – vysoké riziko relapsu</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Flukonazol</li></ul>	200 mg/den p.o.

# Léčba oportunních infekcí

- **Útočná fáze terapie**
  - Vysoké dávky léčiv
  - Dlouhodobá (více týdnů až měsíců)
    - Delší doba k zřetelnému klinickému a laboratornímu efektu léčby
- **Sekundární profylaxe**
  - Po prodělané OI vždy u všech pacientů
  - Časté relapsy OI
  - Doba ukončení sek. profylaxe
    - Jednoznačně stanovena pouze u pacientů s infekcí HIV
    - U ostatních kategorií pacientů není jednoznačně stanovena
      - Závisí na následné délce trvání imunosuprese
      - U některých pacientů je třeba podávat celoživotně



# Závěr

- Nové molekulárně biologické a jiné laboratorní metody mění a upřesňují pohled nejen na patofyziologii různých nemocí, ale také na potřeby adekvátní léčby.
- Observační studie u imunokompromitovaných pacientů jasně ukazují
  - **Narůstající trend výskytu PCP**
  - **Častou koinfekci více oportunních agens**  
**např. PCP/CMV pneumonie/kryptokoková pneumonie**
    - Zvyšují mortalitu imunokompromitovaných pacientů
    - Potřeba standardně a cíleně identifikovat agens v rámci diff. dg.
    - Zavedení adekvátních terapeutických režimů

**Děkuji Vám za pozornost...**