

Nové poznatky o pneumocystové pneumonii (přenos, diagnostika, terapie, prevence)

(New Insights Into Transmission, Diagnosis, and Drug Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia)

Kovacs, J A, Gill V J, Meshnick S, Masur H.

JAMA, Vol. 286, 2001, č. 19, s. 2450 – 2460

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn:

Jako lidský patogen byla* *Pneumocystis carinii* (Pc) poznána skoro již před 50 lety. Vysoká incidence pneumocystové pneumonie (Pp) u osob infikovaných virem lidského imunodeficitu (HIV) vedla k jejímu intenzivnímu laboratornímu a klinickému výzkumu. Cílem je prohloubit poznatky o biologii tohoto agens, zlepšit diagnostiku, terapii a prevenci jím vyvolaných nemocí. Větší pokrok výzkumu dosud brzdí nemožnost kultivace Pc, ale molekulární a imunologické techniky vedly k poznání, že Pc patří do samostatné čeledi hub, mající velmi úzký okruh hostitelů. Byly identifikovány její klinicky významné antigeny a enzymy. Molekulárně-epidemiologickými studii bylo odlišeno více než 50 lidských kmenů Pc. Zdá se, že většina onemocnění je vyvolána novou infekcí Pc a nejde o reaktivaci latentní nákazy. Ke zlepšení diagnostiky přispěl vývoj Pc specifických monoklonálních protilátek a nověji též polymerázová řetězová reakce detekující Pc v indukovaném sputu, nebo ve výplších úst. Chemoprolaxe je účinnou metodou předcházení Pp. Lékem volby při terapii i profylaxi je stále kombinace trimethoprimu se sulfamethoxazolem (TSM). Profylaxe má být podávána jen po dobu velkého rizika nákazy. U HIV-pozitivních osob, které dobře reagují na terapii účinnými antiretrovirovými, nemusí být profylaxe doživotní. Molekulární studie prokazují mutace, které signalizují nástup rezistence Pc vůči TSM. Lze očekávat, že také proti atovaquonu, což je další z léků při Pp, dojde ke vzniku rezistence.

Pneumocystis carinii je houba, jejíž význam jako lidského patogena dramaticky vzrostl po nástupu epidemie AIDS v USA před 20 lety.

Biologie a epidemiologie Pc

Historický přehled

Pc byla prvně identifikována Chagasem a Carinim v letech 1909 a 1910 v plicích zvířat s trypanosomózou. Domnívali se, že jde o nějakou formu trypanosom. V roce 1912 popsal Delanoe pneumocysty jako nový rod a na počest objevitele zvolil název „carinii“.

Ve třicátých a čtyřicátých letech dvacátého století byly popsány v Evropě epidemie zvláštní formy pneumonie u předčasně narozených a podvyživených kojenců. V r. 1952 prokázali Vaněk a Jírovec, že původcem těchto pneumonií je Pc. Postupně byla Pp stále častěji diagnostikována jako hlavní příčina zápalů plic a úmrtí imunodeficitních a imunosuprimovaných pacientů. Počet Pp obrovsky vzrostl v osmdesátých letech, kdy se tato pneumonie stala hlavním příznakem AIDS a častou komplikací při chemoterapii nádorů a při transplantacích orgánů.

Incidence Pp

Na rozhraní šedesátých a sedmdesátých let bylo v USA hlášeno méně než 100 případů Pp ročně. Po začátku epidemie AIDS, v roce 1982, incidence hlášených případů Pp prudce stoupala a svého vrcholu dosáhla r.1990, kdy CDC registrovalo cca 20 000 případů ročně. Na počátku devadesátých let incidence Pp díky často užívané chemoprophylaxi poněkud poklesla. Přispělo k tomu doporučení Ministerstva zdravotnictví k univerzální profylaxi u všech HIV-infikovaných pacientů, kteří splňovali určitá kritéria. Nejdůležitějším byl pokles CD4 buněk pod 200/ μ L.

Následkem širokého podávání vysoce aktivní antiretrovirové terapie (**HAART**), která velmi výrazně potlačuje replikaci HIV, posiluje imunitní funkce a chrání pacienta před oportunními infekcemi, došlo k dalšímu snížení incidence Pp. Ta však stále zůstává nejčastější život ohrožující oportunní infekcí u HIV-infikovaných pacientů.

Klinický obraz

Pc vyvolává zápal plic prakticky výlučně u imunosuprimovaných osob. Projevuje se horečkami, dušností, bolestí za sternem a suchým kašlem. Zvláště u HIV-pozitivních osob mohou být tyto příznaky poměrně nevýrazné a stupňují se jen zvolna, což vede k pozdnímu stanovení správné diagnózy. Na RTG plic jsou charakteristické oboustranné intersticiální infiltráty. Ale u 10 a více procent případů může být rtg nález negativní a pneumonii odhalí až počítačová tomografie plic.

K potvrzení diagnózy slouží průkaz Pc ve sputu, nebo výplachu, pomocí vhodného barvení a imunofluorescenčního testu. V tkáni plic lze histopatologicky prokázat v alveolech velmi typické acelulární eosinofilní exudáty, složené hlavně z obrovského počtu Pc. Lékem první volby je v současnosti podávání trimethoprim-sulfamethoxazolu, které má u většiny trvat 14 až 21 dnů.

Pokroky v poznání biologie Pc

V sedmdesátých letech se většina odborníků domnívala, že Pc patří mezi prvoky. Nyní, hlavně zásluhou molekulárních studií, byla Pc přerazena mezi houby. Soudilo se také, že Pc představuje jeden kmen se širokým okruhem hostitelů. Ale molekulární a imunologické studie ukázaly, že ve skutečnosti existuje více kmenů Pc, které jsou schopny infikovat jen určité hostitele. Takže kmeny Pc izolované od lidí neinfikují myši, potkany, nebo fretky a dokonce ani opice, zatímco kmeny izolované od myši neinfikují potkany, nebo lidi. Tyto rozdílné kmeny jsou možná samostatnými druhy.

V sedmdesátých letech také nebyl znám životní cyklus Pc, hlavně pro neznalost její kultivace. Následkem toho byly i malé znalosti o metabolismu Pc. Dnes sice rovněž ještě neznáme životní cyklus Pc, ale objevily se určité nadějně zprávy o odstranění této překážky. Pokroku v poznání metabolismu Pc bylo dosaženo pomocí technik molekulární biologie. Podařilo se naklonovat, analyzovat a charakterizovat vybrané enzymy, které lze využít při terapii. Patří k nim geny kódující dihydropteroát syntetázu (DHPS) a dihydrofolát reduktázu (DHFR). Právě na tyto enzymy působí sulfamethoxazol a trimethoprim.

V oné době byly jen chabé znalosti o imunitní reakci hostitele, ale za hlavní se považovala buněčná imunita. Studie u zvířat i u lidí prokázaly, že rozhodující úlohu při kontrole infekce Pc mají buňky CD4. Buňky CD8 se uplatňují mnohem méně, asi proto, že Pc je výlučně mimobuněčný patogen. Důležitými efektorovými buňkami se zdají být makrofágy a některé cytokiny, jako je TNF α (tumor necrosis factor α).

V sedmdesátých letech prakticky nebyly charakterizovány antigeny Pc. Do dneška byla identifikována a naklonována řada antigenů, z nichž nejdůležitější je MSG. Tento bílkovinný antigen kóduje velká skupina 100 a více genů v jednom genomu. To asi umožňuje Pc využívat variabilní antigeny k překonávání obranných reakcí hostitele.

Epidemiologie Pc u lidí

Pneumocystová pneumonie (Pp) se vyskytuje u lidí na celém světě. Cesta přenosu Pc na lidi není známá, předpokládá se ale, že k nákaze dochází hlavně respirační cestou. Takový způsob přenosu byl prokázán pokusy na zvířatech jako nejčastější. Rezervoár Pc pro lidi také není znám. Může být ve vnějším prostředí, mezi lidmi nebo zvířaty, ale nové poznatky o úzkém kruhu hostitelů pro jednotlivé kmeny (druhy) Pc účast zvířat mezi rezervoáry lidských kmenů Pc prakticky vylučují.

Serologické přehledy ukázaly, že prožití nákazy Pc je časté i mezi zdravými osobami a že k jejich expozici nákaze dochází často v prvních dvou rocích života. Není blíže znám klinický obraz akutní infekce Pc u imunokompetentní osoby. Pravděpodobně je její průběh lehký s nespecifickými projevy, nebo asymptomatický. V několika studiích našli při infekci kojenců Pc ložiskovou pneumonii. Nově se objevila závažná zpráva o možné souvislosti lehké Pp se syndromem náhlého úmrtí kojenců. Je však třeba prověřit, zda jde o náhodnou nebo příčinnou souvislost. Obecně se připouští, že akutní infekce zdravých osob přechází do latentní formy, která se může reaktivovat imunosupresí. Pomocí molekulární typizace izolovaných kmenů Pc však bylo zjištěno, že opakovaná infekce je spíše důsledkem nákazy novým typem Pc, než reaktive typem, který vyvolal předchozí infekci,

Diagnostika pneumocystové pneumonie

V posledních 20 letech se laboratorní diagnostika Pn značně zdokonalila. Dříve vycházela hlavně ze specifického barvení cystických forem Pc, zkušenější pracovníci užívali barvení Giemsou k průkazu trofozoitních forem Pc, nebo k nalezení shluku cyst s v nich uloženými tělísky. Protože při Pn se sputum tvoří jen v minimálním množství a je přítomen jen malý počet Pc, upřednostňovalo se vyšetřování vzorků odebraných při biopsii plic. Záchyt Pc ve vykašlaném sputu, stejně jako ve výplachu bronchů získaném pomocí tuhých bronchoskopů, byl nízký.

Zavedení ohebných bronchoskopů umožnilo odběr bioptátů a bronchoalveolárních vzorků a tím i vyšší záchytnost Pc. Později byly k diagnostice Pp užívány samotné výplachy z bronchů a alveolů. V polovině osmdesátých let byly pomocí indukce tvorby sputa nebulizovaným aerosolem fyziologického roztoku získány vzorky s citlivostí záchytu Pc od 60 % až do 95 %. Roku 1986 byly připraveny monoklonální protilátky reagující s lidskými kmeny Pc. Některé z těchto protilátek se ukázaly natolik citlivé a specifické k průkazu Pc, že bylo možné připravit imunofluorescenční test, umožňující průkaz Pc během dvou hodin. Imunofluorescenční test, využívající monoklonální protilátky 2G2, je citlivější, neboť prokazuje cysty i trofozoity. U pacientů s AIDS bez profylaxe pneumocystové infekce bývá množství zárodků Pc větší, než při této profylaxi, nebo než u jinak imunokompromitovaných pacientů, např. s nádorem.

Zavedení molekulárních technik vedlo k vývoji ještě citlivějších testů. Prvá publikovaná metoda (PCR – polymerázová řetězová reakce) pochází z roku 1990 od Wakefielda a spol. a spočívá v amplifikaci vybraných molekul Pc. Postupně se objevila řada dalších metod průkazu jiných genů Pc. Vysoká citlivost PCR umožnila průkaz Pc ve snadněji získaných výplacích z úst, nebo po kloktání. V novějších studiích bylo zjištěno, že u některých osob lze přítomnost Pc prokázat pomocí PCR, ale nikoliv imunofluorescenčními testy. Je možné, že

tyto osoby jsou asymptomaticky kolonizovány Pc, nebo jsou jejími nosiči. Další sledování zdravých osob s nálezem Pc pomocí PCR ukáže, jak dlouho trvá tato kolonizace či nosičství i podíl nosičů mezi různými skupinami pacientů.

Prevence pneumocystové pneumonie

Uvádí se tři hlavní možnosti prevence Pp:

- (1) snížení rizika nákazy vnímavých osob aerosolem s Pc, neboť lze předpokládat, že obdobně jako u myši dochází touto cestou k přenosu Pc i u lidí. Potíž je v tom, že Pc je zřejmě všudypřítomná, nejsou důkazy o přenosu Pc od akutně nemocných na vnímavé kontakty a podle epidemiologických depistáží s využitím technik molekulární biologie ani při hromadném výskytu onemocnění není prokázán jediný zdroj nákazy. Zdá se tedy, že opatření proti přenosu Pc aerosolem nezabrání většině případů pneumocystových pneumonií.
- (2) Jinou možností prevence je posílení imunity tak, aby pacienti získali odolnost vůči Pn na delší dobu. Jde např. o minimalizaci intenzity chemoterapie u osob po transplantaci, s nádory, nebo o kontrolu replikace HIV. Pasivní, či aktivní imunizace vůči Pc dosud nebyla u lidí zkoušena.
- (3) Nejčastější a nejspěšnější prevencí Pp je nasazení specifické chemoprophylaxe v době, kdy pacient je vysoce vnímavý k nákaze Pc. Je třeba předem identifikovat vnímavé pacienty a užít u nich snesitelnou, netoxickou a účinnou profylaxi. Riziko vzniku Pp se odhaduje podle úrovně buněčné, nebo humorální imunity u pacienta. U většiny osob bývá období vysoké vnímavosti ohraničeno na dobu imunoprese, vyvolanou jejich základním onemocněním a podáváním léků s imunopresivním působením. Pro HIV-infikované osoby lze období vysoké vnímavosti určit stanovením počtu CD4 buněk v periferní krvi: vysoké riziko je při poklesu CD4 buněk pod 200 na μL

Bylo prokázáno, že denní aplikace trimethoprimu (160 mg) se sulfamethoxazolem (800 mg) je u dětí s rakovinou a s těžkou imunopresí téměř 100 % účinná v profylaxi Pp. Je také většinou pacientů velmi dobře snášena. Může vzniknout raš, horečka, zvýšení hodnot transamináz, intersticiální nefritida či krystalurie, ale tyto potíže lze zvládnout příslušnými léky. HIV-infikovaní pacienti mají mnohem častěji známky toxicity chemoprophylaxe, ale zdá se, že schemata založená na postupném zvyšování dávky a na co nejmenších udržovacích dávkách zvyšují tolerabilitu této profylaxe. Náklady na ni jsou poměrně nízké: za měsíc činí méně než 10 USD.

Pacienty, kteří nesnáší uvedenou chemoprophylaxi, lze účinně chránit Dapsonem a jeho kombinací s pyrimethaminem. Aplikace Pentamidinu v aerosolu je nákladnější a méně účinná, ale její výhodou je podávání je jednou za měsíc, což je pro řadu pacientů přijatelnější. Poměrně účinnou profylaxi představuje také podávání Atovaquonu, opět je na překážku jeho nákladnost. Žádný režim chemoprophylaxe Pp však není stoprocentně účinný.

Vnik rezistence na chemoprophylatika pneumocystové pneumonie

Sulfonamidy tvoří od sedmdesátých let nejdůležitější složku terapie Pn. Nejčastěji je užívána kombinace dvou antifolátů: sulfamethoxazolu a trimethoprimu. V pokusech na zvířatech však trimethoprim na Pc nepůsobí takže je možné, že i kombinovaná terapie je v podstatě monoterapií. Jak dapson, tak sulfamethoxazol působí prostřednictvím enzymu DHPS, který inhibuje biosyntézu kyseliny listové. Resistence na sulfonamidy je u některých mikrobů následkem bodových mutací genu pro DHPS. Je pravděpodobné, že při časté

sulfonamidové chemoprofylaxi Pn vznikne rezistentní forma Pc. Podle současných poznatků má dnešní úroveň rezistence Pc jen malý vliv na efekt terapie. Lze však očekávat, že další mutace povedou ke vzniku ještě rezistentnějších kmenů Pc a k výraznému poklesu účinnosti profylaxe. Na Atovaquon, užívaný také k profylaxi a terapii malárie, vzniká rovněž rezistence. Mutace cytochromu *b* Pc je signifikantně častější u osob exponovaných Atovaquonu. Velký počet mutací svědčí o tom, že u každé osoby vzniká tato rezistence de novo.

Kombinace sulfamethoxazolu s trimethoprimem zůstává stále základem léčby i profylaxe Pn. Současný výzkum *Pneumocystis carinii*, včetně sekvencování jejího genomu, může vést ke klinicky významným objevům, které usnadní péči o pacienty s touto potenciálně smrtelnou infekcí.

96 citací, kopie uložena v archivu odd. epidemiologie KHS Ostrava

Poznámky překladatele:

* = Nevím jakého rodu je Pc. Z vrozené přichylnosti k ženskému rodu a proto, že jde o houbu (ta houba) usoudil jsem, že nejlépe bude užívat ženský rod. Tím se současně omlouvám čtenářům pokud se ukáže, že volba byla nešťastná. Ale tak už to se ženským rodem bývá.