



PNEUMOCYSTIS ENFEKSİYONLARI

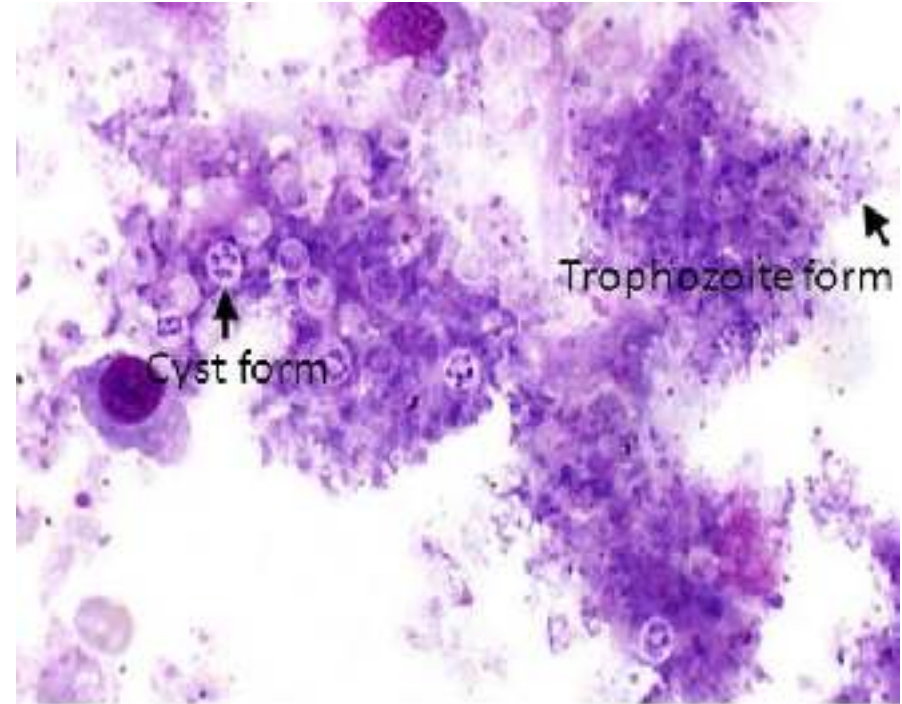
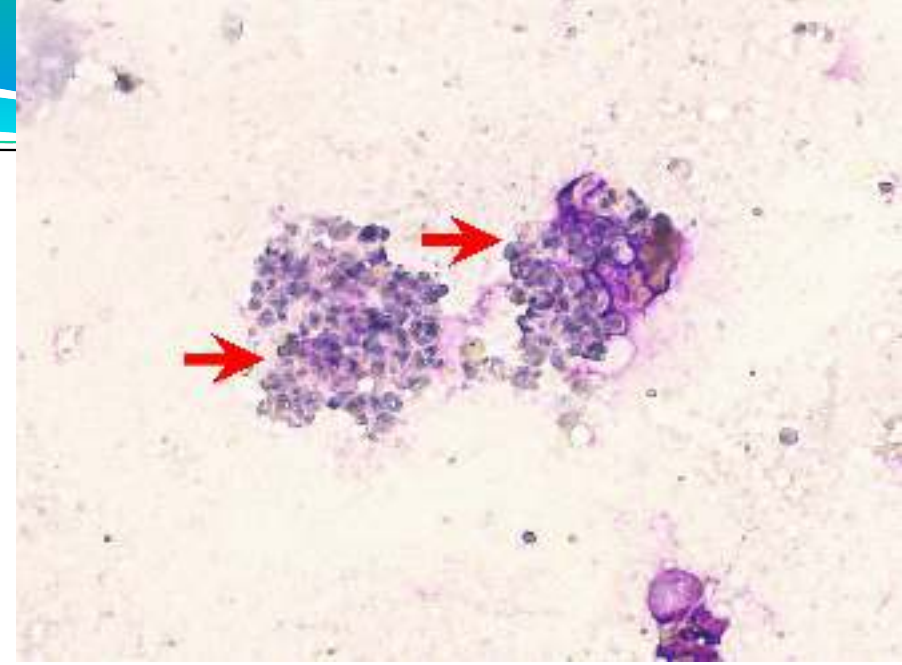
Doç. Dr. Selma ATEŞ
Aralık 2018
HATAY

SUNUM PLANI

- Etiyoloji
- Epidemiyoloji
- Patogenez
- Risk
- HIV li hastada PCP
- Klinik
- Tanı
- Tedavi

ETİYOLOJİ

- Tek hücreli
- Ökaryotik
- Protozoa \longrightarrow Ascomycetous Mantar
- *Pneumocystis carinii* sıçanlarda
- *P. jirovecii* ise insanlarda
- Enfeksiyon erken çocuklukta



- Hava yolu ile bulaş
- İnsandan insana bulaş
- PCP profilaksisi ve ART'nin kullanımı ile sıklığı azalmış
- Batı Avrupa ve ABD'de insidans < %1/yıl

EPİDEMİYOLOJİ

- 1940'larda infantlarda interstisyel plazma hücreli pnömoni
- 1960 konjenital immün yetmezlikli çocuklar ve malignite tedavisi gören yetişkinlerde sporadik vakalar
- 1980'li yıllarda AIDS hastalığının ortaya çıkmasıyla PCP vaka sayısında artış gözlenmiştir
- İmmünitesi baskılanmamış bireylerde hastalık oluşturmakta

PATOGENEZ

- Trofozoidler AC e pnömositlere bağlanır.
- Trofozoid ve kistlerde artış olur, Reaktif alveoler makrofajlar
- En önemli antijeni major surface glycoprotein,
 - MSG trofozoid formların alveoler epitel hücrelerine bağlanmasına eşlik eder.
 - Makrofajlara mannoz reseptörleri aracılığıyla bağlanarak etkenin uzaklaştırılmasını engeller.
 - CD4+ T lenfositlerde proliferasyon ve sitokin salınımı olur.
 - İnterlökin (IL) -1, IL-2 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-A) artar. Monositlerin uyarılması ile IL-8 ve tnf- α salınır.

PATOGENEZ

- Yaygın alveoler hasar
- Alveoler lümen proteinöz bir eksüda ile dolar.
- Mononükleer hücre infiltrasyonu,
- Sürfaktan fosfolipidlerinde azalma,
- Alveoler septalarda ödem, kalınlaşma ve fibrozis
- Akciğer kompliyansı ve gaz değişimi bozulur.
- Hipoksi, alveoler-arteryel oksijen gradiyentinde artma,
- Respiratuar alkaloz, vital kapasite ve difüzyon kapasitesinde azalma

RİSK FAKTÖRLERİ

- CD4 hücre sayısı 200 hücre/mm³ den daha az
- CD4 hücre yüzdesi < %14
- PCP epizotu
- Oral pamukçuk
- Rekürren bakteriyel pnömoni
- İstemsiz kilo kaybı
- Yüksek HIV RNA düzeyleri

HIV'Lİ HASTADA PCP

- Solunum yetmezliği kademeli
- Bal sıvısı çok sayıda organizmayı içerir
- Tanı kolay

KLİNİK FORMLAR

- Akciğer
- Kemik iliği
- Lenf bezleri
- Karaciğer
- Kalp
- Dalak
- Genitoüriner
- Göz
- Kulak
- Böbrek
- Cilt
- Mastoid
- Tiroid bezi
- Merkezi sinir sistemi

KLİNİK

- Takipne, Taşikardi
- Ateş %80
- Dispne %95
- Öksürük %95
- Oral pamukçuk
- Nadiren balgam, hemoptizi ve göğüs ağrısı
- Yaygın kuru raller

KLİNİK

Hipoksi

Hafif

- Oda havasındaki arteriyel oksijen [PO₂] ≥70 mm hg
- Alveoler arteriyel O₂ gradyan [a-a] DO₂ <35 mmhg)


Orta

- [aa] DO₂ 35 ≤ - <45 mm hg

Şiddetli

- [aa] DO₂ ≥45 mm hg).

Pneumocystis jirovecii Can Be Productively Cultured in Differentiated CuFi-8 Airway Cells

Verena Schildgen, Stephanie Mai, Soumaya Khalfaoui, Jessica Lüsebrink, Monika Pieper, Ramona L. Tillmann, Michael Brockmann,  Oliver Schildgen

Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Klinikum der Privaten Universität Witten-Herdecke mit Sitz in Köln, Institut für Pathologie, Cologne, Germany

V.S. and S.M. contributed equally to this article.

ABSTRACT Although *Pneumocystis jirovecii* is a well-known and serious pathogen, all previous attempts to isolate, cultivate, and propagate this fungus have failed. This serious challenge in microbiology was addressed in the present study. We examined whether *P. jirovecii* could be cultured in a permanent three-dimensional air-liquid interface culture system formed by CuFi-8 cells, a differentiated pseudostratified airway epithelial cell line. Cultured pseudostratified cells were inoculated with bronchoalveolar fluid that had been confirmed to be positive for *P. jirovecii* using PCR. Five days later, the cells and basal medium were harvested and tested for *P. jirovecii* using quantitative PCR (qPCR), commercially available immunofluorescence detection assays, and Grocott staining of formalin-fixed, paraffin-embedded thin sections of infected-cell cultures. We successfully productively cultivated and propagated *P. jirovecii* from these *P. jirovecii*-positive bronchoalveolar lavage fluid (BALF) samples. Furthermore, we provide evidence that *P. jirovecii* induced cytopathic effects on lung epithelial cells and was even invasive in cell culture. To the best of our knowledge, the cell culture system developed herein represents the first methodology to enable molecular analyses of this pathogen's life cycle and further *in vitro* studies of *P. jirovecii*, such as assessments of drug sensitivity and resistance as well as investigations of the pathogen's stability against environmental factors and disinfectants.

IMPORTANCE This is the first report of the successful productive cultivation and propagation of *Pneumocystis jirovecii*, a human-pathogenic fungus of major clinical significance. These findings are groundbreaking because they will influence the field of diagnostic microbiology, facilitate the testing of antibiotics against *P. jirovecii*, and enable stability studies of this pathogen when exposed to the environmental factors and chemicals that hospitals are required to use for disinfection. Because productively culturing *P. jirovecii* has been attempted unsuccessfully for several decades, this study represents a breakthrough in this field.

- Klinik prezenta
- Kan testleri ve organizma rut
- Doku, bronko sitopatolojik g

dir ve

ik veya

TANI

Laboratuvar

- Serum LDH seviyesi
- Balgam, Bal , AC biyopsisi, açık biyopsi
 - Giemsa, Diff-Quik
 - Grocott-gomori
 - Metenamin gümüşü
 - Gram boyama efektif değil
 - İmmünofloresan boya

Laboratuvar

- PCR
- Seroloji
- **1,3 β -D-glukan**
 - Diğer mantar hastalıkları
 - Hemodiyaliz selüloz mebranları
 - Bazı ilaçlara bağlı pozitiflikler
- **Serum anti –major surface glycoprotein (Msg)**

TANI

Radyoloji

AKCİĞER GRAFİSİ

- % 90 Anormal
 - Difüz, bilateral simetrik buzlu cam
 - Perihiler başlayan bilateral diffüz kelebek desenli interstistiyel infiltratlar
 - Spontan pnömotoraks
- % 13-18'inde tüberküloz, kaposi sarkomu veya bakteriyel pnömoni
- % 30 olguda atipik bulgular



TANI

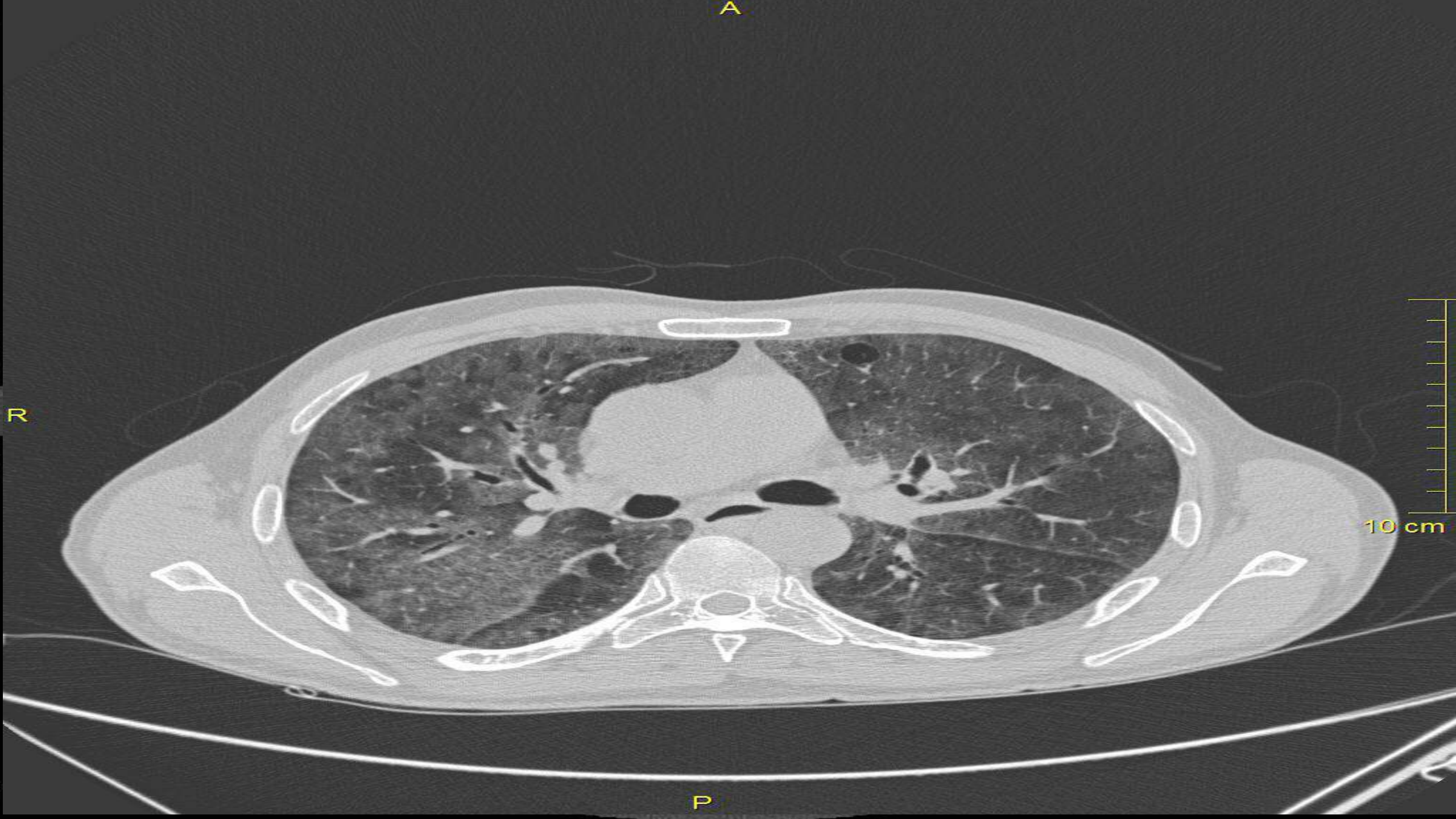
Radyoloji

İnce kesitli (BT)

- Yumuşak buzlu cam görüntüsü
- Normal olması yüksek negatif prediktif değere sahip

Nükleer tıp

- Gallium⁶⁷ akciğer sintigrafisi
- Heterojen veya homojen diffüz pulmoner tutulum



AYIRICI TANI

- Viral pnömoni
- CMV pnömonisi
- Tüberkülozu
- Anjiyoinvazif aspergilloz
- Bağışıklık yeniden yapılandırma inflamatuvar sendromu (IRIS)
- Sarkoidoz
- Wegener granülamatozis
- Pnemokonyozlar
- Hipersensivite pnömonisi
- Kaposi sarkomu
- Pulmoner emboli

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

How to Cite the Adult and Adolescent Opportunistic Infection Guidelines:

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. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (insert date) [include page numbers, table number, etc. if applicable]

It is emphasized that concepts relevant to HIV management evolve rapidly. The Panel has a mechanism to update recommendations on a regular basis, and the most recent information is available on the *AIDSinfo* website (<http://aidsinfo.nih.gov>).



Access *AIDSinfo*
mobile site

Downloaded from <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 10/22/2017

PRİMER PROFİLAKSİ

- **Endikasyonlar:**

- CD4 sayısı <200 hücre / mm^3 **(AI)**
- Toplam lenfosit sayısı CD4 $< \% 14$ **(BII)**
- CD4 sayısı $200 < - <250$ hücre / mm^3 , eğer ART başlanmayacak, CD4 hücre sayısı her 3 ayda bir takip mümkün değilse **(BII)**.

Toksoplazmozun için pirimetamin / sülfadiazin alan hastalar da PCP için ilave profilaksi gerekmez (AII)

PRİMER PROFİLAKSİ

Tercih Edilen Tedavi:

- **TMP-SMX**, 1 DS PO günlük (AI)
- **TMP-SMX**, 1 SS PO günlük (AI)

Alternatif Tedavi :

- **TMP-SMX** 1 DS PO, haftada üç kez (BI) veya
- **Dapsone**, günlük 100 mg PO veya 50 mg PO BID (BI) veya
- **Dapsone** 50 mg PO günlük + (**pirimetamin** 50 mg + **lökovorin** 25 mg) PO haftalık (BI) veya
- (**Dapsone** 200 mg + **pirimetamin** 75 mg + **lökovorin** 25 mg) PO haftalık (BI) veya
- Her ay Respigard II™ nebülizör yoluyla **aerosolize pentamidine** 300 mg (BI) veya
- **Atovaquon** 1500 mg PO günlük gıdalarla (BI) veya

(**Atovaquone** 1500 mg + **pirimetamin** 25 mg + **lökovorin** 10 mg) PO ile günlük yiyeceklerle (CIII)

PRİMER PROFİLAKSİ

Sonlandırma Endikasyonları :

- CD4 sayısı, ART'ye cevap olarak en az 3 ay boyunca <200 hücre / mm^3 'den $200 \leq$ hücre / mm^3 'e yükselmişse kesilebilir **(AI)** .
- CD4 sayımı 100-200 hücre / mm^3 ve HIV RNA'sı en az 3-6 aylık algılama sınırının altında kalırsa, düşünebilir **(BII)**

Yeniden Başlama Endikasyonları :

- CD4 sayısı < 100 hücre / mm^3 **(AIII)**
- CD4, 100-200 hücre / mm^3 ve tespit edilen limitinin üstünde HIV RNA'sı varsa **(AIII)**.

PRİMER PROFİLAKSİYİ KESMENİN FAYDALARI

- Önleyici faydaları sınırlı
- Hap yükü
- Maliyet
- İlaç toksisitesi
- İlaç etkileşimleri
- Dirençli patojenlerin seçilme olasılığını azaltma

Dihydropteroate Synthase Mutations in *Pneumocystis* Pneumonia: Impact of Applying Different Definitions of Prophylaxis, Mortality Endpoints and Mutant in a Single Cohort

Christina Yoon^{1,†,*}, Anuradha Subramanian^{1,†}, Amy Chi¹, Kristina Crothers², Steven R. Meshnick³, Steve M. Taylor^{3,4}, Charles B. Beard⁵, Leah G. Jarlsberg¹, Gena G. Lawrence⁵, Melissa Avery⁵, Alexandra Swartzman¹, Serena Fong¹, Brenna Roth⁴, and Laurence Huang¹ on behalf of the International HIV-associated Opportunistic Pneumonias (IHOP) Study

¹San Francisco

²University of

³Gillings School of
USA

⁴Duke University

⁵Centers for Disease

- 10 yıllık çalışma
- 372 PCP epizoduna sahip 342 HIV bulaşmış hasta
- DHPS genotiplendirme 325 örnekleme başarılı olmuştur
- Mutasyonlar profilaksi kullanımı ile ilişkili
- Mortalite ile ilişki yok

Abstract

Pneumocystis jirovecii dihydropteroate synthase (DHPS) gene mutations are well-reported. Although sulfa prophylaxis generally is associated with DHPS mutant infection, whether mutant infection is associated with poorer clinical outcomes is less clear. The differing definitions of sulfa prophylaxis and the different mortality endpoints used in these studies may be one explanation for the conflicting study results. Applying different definitions of prophylaxis, mortality endpoints and DHPS mutant to 301 HIV-infected patients with *Pneumocystis* pneumonia, we demonstrate that prophylaxis, irrespective of definition, increased the risk of infection with pure mutant (any prophylaxis: AOR 4.00, 95% CI: 1.83–8.76, $p < 0.001$) but not mixed genotypes (any prophylaxis: AOR 0.78, 95% CI: 0.26–2.36, $p = 0.65$). However, infection with mutant DHPS, irrespective of definition, was not associated with increased mortality (all-cause or PCP death) at the three time-intervals examined (all $p > 0.05$). Future studies should standardize key variables associated with DHPS mutant infection as well as examine DHPS mutant subtypes (pure mutant vs. mixed infections) – perhaps even individual DHPS mutant genotypes – so that data can be pooled to better address this issue.

TEDAVİ

TMP-SMX profilaksisine rağmen PCP gelişen hastalar genellikle standart dozlarda TMP-SMX ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir **(BIII)**

TEDAVİ

Hafif- Orta

Toplam Süre = 21 gün (All)

- **Tercih Edilen Tedavi:**

- **TMP-SMX:** (TMP 15-20 mg / kg / gün ve SMX 75-100 mg / kg / gün), 3 e bölünmüş dozda (AI) veya
- **TMP-SMX DS** - 2 tablet TID (AI).

- **Alternatif tedavi:**

- **Dapsone** 100 mg PO günlük + **TMP** 15 mg / kg / gün PO (3e bölünmüş doz) (BI) veya
- **Primaquine** 30 mg (baz) PO günlük + **Clindamycin** PO (450 mg 6 saatde veya 600 mg 8 saatde) (BI) veya
- **Atovaquone** 750 mg PO BID ile yiyecek (BI)

TEDAVİ

Orta - Ciddi

Tercih Edilen Tedavi:

- **TMP-SMX:** (TMP 15-20 mg ve SMX 75-100 mg) / kg / gün IV. 6yada 8 saat (AI)
klinik düzelmeden sonra PO'ya geçebilir (AI).

Alternatif tedavi:

- **Pentamidin** 1X4 mg / kg **IV** günde bir kez en az 60 dakika infüze edilir (AI); toksisite nedeniyle günde bir kez 3 mg / kg IV dozunu azaltabilir (BI)
- **Primaquine** 1X30 mg (baz) PO + (**Clindamycin** 3X600 - 900 mg IV / (AI).
- ** *Yardımcı kortikosteroidler orta ve ağır vakalarda endikedir (AI)*

Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalara caspofungin eklenmesi

TEDAVİ

Yardımcı kortikosteroidler

Orta ila ciddi PCP için:

- 72 saat içinde başlanmalı **(AI)**
- IV metilprednizolon, prednizon dozunun% 75'i olarak verilebilir
 - 1-5 gün 40 mg oral 2 doz
 - 6-10 gün 40 mg oral günlük
 - 11-21 gün 20 mgr oral günlük

PROGNOZ

- Sađ kalımı artmış
- YBÜ gereken hipoksemiye sahip hastalarda prognoz kötüdür
- Ciddi PCP de YBÜ kabul veya mekanik ventilasyon önerilmelidir
- Mortalite %10-20

Early Antiretroviral Therapy Reduces AIDS Progression/Death in Individuals with Acute Opportunistic Infections: A Multicenter Randomized Strategy Trial

PCP tanısının ilk 2 haftası içinde ART almayan hastalara ART tedavi başlanmalı (AI)

Methods and Findings: A5164 was a randomized strategy trial of “early ART” - given within 14 days of starting acute OI treatment versus “deferred ART” - given after acute OI treatment is completed. Randomization was stratified by presenting OI and entry CD4 count. The primary week 48 endpoint was 3-level ordered categorical variable: 1. Death/AIDS progression; 2. No progression with incomplete viral suppression (ie HIV viral load (VL) ≥ 50 copies/ml); 3. No progression with optimal viral suppression (ie HIV VL < 50 copies/ml). Secondary endpoints included: AIDS progression/death; plasma HIV RNA and CD4 responses and safety parameters including IRIS. 282 subjects were evaluable; 141 per arm. Entry OIs included *Pneumocystis jirovecii* pneumonia 63%, cryptococcal meningitis 12%, and bacterial infections 12%. The early and deferred arms started ART a median of 12 and 45 days after start of OI treatment, respectively. The difference in the primary endpoint did not reach statistical significance: AIDS progression/death was seen in 20 (14%) vs. 34 (24%); whereas no progression but with incomplete viral suppression was seen in 54 (38%) vs. 44 (31%); and no progression with optimal viral suppression in 67 (48%) vs 63 (45%) in the early vs. deferred arm, respectively ($p = 0.22$). However, the early ART arm had fewer AIDS progression/deaths (OR = 0.51; 95% CI = 0.27–0.94) and a longer time to AIDS progression/death (stratified HR = 0.53; 95% CI = 0.30–0.92). The early ART had shorter time to achieving a CD4 count above 50 cells/mL ($p < 0.001$) and no increase in adverse events.

Conclusions: Early ART resulted in less AIDS progression/death with no increase in adverse events or loss of virologic response compared to deferred ART. These results support the early initiation of ART in patients presenting with acute AIDS-related OIs, absent major contraindications.

Trial Registration: ClinicalTrials.gov NCT00055120

IRIS

- PCP'yi takiben IRIS nadir

PCP ile ilişkili IRIS yönetimi iyi tanımlanmamıştır
Solunum yetmezliği olan hastalarda, diğer nedenler ekarte edilirse
kortikosteroidleri önermektedir

YAN ETKİ -1

TMP-SMX'e karşı yan etki oranları yüksek (% 20-85)

- **Döküntü** (% 30-55)
(Stevens-Johnson sendromu dahil)
- **Ateş** (% 30-40),
- **Lökopeni** (% 30-40)
- **Trombositopeni** (% 15)
- **Azotemi** (% 1-% 5)
- **Hepatit** (% 20)
- **Hiperkalemi**

Destekleyici tedavi yapılmalıdır (AIII)

- **Antihistaminikler**
- **Antiemetik**
- **Antipiretik**

YAN ETKİ-2

Alternatif tedavilerin en sık görülen yan etkileri

Dapson veya primakin

- Methemoglobnemi
- Hemoliz (özellikle G6PD eksikliği olanlarda); döküntü ve ateş ile

Dapsone

- Azotemi,
- Pankreatit,
- Hipo- veya hiperglisemi,
- Lökopeni, elektrolit anormallikleri

Pentamidin

- Kardiyak ritim bozukluğu
- Anemi
- Döküntü
- Ateş

Primaquine

- Diyare
- Baş ağrısı
- Mide bulantısı
- İshal
- Döküntü

• Atoavkuon

- Transaminaz yükselmeleri

YAN ETKİ-3

- Hayatı tehdit etmeyen yan etkilerde ilaç devamı
- Hafif yan etki nedeniyle TMP-SMX kesilirse
 - Düzelmeden sonra yeniden başlama **(AII)**
 - Doz yavaş yavaş artabilir (duyarsızlaştırma) **(BI)**
 - Düşük dozda veya sıklıkla verilebilir **(CIII)**
- Olası veya kesin Stevens Johnson sendromlu veya Toksik epidermal nekroliz hastalarda terapi devam ettirilmeden sonlandırılmalıdır **(AIII)**

TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI

- 1/3 ünde toksisiteye bağlı başarısızlık
 - Başka bir rejime geçiş **(BII)**
- TMP-SMX etkili değil veya toksisite
 - Orta ila şiddetli hastalık için
 - Parenteral pentamidin veya
 - Oral primakin + intravenöz klindamisin **(BII)**

Hafif hastalık

- Atovaquone **(BI)**

TEDAVİ BAŞARISIZLIĞI

- PCP tedavisinden 4-8 gün sonra kan gazı ile belgelenen solunum fonksiyonlarının düzelmemesi veya kötüleşmesi olarak tanımlanır
- İlaç etkisizliğine bağlı % 10
- Tedavi değişikliği için en az 4-8 gün beklemelidir **(BIII)**

SEKONDER PROFİLAKSİ

TERCİH EDİLEN TEDAVİ

- **TMP-SMX**, 1 DS PO günlük (AI)
- **TMP-SMX**, 1 SS PO günlük (AI)

ALTERNATİF TEDAVİ

- **TMP-SMX** 1 DS PO, haftada üç kez (BI)
- **Dapsone**, günlük 100 mg PO veya 50 mg PO 2doz (BI) veya
- **Dapsone** 50 mg PO günlük + (**pirimetamin** 50 mg + **lökovorin** 25 mg) PO haftalık (BI) veya
- (**Dapsone** 200 mg + **pirimetamin** 75 mg + **lökovorin** 25 mg) PO haftalık (BI) veya
- Her ay Respigard II TM nebulizör yoluyla **aerosolize pentamidine** 300 mg (BI) veya
- **Atovaquoon** 1500 mg PO günlük gıdalarla (BI) veya
- **Atovaquone** 1500 mg + **pirimetamin** 25 mg + **lökovorin** 10 mg PO ile günlük gıda ile (CIII)

SEKONDER PROFİLAKSİ

- Tedavinin tamamlanmasının sonra başlatılmalı
- ART ye bağlı immün cevap gelişene kadar sürdürülmelidir **(AI)**

SEKONDER PROFİLAKSİ

Kesme Endikasyonları

- ART tedavisi ile 3 aydan fazla CD4 sayısı <200 hücre/mm³'den $- > 200$ hücre/mm³'e yükselmiş **(BII)**
- CD4 sayımı 100-200 hücre / μ L arasında ise ve HIV RNA'nın en az 3-6 aylık süre tesbit edilen sınırlarının altında ise **(BII)**
- PCP, ART' almayan hastalarda CD4 200 hücre/mm³'lük den fazla olan hastalar için, HIV plazma RNA seviyeleri, en az 3-6 aylık algılama limitlerinin altında olan hastalarda, bu önerileri destekleyecek veri olmamasına rağmen profilaksinin kesilmesi düşünülebilir **(CIII)**.

Bir PCP atağı, ART sırasında CD4 yaklaşık >200 hücre/mm³ iken ortaya çıkarsa, yaşam için PCP profilaksisine devam edilmeli **(BIII)**

SEKONDER PROFİLAKSİ

Yeniden Başlatma Endikasyonları

CD4 sayısı 200 hücre / mm³'e (AIII) düşerse

GEBELİKTE TEDAVİ

- İlk trimesterdeki kadınlarda fayda görmeleri nedeniyle hala TMP-SMX ile tedavi **(AIII)**
- TMP-SMX'e yanıt vermiyorsa alternatif terapiler kullanılabilir **(AI)**
 - Dapson ve TMP,
 - Primakin + klindamisin,
 - Atovakuun süspansiyonu
 - IV pentamidin bulunur.
- Her gebe kadın için rutin olarak 0.4 mg/gün folik asit takviyesi önerilir

GEBE

Adjuvan kortikosteroid

Orta-şiddetli hastalar (AIII)

- Maternal hipertansiyon
- Glukoz intoleransı
- Gestasyonel diyabet
- Enfeksiyon riskinde artış ile ilişkili olabilir

GEBE

- Profilaktilakside TMP-SMX (AIII)
- Teratojenite ilgili teorik endişeler göz önüne alındığında Alternatif
 - Aerosolize pentamidin
 - Oral atovakuon kemoprofilaksiyi bırakmak yerine düşünebilir (CIII)

ŞİDDET DEĞERLENDİRME PROGNOSTİK

- İleri yaş
- PCP profilaksisinin önceden alınması
- Hastanede yatış sırasındaki zayıf oksijenizasyon
- Serum LDH düzeylerinin yükselmesi
- Düşük hemoglobin ve serum albümin düzeyleri
- BAL sıvısında nötrofili
- Pnömotoraks
- Tıbbi komorbiditenin varlığı
- Mekanik ventilasyon gereksinimi

ALTERNATİF TEDAVİ

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO)

- Maksimal medikal tedaviye dirençli solunum ve / veya dolaşım yetmezliği için kabul edilmiş kurtarma tedavisi haline gelmektedir.

CASE REPORT

Open Access



Successful treatment of severe *Pneumocystis pneumonia* in an immunosuppressed patient using caspofungin combined with clindamycin: a case report and literature review

**Trofik formlarını ortadan kaldıran TMP-SMZ'nin aksine Caspofungin, kistik formları temizler
Caspofungin gibi ekinokandinlerin *P. jirovecii* enfeksiyonuna karşı klinik kullanımını hâlâ tartışmalıdır.**

and sustained prolonged corticosteroid therapy. There was an urgent need for an alternative regimen due to the severe response to TMP-SMZ. The patient was successfully treated with a combination therapy of caspofungin and clindamycin.

Conclusion: Caspofungin combined with clindamycin is an optional treatment for PCP when treatment with TMP-SMZ fails or in patients who cannot tolerate TMP-SMZ.

Keywords: *Pneumocystis pneumonia*, Caspofungin, Clindamycin

Eosinophils contribute to early clearance of *Pneumocystis murina* infection

Taylor Eddens^{§,*}, Waleed Elsegeiny^{§,*}, Michael P. Nelson[^], William Horne[§], Brian T. Campfield^{§,§}, Chad Steele^{^,&}, and Jay K. Kolls^{§,&}

[§]Richard King Mellon Foundation Institute for Pediatric Research, Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

^{*}University of Pittsburgh School of Medicine, Department of Immunology, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

[§]Division of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

[^]Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL

Abstract

Pneumocystis pneumonia remains a common opportunistic infection in the diverse immunosuppressed population. One clear risk factor for susceptibility to *Pneumocystis* is a declining CD4⁺ T-cell counts in the setting of HIV/AIDS or primary immunodeficiency. Non-HIV infected individuals taking immunosuppressive drug regimens targeting T-cell activation are also susceptible. Given the crucial role of CD4⁺ T-cells in host defense against *Pneumocystis*, we used RNA-sequencing of whole lung early in infection in wild type and CD4-depleted animals as an unbiased approach to examine mechanisms of fungal clearance. In wild type mice, a strong eosinophil signature was observed at day 14 post-*Pneumocystis* challenge and eosinophils were increased in the bronchoalveolar lavage fluid of wild type mice. Furthermore, eosinophilopoiesis-deficient *Gata1^{tm6Sho}/J* mice were more susceptible to *Pneumocystis* infection when compared to BALB/c controls and bone marrow derived eosinophils had *in vitro* *Pneumocystis* killing activity. To drive eosinophilia *in vivo*, *Rag1^{-/-}* mice were treated with a plasmid expressing IL-5 (pIL5) or an empty plasmid control via hydrodynamic injection. pIL5 treated mice had increased serum IL-5 and eosinophilia in the lung, as well as reduced *Pneumocystis* burden compared to mice treated with control plasmid. Additionally, pIL5 treatment could induce eosinophilia and reduce *Pneumocystis* burden in CD4-depleted C57Bl/6 and BALB/c mice, but not eosinophilopoiesis-deficient *Gata1^{tm6Sho}/J* mice. Taken together, these results demonstrate that an early role of CD4⁺ T-cells is to recruit eosinophils to the lung and that eosinophils are a novel candidate for future therapeutic development for *Pneumocystis* pneumonia in the immunosuppressed population.

Active immunization against *Pneumocystis carinii* with p55-v3 DNA vaccine in rats

Yanmei Feng, Shuliang Guo, Tao Jiang, Xiaoli Han, Ping Liu, Tingting Wu, Yongai Luo

<https://doi.org/10.1139/w11-023>

ORIGINAL ARTICLE

Synthetic p55 tandem DNA vaccine against *Pneumocystis carinii* in rats

Hua Fan, Jiu-Ying Guo, Su-Li Ma, Nan Zhang and Chun-Li An

Department of Pathogen Biology, College of Basic Medical Sciences, China Medical University, Shenyang 110122, China

ABSTRACT

Pneumocystis pneumonia (PCP) occurs predominately in patients with impaired immunity. Because standard PCP chemoprophylaxis and chemotherapies have limitations, immunotherapy, particularly vaccination, offers an attractive alternative approach for PCP prevention and treatment. The goal of this study was to evaluate the potential of DNA vaccines targeting two closely related antigens, p55-v0 and p55-v3, in an immunosuppressed rat PCP model. We found that immunization with p55-v0 and p55-v3 DNA vaccines afforded a similar level of protection to rats against PCP, as evidenced by significant reductions in organism burdens, improved histological scores, and lower lung weight to body weight ratios. Additionally, vaccination elicited both cellular and humoral immunity in immunosuppressed rats. Our data suggest the potential of p55 DNA vaccines to protect against PCP in rats. Future work should focus on epitope mapping and identifying protective moieties in each gene.

Key words: *Pneumocystis carinii*, p55-v3, DNA vaccine, rat

ABSTRACT

Pneumocystis spp. are opportunistic fungal pathogens that are closely associated with severe pneumonia and pulmonary complications in patients with impaired immunity. In this study, the antigenic epitopes of the gene encoding the 55 kDa antigen fragment of *Pneumocystis* (p55), which may play an important role in *Pneumocystis pneumonia*, were analyzed. A gene containing tandem variants of the p55 antigen was synthesized and named the tandem antigen gene (TAG). TAG's potential as a DNA vaccine was assessed in immunosuppressed rats. Immunization with p55-TAG DNA vaccine significantly reduced both the pathogen burden and lung-weight to body-weight ratios. Additionally, p55-TAG vaccination in immunosuppressed rats elicited both cell-mediated and humoral immunity.

Key words *Pneumocystis*, p55, DNA vaccine, tandem antigen gene.



TEŞEKKÜRLER...