

# İmmün Yetmezliği Olmayan Sağlıklı Bir Kişide *Pneumocystis Jerovici* (*Pneumocystis Carinii*) Pnömonisi

Semra Dinmez, Aykut Çilli, Ömer Özbudak

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

## ÖZET

*Pneumocystis jerovici* pnömonisi (PJP) özellikle altta yatan T lenfosit bozukluklarının bulunduğu bağışıklık sorunu bulunan hastalarda görülen bir komplikasyondur. Ancak bağışıklık sorunu bulunmayan az sayıda kişide de PJP geliştiği bildirilmiştir. Biz de literatür eşliğinde, sağlıklı bir erişkinde gelişen PJP olgusunu sunuyoruz. Kırk iki yaşındaki erkek hasta 15 gündür süren ateş, öksürük, kanlı ve pürülan balgam çıkarma, göğüs ağrısı, progresif olarak artan nefes darlığı yakınmalarıyla başvurdu. Akciğer grafisinde bilateral orta ve alt zonlarda yaygın heterojen infiltrasyon izlendi. Geniş spektrumlu antibiyotiklerle yapılan kombinasyon tedavisine yanıt alınamaması üzerine alınan bronşiyal yıkama örneklerinde, direkt immüno Floresan incelemede *P. jerovici* antijeni saptandı. Bunun üzerine başlanan kotrimoksazol tedavisi sonrasında, hastanın klinik ve radyolojik bulgularında çarpıcı düzelme elde edildi. Daha öncesine ait immün yetmezlikle gidebilecek komorbid hastalığı, kortikosteroid kullanımı hikâyesi olmayan olguda, PJP'ye neden olabilecek faktörlerin araştırılması için ELISA ile bakılan HIV serolojisi negatif, CD<sub>4</sub> pozitif T lenfosit sayısı ve immünglobülin düzeyleri normal bulundu. Sonuç olarak, altta yatan immün yetmezlik yaratıcı bir durum bulunmasa da, *P. jerovici*'ye bağlı ağır toplum kökenli pnömoni gelişebilmektedir.

Anahtar sözcükler: *Pneumocystis jerovici* pnömonisi, sağlıklı, erişkin

Toraks Dergisi, 2005;6(1):77-80

## ABSTRACT

### *Pneumocystis Jerovici* (*Pneumocystis Carinii*) Pneumonia in a Non-immunocompromised Adult

*Pneumocystis jerovici* pneumonia (PJP) is a well recognized complication in certain groups of immunocompromised patients generally with underlying T lymphocyte disorders. We report a case of PJP in an immunocompetent adult. The 42-year-old male patient presented with fever, cough, bloody sputum, chest pain and increasing dyspnea. Chest radiography revealed bilateral diffuse infiltrations in the middle and basal zones. He was unresponsive to a combination of broad spectrum antibiotics. The diagnosis of PJP was made by presence of *P. jerovici* in direct immunofluorescence examination of bronchial lavages. He did not have a history of systemic illness, corticosteroid use or any risk factors for HIV infection and HIV serology was negative. The immunoglobulin levels were within normal ranges. CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> ratio was 1.07, but CD<sub>4</sub> count was normal. The patient recovered promptly after prescription of co-trimoxazole therapy; chest radiography and arterial blood gas tensions improved dramatically. We conclude that *P. jerovici* may cause severe community acquired pneumonia even in the absence of a clinically evident immunodeficient state.

Keywords: *Pneumocystis jerovici* pneumonia, healthy, adult

Toraks Dergisi, 2005;6(1):77-80

Geliş tarihi: 27.07.2003

Kabul tarihi: 13.01.2004

Yazışma Adresi: Dr. Aykut Çilli  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı  
Dumlupınar Bulvarı, 07058 Kampus-Antalya  
Faks : (0242) 227 44 90  
E-posta : acilli@akdeniz.edu.tr

## GİRİŞ

*Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PJP) özellikle altta yatan T lenfosit bozukluklarının bulunduğu bağışıklık sorunu bulunan hastalarda görülen bir komplikasyondur. Kemoprofilaksi yapılmayan HIV enfeksiyonlu olgular yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Bu olgularda %80'e varan oranlarda *P. jirovecii* pnömonisi gelişebilmektedir [1,2]. Diğer önemli risk grupları kemoprofilaksi almayan organ transplant alıcıları (%3.4-43), kemoterapi almakta olan malignite hastaları (%2.6-43) ve uzun dönem kortikosteroid kullanan hastalardır [1]. Bağışıklık sorunu bulunmayan az sayıda sağlıklı kişide de PJP geliştiği bildirilmiştir [3-5]. Biz de literatür eşliğinde, sağlıklı bir erişkinde gelişen PJP olgusunu sunuyoruz.

## OLGU

Kırk iki yaşındaki erkek hasta 15 gündür süren ateş, öksürük, kanlı ve pürülan balgam çıkarma, yaygın sıkıştıcıcı vastsıfta göğüs ağrısı, son bir haftadır var olan ve progresif olarak artan nefes darlığı yakınmalarıyla hastanemize başvurdu. Bu semptomlarla eşzamanlı olarak başlayan el ve ayakların küçük eklemelerinde şişlik, hareket kısıtlılığı ve ağrı tariflemektedir. Bu şikayetler nedeniyle başka bir sağlık merkezinde pnömoni tanısıyla 5 gün kadar yatırılmış ve sistemik antibiyotik (sefazolin+klaritromisin+gentamisin) tedavisi almış olan hasta, şikayetlerinde düzelme olmaması üzerine kendi isteğiyle hastanemize başvurdu. Hastanın ilk değerlendirmesinde tansiyon arteryel 120/60 mmHg, nabız 99/dk, solunum sayısı 29/dk, vücut ısısı 37.5°C idi. Taşipneik, dispneik ve ortopneik olan hastanın kardiyovasküler sistem muayenesinde aritmi, solunum sistemi muayenesinde bilateral bazallerde ince raller saptandı. Ekstremitelerde muayenesinde sağ üçüncü metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemlerde, sağ ayak bileğinde hafif şişlik ve hassasiyet mevcuttu. Özgeçmişinde 22 yaşında geçirilmiş akut eklem romatizması öyküsü dışında özellik yoktu. İntravenöz ilaç veya kortikosteroid kullanımı, kan transfüzyonu, şüpheli cinsel ilişki öyküsü yoktu.

Biyokimyasal tetkiklerinde hemoglobin 10.6 gr/dl, lökosit 14 800/mm<sup>3</sup>, trombosit: 333 000/mm<sup>3</sup>, CRP 17.8 mg/dl, sedimentasyon hızı 98 mm/saat, BUN 13 mg/dl, kreatinin 1.03 mg/dl, ALT 88 U/L, AST 103 U/L ve LDH 549 U/L idi. Serum elektrolitleri, açlık kan şekeri, idrar analizi, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı normal sınırlardaydı. Oda havasında alınan arteryel kan gazlarında paO<sub>2</sub> 63.8 mmHg, paCO<sub>2</sub> 32.9 mmHg, pH 7.47, HCO<sub>3</sub> 25.3, oksijen satürasyonu %93.6, AaDO<sub>2</sub> 45 idi. Elektrokardiyografisinde atriyal fibrilasyon mevcuttu.

Akciğer grafisinde bilateral orta ve alt zonlarda yaygın

heterojen infiltrasyon izlendi (Şekil 1). Bu bulgularla ağır toplum kökenli pnömoni düşünülen ve eklem bulguları reaktif artrit olarak değerlendirilen hastaya ampirik olarak sulbaktam-ampisilin ve klaritromisin intravenöz olarak başlandı. Mikrobiyolojik inceleme için uygun balgam örneği elde edilemedi. Takibinde aritmisi spontan olarak düzelen hastanın çok sayıdaki kan kültürlerinde üreme olmadı. Antibiyotik tedavisinin 4. gününde klinik ve radyolojik olarak progresyon saptanması, ateş yanıtı alınmaması nedeniyle dirençli bir mikroorganizmayla infekte olabileceği düşünülerek bronkoskopik olarak örnekleri alındı; sulbaktam-ampisilin tedavisi kesilerek siprofloksasin ve imipenem tedavileri başlandı. Bronkoskopide akut enfeksiyonla uyumlu olarak bronş mukozasında yaygın hiperemi ve ödem izlendi.

Ekokardiyografi bulguları mitral ön kapakta fibrotik kalınlaşma dışında doğaldı; vejetasyon saptanmadı. Bilgisayarlı toraks tomografisinde ve yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisinde bilateral minimal plevral sıvı, subplevral alanlar dışında yaygın bilateral alveoler infiltrasyon alanları izlendi (Şekil 2). Bu görünümmler öncelikli olarak pulmoner vaskülitik tutulum, alveoler hemoraji veya fırsatçı enfeksiyon lehine yorumlandı. Alveoler hemoraji ön tanısıyla yapılan diffüzyon testinde DLCO<sub>c</sub>: %70.8 olarak bulundu; idrar sedimenti normaldi, bu nedenle vaskülit ön tanısından uzaklaşıldı.

Her iki bronş sisteminden alınan bronşiyal yıkama örneklerinin sitolojik incelemesinde az sayıda bronş epitel hücreleri dışında hücre izlenmedi; direkt floresan antikor testinde *Legionella* antijeni veya Erlich Ziehl-Nielsen boyama yöntemiyle aside dirençli basil saptanmadı. Lateks yöntemiyle bronş yıkama örneklerinde *Aspergillus*'a ait galaktomannan antijeni negatifti; ancak direkt floresan incelemede *P. jirovecii* antijeni pozitif bulundu. Bu bulgular üzerine başlanan ko-trimoksazol tedavisine çarpıcı yanıt alındı. Hastanın ateşi 48 saat içinde düştü; bir hafta içinde de akciğer grafisi, kan gazı ve biyokimyasal bulgularında düzelme oldu. Hasta ko-trimoksazol tedavisini üç haftaya tamamlamak üzere taburcu edildi. Tedavi sonundaki kontrolünde akciğer grafisi ve solunum fonksiyonları normal sınırlarda, yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi bulguları az miktarda hava hapsi dışında normal bulundu.

Daha öncesine ait immün yetmezlikle gidebilecek komorbid hastalığı bulunmayan olguda PJP'ye neden olabilecek faktörlerin araştırılması için ELISA ile bakılan HIV serolojisi negatifti. Kollajen doku belirteçleri ve ANCA negatif bulundu. Lökosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi için yapılan flow-sitometride CD<sub>4</sub> pozitif T lenfosit sayısı 888 (normal), CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> oranı 1.07 (azalmış) idi. Humoral immünitenin değerlendirilmesi için bakılan immünglobülin ve kompleman düzeyleri normal sınırlardaydı. Selüler

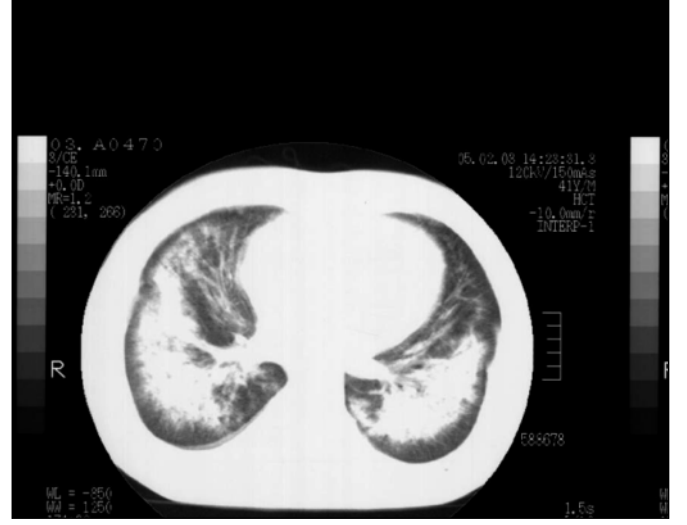


Şekil 1. Tedavi öncesi akciğer grafisi.

immünitinin değerlendirilmesi için yapılan PPD testi 13 mm olarak ölçüldü. Malignite taraması için yapılan batin ultrasonografisi normaldi. Ancak, Epstein-Barr virüsüne karşı antikor testleri şu şekildeydi: EBV VCA IgG pozitif, VCA IgM grayzone, IgG EBNA P72 pozitif, IgM p23 pozitif, EBV IgM+ IgG immünbloz reaktivasyonla uyumlu.

## TARTIŞMA

*Pneumocystis*, insanları da içeren pek çok memeli türünde solunum sistemi infeksiyonu oluşturur. Her memeli türüne özgü bir *Pneumocystis* türü vardır ve bunlar birbirleriyle çapraz infeksiyon oluşturmaz. *P. carinii*, ratları infekte eden türler için ayrıldığından, insanları infekte eden türler bugün *P. jirovecii* olarak yeniden isimlendirilmiştir. *P. jirovecii* pnömonisi, son yıllarda yapılan çalışmalarda ağırlıklı olarak tanı almamış ve bu nedenle antiretroviral ve anti-PJP profilaksisi almayan AIDS hastalarında geliştiği gözlenen fırsatçı bir infeksiyondur [2]. Olgumuzda da olduğu gibi, HIV ile infekte olmayan kişilerde PJP'nin daha fulminan bir seyir gösterdiği, ciddi akciğer inflamasyonuna ve hipoksemiye neden olabildiği bildirilmiştir [6,7]. HIV negatif 89 ve bağışıklık sorunu bulunan HIV pozitif 32 hastada gözlenen 121 PJP epizodunun değerlendirildiği bir çalışmada, HIV ile infekte olan hastalarda karakteristik olarak semptom süresinin daha uzun, ortalama yaşın daha küçük, terleme, kilo kaybı ve göğüs ağrısı gibi semptomların daha ön planda olduğu saptanmıştır [7]. Aynı çalışmada, HIV negatif hastalarda yoğun bakıma yatırılma oranlarının belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. HIV ile infekte olan olgu-



Şekil 2. Tedavi öncesi bilgisayarlı toraks tomografisi.

larda mortalite oranı %10-20 arasındayken, HIV ile infekte olmayan hastalarda %40-50 arasında değişmektedir [8]. Bu farkın, HIV ile infekte hastalarda diffüz pulmoner infiltratlar saptandığında PJP'nin beklenen bir hastalık olması nedeniyle tanı ve tedavi için girişimlerin erken safhada başlanmasıyla açıklanabileceğine dair görüşler bulunmaktadır [7]. Ancak mortalite oranlarındaki bu farklılık tüm çalışmalarda gösterilememiştir [9-11]. Benzer şekilde, olgumuzda da ilk planda düşünülen tanı PJP olmamış, dolayısıyla tanı ve tedavide bir miktar gecikme olmuştur. Geleneksel olarak PJP'nin latent bir infeksiyondan reaktivasyon şeklinde geliştiği düşünülmekteyken, son zamanlarda aktif edinilmiş bir infeksiyon olabileceğine dair veriler bildirilmiştir [12]. Birkaç çalışmada *P. jirovecii* DNA'sının çevresel örneklerden izole edildiği ve spesifik toprak maruziyeti ile (kampçılık, dağcılık, bahçe işleri ile uğraşma vb.) PJP insidansında artış görüldüğü bildirilmiştir [13,14]. Ancak, hastamızın öyküsünde benzer bir maruz kalma hikâyesi bulunmamaktaydı. Ek olarak, PJP hastalarıyla teması olan kişilerin nazofaringeal aspiratlarında ve bir sağlık çalışanın bronkoskopik örneklerinde *P. jirovecii* saptanmıştır [15,16]. Hastamızın da 5 gün süreyle başka bir hastanede yatırılmış olması, infekte bir kişiyle temas etmiş olma olasılığını düşük de olsa düşündürmektedir.

Son yıllarda PJP'nin SLE, Wegener granülomatozu, inflamatuvar miyopati, PAN gibi kollajen doku hastalıklarında görülebildiği ve ön planda genç erkek hastaları etkilediği bildirilmektedir [8]. Olgumuzda bu hastalıklara yönelik olarak bakılan kollajen doku belirteçleri ve ANCA negatif bulundu. Olgumuzun PJP açısından risk oluşturabilecek patolojilerin aydınlatılması için yapılan tetkiklerinde *Epstein-Barr virüsü*'ne (EBV) karşı antikor pozitifliği saptandı. An-

tikor titrelerindeki bu pozitiflik, devam eden infeksiyonun, reaktivasyonun veya yaşı tayin edilemeyen iyileşmiş bir infeksiyonun göstergesi olabilir. Hastada aktif EBV infeksiyonunun varlığı PJP'ye zemin hazırlayan bir faktör olarak düşünülebilir. EBV infeksiyonunun süpresör T hücrelerinin aktivitelerini artırdığı uzun zamandır bilinmektedir [17]. T süpresör hücrelerse, hem T hem de B lenfositlerin proliferasyonunu ve konak hücre immün cevabını baskılayabilme kapasitesine sahiptir. Bu şekilde meydana gelen immünolojik dengesizliğin, latent *P. jirovecii* organizmalarıyla infeksiyona zemin hazırlayabileceği bildirilmiştir. Stiller ve arkadaşları, sağlıklı genç bir erişkinde EBV ile *P. jirovecii*'ye bağlı subklinik pnömonitis birlikteliğini bildirmişlerdir [16]. Bu olguda ve olgumuzda, EBV reaktivasyonun örtüşen bir olay olabileceği ve altta yatan başka bir bağışıklığı baskılayan patolojiye sekonder olabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Bu durum gözönüne alınarak, hastamızda bağışıklığı baskılayabilecek diğer patolojilerin araştırılmasına önem verilmiştir. PJP'yle birliktelikleri daha önce bildirilmiş olan *Mycobacterium tuberculosis*, CMV gibi infeksiyon etkenleri ise olgumuzda saptanmamıştır [4,18-20].

Sonuç olarak, bu olgudan yola çıkarak diffüz pulmoner infiltrasyonlar ve solunum yetmezliğiyle başvuran olgularda, immün sisteme ait altta yatan bilinen bir patoloji olmasa da ayırıcı tanılar arasında PJP'nin de düşünülmesinin ve erken dönemde dahi tanı ve tedavi için gerekli girişimlerde bulunulmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I et al. Peripheral Blood CD4+ T-Lymphocyte counts during *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. *Chest* 2000;118:712-20.
2. Barry SM, Johnson MA. *Pneumocystis carinii* pneumonia: A review of current issues in diagnosis and management. *HIV Med* 2001;2:123-32.
3. Spangenthal S, Beer DJ, Snyderman DR et al. *Pneumocystis carinii* and cytomegalovirus pneumonia in a previously healthy adult. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:601-3.
4. Neidermaier G, Merlo C, Krause M. *Pneumocystis carinii* pneumonia in a previously healthy 46-year-old HIV negative patient. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127:631-5.
5. Cano S, Capote F, Pereira A et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without predisposing illnesses. Acute episode and follow-up of five cases. *Chest* 1993;104:376-81.
6. Jani K, Mehta NJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia presenting as a fever of unknown origin in a patient without AIDS. *Heart Lung* 2002;31:50-2.
7. Nuesch R, Bellini C, Zimmerli W. *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1999;29:1519-23.
8. Ward MM, Donald F. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue diseases: The role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum* 1999;42:780-9.
9. Ewig S, Bauer T, Schneider C et al. Clinical characteristics and outcome of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected and otherwise immunosuppressed patients. *Eur Respir J* 1995;8:1548-53.
10. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med* 1984;100:663-71.
11. Sterling RP, Bradley BB, Khalil KG et al. Comparison of biopsy proven *Pneumocystis carinii* pneumonia in acquired immune deficiency syndrome patients and renal allograft recipients. *Ann Thorac Surg* 1984;38:494-9.
12. Morris A, Beard CB, Huang L. Update on the epidemiology and transmission of *Pneumocystis carinii*. *Microbes Infect* 2002;4:95-103.
13. Navin TR, Rimland D, Lennox JL et al. Risk factors for community acquired pneumonia among persons infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2000;181:158-64.
14. Olsson M, Lidman C, Latouche S et al. Identification of *Pneumocystis carinii* f. Sp. hominis gene sequences in filtered air in hospital environments. *J Clin Microbiol* 1998;36:1737-40.
15. Vargas SL, Ponce CA, Gigliotti F et al. Transmission of *Pneumocystis carinii* DNA from a patient with *P. carinii* pneumonia to immunocompetent contact health care workers. *J Clin Microbiol* 2000;38:1536-8.
16. Stiller RA, Paradis IL, Dauber JH. Subclinical pneumonitis due to *Pneumocystis carinii* in a young adult with elevated antibody titers to Epstein-Barr virus. *J Infect Dis* 1992;66:926-30.
17. Tosato G, Magroth I, Koski I et al. Activation of suppressor T cells during Epstein-Barr virus-induced-infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 1979;301:1133-7.
18. Lentino JR, Brooks D. *Pneumocystis carinii* pneumonia and tuberculosis in an human immunodeficiency virus-seronegative patient without evidence of the idiopathic CD4+ T lymphopenia syndrom. *Clin Infect Dis* 1994;18:470-1.
19. Toledo AC Jr, de Castro MR. *Pneumocystis carinii* pneumonia, pulmonary tuberculosis and visceral leishmaniasis in an adult HIV negative patient. *Braz J Infect Dis* 2001;5:154-7.
20. Leung TF, Ng PC, Fok TF et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in an immunocompetent infant with congenital cytomegalovirus infection. *Infection* 2000;28:184-6.