

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Pneumocystis jirovecii pneumonia and agranulocytosis: a case report and literature review

Eglė Noreikaitė¹, Mindaugas Paulauskas^{2,3}

¹Vilnius university, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

²Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Vilnius, Lithuania

³Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Center of Infectious Diseases, Vilnius, Lithuania

Abstract

Background. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is an opportunistic infection that occurs in immunosuppressed patients with AIDS. Despite the decreasing number of cases due to the use of antiretroviral drugs and prophylaxis, pneumocystis pneumonia remains a life-threatening infection, affecting around 15% of HIV patients. The most effective drugs for its treatment, trimethoprim and sulfamethoxazole, have a myelosuppressive effect which can rarely lead to infectious complications.

Case presentation. We present the clinical case of a 50-year-old woman who was recently diagnosed with HIV infection, complaining of shortness of breath, weakness and fever. The patient was diagnosed with pneumocystis pneumonia and was treated with trimethoprim and sulfamethoxazole (TMP/SMX). During the course of treatment, agranulocytosis, pancytopenia and sepsis developed. After discontinuing myelosuppressive drugs (trimethoprim and sulfamethoxazole, azathioprine) and administering antibiotics and filgrastim, the patient's condition improved, clinical symptoms and agranulocytosis resolved.

Conclusions. The etiology of neutropenia in HIV positive patients is complex and includes HIV cytotoxicity, secondary infections and the effects of myelosuppressive drugs used in treatment. The combination of trimethoprim and sulfamethoxazole effectively treats pneumocystis pneumonia, but its myelosuppressive side effects should be considered, especially in combination with other drugs. Since immunosuppressed patients who require additional immunosuppressive treatment are often encountered in clinical practice, it is important to monitor the dynamics of laboratory tests and clinical symptoms and promptly discontinue drugs with dangerous side effects.

Keywords: AIDS, *pneumocystis jirovecii*, pneumonia, agranulocytosis, TMP/SMX.

Pneumocystis jirovecii pneumonija ir agranulocitozė: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Eglė Noreikaitė¹, Mindaugas Paulauskas^{2,3}

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Vilniaus Universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika, Vilnius, Lietuva

³Vilniaus universiteto ligoninė Santaros Klinikos, Infekcinių ligų centras, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija yra oportunistinė infekcija, pasireiškianti imunosupresuotiems, AIDS sergantiems pacientams. Nepaisant mažėjančio atvejų skaičiaus, nulemta antiretrovirusinių vaistų bei profilaktikos vartojimo, pneumocistinė pneumonija išlieka gyvybei grėsminga infekcija, paveikianti apie 15% ŽIV infekuotų pacientų. Dažniausiai jos gydymui skiriami vaistai, trimetoprimas ir sulfametoksazolas (TMP/SMX), pasižymi mielosupresiniu efektu ir retais atvejais gali lemti gretutines infekcines komplikacijas.

Klinikinio atvejo pristatymas. Straipsnyje aprašomas 50 m. moters, kuriai neseniai diagnozuota ŽIV infekcija, klinikinis atvejis. Pacientė skundėsi dusuliu, karščiavimu, silpnumu, jai buvo diagnozuota pneumocistinė pneumonija, taikytas gydymas trimetoprimu ir sulfametoksazolu. Gydymo eigoje išsivystė agranulocitozė, pancitopenija, būklė komplikavosi *E. coli* sukeltu sepsiu. Nutraukus mielosupresinius vaistus (trimetoprimą – sulfametoksazolą, azatiopriną), pritaikius specifinį antibakterinį gydymą ir skiriant filgrastimą, dinamikoje pacientės būklė pagerėjo, išnyko klinikiniai simptomai ir agranulocitozė.

Išvados. Neutropenijos etiologija ŽIV infekcijos metu yra kompleksiška ir apima ŽIV citotoksiškumą, antrinių infekcijų bei gydymui naudojamų mielosupresinių vaistų poveikį. Trimetoprimo ir sulfametoksazolo derinys yra pirmo pasirinkimo vaistas pneumocistinės pneumonijos atveju, tačiau reikėtų atsižvelgti į jo šalutinį mielosupresinį poveikį, ypač derinyje su kitais vaistais. Kadangi klinikinėje praktikoje neretai tenka gydyti imunosupresuotus pacientus, kuriems reikalingas papildomas imunosupresinį efektą turintis gydymas, svarbu atidžiai sekti laboratorinių tyrimų dinamiką bei klinikinį vaizdą ir laiku nutraukti grėsmingą šalutinį efektą turinčius vaistus.

Raktažodžiai: AIDS, *Pneumocystis jirovecii*, pneumonija, agranulocitozė, TMP/SMX.

1. Įvadas

Pneumocistinė pneumonija, sukelta oportunistinio grybinio patogeno *Pneumocystis jirovecii*, yra gyvybei pavojinga plaučių infekcija, pasireiškianti imunosupresuotiems ir ŽIV infekuotiems pacientams su mažu CD4⁺ ląstelių kiekiu (< 200 ląst./μl) (1). Pirmąjį AIDS epidemijos dešimtmetį, iki antiretrovirusinės terapijos pradžios, du trečdaliai visų AIDS sergančių asmenų per savo gyvenimą susirgdavo pneumocistine pneumonija (PCP) (2). Atsiradus antiretrovirusiniams vaistams ir pradėjus profilaktškai skirti trimetoprimą ir sulfametoksazolą (TMP/SMX), PCP atvejų skaičius išsivysčiusiose šalyse drastiškai sumažėjo. Visgi ir dabar pneumocistinė pneumonija išlieka pavojinga – ŽIV infekuotų pacientų sergamumas siekia apie 15%, o mirtingumas 7–20%. (2,3). Dažniausi pneumocistinės pneumonijos klinikiniai simptomai: dusulys, sausas kosulys, subfebrilus karščiavimas, būdingi pakitimai rentgeno bei kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimuose (2). Pagrindinis vaistas, skirtas pneumocistinės pneumonijos profilaktikai ir gydymui – trimetoprimo ir sulfametoksazolo derinys, turintis mielosupresinį poveikį. Gydymo fone išsivysčiusi agranulocitozė yra ypač pavojinga imunosupresuotiems asmenims (4). Straipsnio tikslas – pristatyti klinikinį atvejį ir apžvelgti mokslinę literatūrą apie pneumocistinę pneumoniją, jos gydymą bei vaistų šalutinį efektą.

2. Klinikinis atvejis

Penkiasdešimties metų moteris kreipėsi į ligoninę dėl bendro silpnumo, dusulio (trunkančio apie 1 sav.), karščiavimo iki 38,5°C (trunkančio apie pusę metų), rankų ir kojų pirštų tirpimo, balso užkimimo. Pacientė pastaruoju metu užsienyje nesilankė, kontaktą su sergančiais infekcinėmis ligomis neigė, serga Krono liga ir vartoja azatiopriną. Prieš mėnesį jai buvo patvirtinta ŽIV infekcija. Laboratoriniuose tyrimuose: arterinėse kraujyje dujosose stebėta

hipoksemija, hipokapnija, bendrame kraujo tyrime (BKT) leukocitai (LEU) – $1,98 \times 10^9/l$, neutrofilai (NEU) – $1,7 \times 10^9/l$, limfocitai (LYM) – $0,2 \times 10^9/l$, hemoglobinas (Hb) – 108 g/l, trombocitai (PLT) – $487 \times 10^9/l$, C reaktyvusis baltymas (CRB) – 183,2 mg/l, prokalcitoninas – 0,39 μg/l; Na – 126 mmol/l, D dimerai – 2640 μg/l. Krūtinės ląstos rentgeno-gramoje plaučiuose matomi infiltraciniai pakitimai abipus. KT angiografijos tyrime: trombai skiltinėse – segmentinėse plaučių arterijose. Plaučiuose infiltracijos, matinio stiklo židiniai abiejuose plaučiuose, ryškesni pakitimai dešinėje apatinėje skiltyje. Įtariant bakterinę infekciją, empiriškai paskirtas amoksicilinas su klavulano rūgštimi, dėl plaučių arterinės tromboembolijos (PATE) – fraksiparinas, Krono ligos gydymui tęstas azatioprinas, mesalazinas. Mikroskopiškai tiriant bronchoalveolinio lavažo (BAL) skystį *P. jirovecii* nerasta, PGR metodu aptikta *P. jirovecii* DNR, paskirtas gydymas TMP/SMX. Gydymo metu progresavo neutropenija, pancitopenija (16-tą gydymo dieną: LEU – $0,90 \times 10^9/l$, NEU – $0,57 \times 10^9/l$, LYM – $0,31 \times 10^9/l$, eritrocitai (RBC) – $2,51 \times 10^{12}/l$, Hb – 79 g/l, PLT – $46 \times 10^9/l$). Pacientei skirtos eritrocitų ir trombocitų masės transfuzijos, filgrastimas, nutrauktas fraksiparinas. Pacientės būklė dėl pneumocistozės dinamikoje gerėjo (18 dienų antibiotikoterapijos kurso metu nekarščiavo, išnyko papildomo deguonies poreikis, stebėta teigiama rentgenologinė dinamika).

19-tą gydymo dieną pacientė naujai sukarščiavo iki 38,9 °C. Gilėjant agranulocitozei (LEU – $0,32 \times 10^9/l$, NEU – $0,06 \times 10^9/l$) ir išliekant febriliam karščiavimui, pradėta plataus spektro antibiotikoterapija piperacilinu/tazobaktamu. Nuspręsta laikinai nutraukti visus vaistus, kurie gali sukelti mielosupresiją (azatiopriną, TMP/SMX) ir papildomai paskirti amikaciną. Mikrobiologinio pasėlio atsakymuose: kraujyje *E. coli* augimas, jautrus piperacilinui/tazobaktamui bei amikacinui,

šlapimo pasėlyje – *Enterococcus faecium*, jautrus linezolidui. Esant imunosupresijai ir išlikus karščiavimui piperacilino/tazobaktamo ir amikacino gydymo fone, klinikinio farmakologo rekomenduota pridėti linezolidą, amikaciną keisti į ciprofloksaciną. 36-tą hospitalizacijos dieną, pagerėjus pacientės būklei (nebekarščiuoja 3 paras, nedūsta), ji išrašyta tolesniam ambulatoriniam gydymui. Bendrajame kraujo tyrime: LEU – $4,81 \times 10^9/l$, NEU – $2,88 \times 10^9/l$, LYM – $1,0 \times 10^9/l$, Hb – 93 g/l, PLT – $178 \times 10^9/l$. Rekomenduota tęsti paskirtą antiretrovirusinį gydymą, susilaikyti nuo azatioprino vartojimo dėl didelio mielosupresijos pavojaus, sekti neutrofilų kiekį kraujyje.

Lentelė 1. Pacientės laboratorinių tyrimų dinamika hospitalizacijos metu

	Norma	1 diena	16 diena	19 diena	36 diena
LEU	4,0– 9,8 $\times$ $10^9/l$	1,98 $\times$ $10^9/l$	0,90 $\times$ $10^9/l$	0,32 $\times$ $10^9/l$	4,81 $\times$ $10^9/l$
NEU	1,5– 6,0 $\times$ $10^9/l$	1,7 $\times$ $10^9/l$	0,57 $\times$ $10^9/l$	0,06 $\times$ $10^9/l$	2,88 $\times$ $10^9/l$
LYM	1,0– 4,0 $\times$ $10^9/l$	0,2 $\times$ $10^9/l$	0,31 $\times$ $10^9/l$		1,0 $\times$ $10^9/l$
PLT	140– 450 $\times$ $10^9/l$	487 $\times$ $10^9/l$	46 $\times$ $10^9/l$		178 $\times$ $10^9/l$
Hb	117– 145 g/l	108 g/l	79 g/l		93 g/l

3. Diskusija

Pneumocystis jirovecii – oportunistinis grybinis patogenas, sukeliantis gyvybei pavojingą pneumoniją imunosupresuotiems asmenims (5). Dabar pneumocistine pneumonija dažniau serga asmenys, imunosupresuoti dėl kitų nei ŽIV infekcija priežasčių, pavyzdžiui, pacientai gydomi chemoterapija, po organų transplantacijos, alogeniinės kraujo kamieninių ląstelių transplantacijos, vartojantys imunosupresuojančius vaistus dėl autoimuninių ar uždegiminių ligų. Tarp ŽIV teigiamų pacientų, liga įprastai nustatoma naujai

diagnozuotiems, nevartojantiems profilaktikos asmenims (6). Dažniausi PCP simptomai: progresuojantis dusulys, sausas kosulys, karščiavimas, diskomfortas krūtinėje ir silpnumas, iki 7% pacientų gali neturėti jokių simptomų (7). ŽIV infekuotų asmenų pneumocistinės pneumonijos eiga būna poūmė, su ilgesniu inkubaciniu periodu, lengvesniais simptomais ir mažesniu uždegimo išplitimu plaučiuose nei pacientų, imunosupresuotų ne dėl ŽIV infekcijos (7). Ekstrapulmoninės išraiškos nėra dažnos, bet literatūroje yra aprašyti smegenų, inkstų, kepenų ar blužnies pneumocistozės atvejai (8). Krūtinės ląstos rentgenogramoje įprastai randami skirtingo laipsnio abipusiai, dažniausiai simetriški infiltraciniai pakitimai. Rečiau pasitaiko skiltiniai infiltratai, cistiniai pokyčiai, pneumotoraksas. Tipiniai radiniai krūtinės kompiuterinėje tomografijoje: abipusis matinio stiklo vaizdas, cistiniai pakitimai (8). Auksinis diagnostikos standartas – mikroskopiškai rasta *P. jirovecii* BAL skystyje. Taip pat BAL skystyje galima PGR metodu aptikti *P. jirovecii* DNR. Tiriami ir kiti, neinvaziniai, diagnostiniai tyrimai (9). Pirmo pasirinkimo vaistas PCP gydyti – trimetoprimo ir sulfametaksozolo derinys, alternatyvūs vaistai: pentamidinas, primakvinas, atovakvonas, klindamicinas. TMP/SMX taip pat skiriamas pneumocistozės profilaktikai (10). Dažniausi TMP/SMX šalutiniai efektai: bėrimas, karščiavimas, leukopenija, transaminazių kiekio padidėjimas kraujyje, hipokalemija, hiponatremija (11).

ŽIV patogenezė remiasi T limfocitų, turinčių CD4 receptorių, laipsnišku naikinimu, todėl pacientams neretai randama limfopenija, kuri lemia dažnesnes infekcijas (12). Vėlesnėse ligos stadijose dažnai išsivysto neutropenija, anemija ir trombocitopenija (pancitopenija), *Pneumocystis jirovecii* taip pat yra siejama su kaulų čiulpų pažaida, mielosupresija ir neutropenija (13). Agranulocitozė yra sunki

neutropenija, kai neutrofilų skaičius kraujyje yra mažiau nei $0,5 \times 10^9/l$ (14). Iš pradžių agranulocitozė gali būti asimptominė, vėliau pasireiškia sunki infekcija, pneumonija, sepsis, šokas (15). Vaistų sukelta agranulocitozė diagnozuojama, kai ji išsivysto vaisto vartojimo laikotarpiu ar per 7 dienas nuo jo vartojimo pabaigos, stebimas visiškas pasveikimas per 1 mėnesį nuo vaisto nutraukimo ir agranulocitozė pasikartoja vėl pradėjus vartoti vaistą bei atmetamos kitos galimos priežastys (16). Patogeneze siejama su tiesioginiu vaisto toksiniu poveikiu kaulų čiulpams, neutrofilų destrukcija periferiniame kraujyje bei įvairiais imuniniais mechanizmais (16). Vaistai, turintys didžiausią riziką sukelti agranulocitozę: klozapinas, vaistai skydliaukės sutrikimams gydyti, sulfasalazinas, tiklopidinas, penicilaminas bei trimetoprimas ir sulfametoksazolas (16). Būtent su TMP/SMX susijusi agranulocitozė yra reta, tačiau mirtingumas gali siekti 50%, jei kartu yra ir anemija bei trombocitopenija (17). Azatioprinas – imunosupresinis vaistas, taip pat pasižymintis mielosupresiniu efektu (18). Vaistų sukeltos agranulocitozės gydymas – įtariamo vaisto nutraukimas, antibiotikų bei granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (filgrastimo) skyrimas (16). Su prastesne prognoze siejami veiksniai: amžius ≥ 65 metai, lėtinis inkstų nepakankamumas, sunkios infekcijos, sisteminės uždegiminės ligos, absoliutus neutrofilų skaičius mažesnis nei $0,1 \times 10^9/l$ (16).

Straipsnyje aptariamu atveju, pneumocistinės pneumonijos gydymas TMP/SMX pacientei buvo efektyvus – per 18 gydymo dienų nukrito temperatūra, išnyko dusulys, stebėta teigiama vaizdinių tyrimų dinamika. Pacientė į ligoninę atvyko su limfopenija ($LYM = 0,2 \times 10^9/l$), nulemta ŽIV infekcijos. PCP gydymo metu išsivystė neutropenija, kuri progresavo iki agranulocitozės ($NEU = 0,06 \times 10^9/l$), pasireiškė sepsis. Kadangi

agranulocitozė išsivystė ūmiai, TMP/SMX bei azatioprino vartojimo metu, atmetus kitas priežastis, būklė buvo susieta su vaistais. Tai patvirtintų ir neutrofilų kiekio kraujyje atsistatymas, nutraukus TMP/SMX bei azatiopriną, skiriant filgrastimą (išvykimo iš ligoninės metu: $NEU = 2,88 \times 10^9/l$). Papildomai skyrus eritrocitų, trombocitų masės transfuzijas atsistatė ir kitų kraujo komponentų kiekis.

4. Išvados

Neutropenijos etiologija ŽIV infekcijos metu yra kompleksiška ir apima viruso citotoksiškumą, antrinių infekcijų bei gydymui naudojamų mielosupresinių vaistų poveikį. Trimetoprimo ir sulfametoksazolo derinys yra pirmo pasirinkimo vaistas pneumocistinės pneumonijos atveju, tačiau reikėtų atsižvelgti į jo šalutinį mielosupresinį poveikį, ypač derinyje su kitais vaistais, pavyzdžiui, azatioprinu. Kadangi klinikinėje praktikoje neretai tenka sutikti imunosupresuotus pacientus, kuriems reikalingas papildomas imunosupresinį efektą turintis gydymas, svarbu atidžiai sekti laboratorinių tyrimų dinamiką bei klinikinį vaizdą ir laiku nutraukti grėsmingą šalutinį efektą turinčius vaistus.

Literatūros šaltiniai

1. Ma L, Cissé OH, Kovacs JA. A Molecular Window into the Biology and Epidemiology of *Pneumocystis* spp. Clin Microbiol Rev. 2018 Jun 13;31(3):e00009-18.
2. Diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A review of current methods and novel approaches - PMC [Internet]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7657095>
3. Wasserman S, Engel ME, Griesel R, Mendelson M. Burden of *pneumocystis* pneumonia in HIV-infected adults in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2016 Sep 9;16(1):482.

4. Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, Lau C, Cervera C. *Pneumocystis jirovecii*: a review with a focus on prevention and treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Aug 13;22(12):1579–92.
5. Transmission and Colonization of *Pneumocystis jirovecii* - PMC [Internet]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8622989/#sec3-jof-07-00979>
6. Epidemiology of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia and (Non-)use of Prophylaxis - PMC [Internet]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7243458/#s1>
7. Shibata S, Kikuchi T. *Pneumocystis* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Respir Investig*. 2019 May 1;57(3):213–9.
8. Carmona EM, Limper AH. Update on the diagnosis and treatment of *Pneumocystis* pneumonia. *Ther Adv Respir Dis*. 2011 Feb 1;5(1):41–59.
9. Senécal J, Smyth E, Del Corpo O, Hsu JM, Amar-Zifkin A, Bergeron A, et al. Non-invasive diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Jan 1;28(1):23–30.
10. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: A Review of Management in Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Non-HIV Immunocompromised Patients - PMC [Internet]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10038753/#sec4>
11. VVKT - VP peržiūra [Internet]. Available from: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/10117>
12. Zhang Q, Frange P, Blanche S, Casanova JL. Pathogenesis of infections in HIV-infected individuals: Insights from primary immunodeficiencies. *Curr Opin Immunol*. 2017 Oct;48:122–33.
13. Shi X, Sims MD, Hanna MM, Xie M, Gulick PG, Zheng YH, et al. Neutropenia during HIV Infection: Adverse Consequences and Remedies. *Int Rev Immunol*. 2014;33(6):511–36.
14. Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008 Jan;15(1):15.
15. Andrès E, Mourrot-Cottet R, Maloisel F, Séverac F, Keller O, Vogel T, et al. Idiosyncratic drug-induced neutropenia and agranulocytosis. *QJM Int J Med*. 2017 May 1;110(5):299–305.
16. Idiosyncratic Drug-Induced Neutropenia and Agranulocytosis in Elderly Patients - PMC [Internet]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7356965/#sec5-jcm-09-01808>
17. Keisu M, Wiholm BE, Palmblad J. Trimethoprim-sulphamethoxazole-associated blood dyscrasias. Ten years' experience of the Swedish spontaneous reporting system. *J Intern Med*. 1990;228(4):353–60.
18. Pharmacogenetics and Genomics [Internet]. Available from: https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/fulltext/2002/08000/azathioprine_therapy_and_adverse_drug_reactions_in.3.aspx