

Pneumocystis carinii-pneumonie bij patiënten met een ernstige gecombineerde immunodeficiëntie

M. J. M. SMIT, R. DE GROOT, J. J. M. VAN DONGEN, J. A. HAZELZET, J. F. SLUITERS EN H. J. NEYENS

Bij de ernstige gecombineerde immunologische deficiëntie 'severe combined immunodeficiency disease' (SCID) is zowel de cellulaire als de humorale immuniteit ernstig gestoord.¹ Hoewel in lang niet alle gevallen van SCID een erfelijkheidspatroon kan worden herkend, zijn er autosomaal recessieve en geslachtsgebonden recessieve vormen beschreven.^{2,3} Ongeveer 75% van alle patiënten met SCID is van het mannelijke geslacht en bij ongeveer twee derde van deze jongens is er sprake van aan het X-chromosoom gebonden overerving. De helft van de autosomaal recessieve gevallen berust op een adenosine-deaminasedeficiëntie.²

De eerste uitingen van SCID zijn ernstige infecties. Infecties van de lagere luchtwegen veroorzaakt door *Pneumocystis*-species en paramyxovirussen staan hierbij op de voorgrond.⁴ Persisterende infecties door *Candida*-species van de mond-keelholte en van de huid worden eveneens vaak gediagnostiseerd.

In dit artikel zullen klinische symptomen, diagnostiek, behandeling en preventie van *Pneumocystis carinii*-pneumonie (PCP) besproken worden aan de hand van de ziektegeschiedenissen van drie patiënten met SCID.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A werd geboren als eerste kind van gezonde, niet verwante ouders na een ongecompliceerde zwangerschap en bevalling. Vanaf de leeftijd van 6 maanden ging hij slecht eten, werd hij bleek, bestond er een tachypnoe en viel hij af in gewicht. Op de leeftijd van 7 maanden werd hij elders opgenomen en 2 weken later werd hij overgeplaatst naar ons ziekenhuis vanwege toenemende respiratoire problemen. Bij opname werd een interstitiële pneumonie gediagnostiseerd. Beademing was noodzakelijk. Door een longbiopsie kon de diagnose PCP worden gesteld. Patiëntje werd behandeld met hoge doses trimethoprim/sulfamethoxazol (20 mg trimethoprim/kg lichaamsgewicht/24 uur). Hiermee trad geleidelijk verbetering op en na een maand kon de beademing worden gestaakt. Inmiddels werd op grond van de immunologische gegevens de diagnose SCID gesteld (tabel). Er was helaas geen donor voor transplantatie beschikbaar. Na de pneumocystosis waren er jaren waarin patiëntje steeds weer in het ziekenhuis opgenomen moest worden vanwege infecties met onder andere *Pseudomonas*-species, *Escherichia coli*, *Giardia lamblia* en *Mycobacterium avium*. Uiteindelijk overleed patiëntje op de leeftijd van 8 jaar met verschijnselen van een respiratoire insufficiëntie.

SAMENVATTING

In de periode van 1980 tot 1988 werden drie patiënten gezien bij wie een *Pneumocystis carinii*-pneumonie de eerste uiting was van een ernstige gecombineerde immunodeficiëntie (SCID). De pneumonie bij de eerste patiënt reageerde goed op behandeling met trimethoprim/sulfamethoxazol (Tmp/Smz). De tweede patiënt overleed ondanks therapie met Tmp/Smz en pentamidine. Bij de derde patiënt werd vanwege onvoldoende reactie op Tmp/Smz en pentamidine begonnen met een behandeling met trimetrexaat en leucovorine, waarmee geleidelijk een volledig herstel optrad. Aan de hand van de ziektegeschiedenissen van deze drie patiënten wordt nader ingegaan op de symptomen en de behandeling van *P. carinii*-pneumonie bij patiënten met een SCID.

Patiënt B werd geboren als eerste kind van gezonde, niet verwante ouders na een ongestoorde zwangerschap en bevalling. Op de leeftijd van 9 maanden werd hij elders opgenomen vanwege een pneumonie. Drie dagen later werd hij overgeplaatst naar ons ziekenhuis vanwege een toenemende respiratoire insufficiëntie en een pneumothorax. Binnen enkele dagen was beademing noodzakelijk. Er werd een open-longbiopsie verricht waarop de diagnose PCP werd gesteld. Tevens bleek bij immunologisch onderzoek dat er sprake was van SCID (zie de tabel). Patiëntje werd aanvankelijk behandeld met trimethoprim/sulfamethoxazol (20 mg trimethoprim/kg lichaamsgewicht/24 uur), na drie dagen kreeg hij eveneens pentamidine (4 mg/kg lichaamsgewicht/24 uur intramusculair). Een week later overleed patiëntje ten gevolge van interstitiële pneumonie.

Patiënt C is à terme geboren als tweede kind van gezonde, niet verwante ouders. Op de leeftijd van 1 maand begon hij te hoesten. Vanaf ongeveer 5 maanden hoestte hij vrijwel continu en ging hij slechter drinken, hetgeen leidde tot gewichtsafname. Tevens kreeg hij diarree en maakte hij een stomatitis door. Uiteindelijk werd hij op de leeftijd van 8 maanden elders opgenomen en twee weken later naar ons ziekenhuis overgeplaatst vanwege respiratoire insufficiëntie. Het klinische beeld van een interstitiële pneumonie was aanwezig. Een bronchoalveolaire lavage werd verricht, waarbij de diagnose PCP kon worden gesteld. Beademing was noodzakelijk. Inmiddels was op grond van immunologisch onderzoek de diagnose SCID gesteld (zie de tabel). Patiëntje werd behandeld met hoge doses trimethoprim/sulfamethoxazol (20 mg trimethoprim/kg lichaamsgewicht/24 uur) en 5 dagen later eveneens met pentamidine (4 mg/kg lichaamsgewicht/24 uur intramusculair) vanwege klinische verslechtering. Na twee dagen behandeling werd de toediening van de combinatie van trimethoprim en sulfamethoxazol gestaakt. Twee weken later was de toestand ondanks de behandeling met pentamidine nog steeds niet verbeterd. Derhalve werd begonnen met de toediening van trimetrexaat (30 mg/m²/dag intraveneus) en leucovorine (16,5 mg/m², 4 maal

Academisch Ziekenhuis Rotterdam/Sophia Kinderziekenhuis, Postbus 70029, 3000 LL Rotterdam.

Afd. Kindergeneeskunde: M.J.M.Smit, assistent-geneeskundige; R.de Groot, J.A.Hazelzet en H.J.Neyens, kinderartsen.

Afd. Immunologie: J.J.M.van Dongen, arts-immunoloog.

Afd. Klinische Microbiologie: J.F.Sluiters, parasitoloog.

Correspondentie-adres: R.de Groot.

Immunologische gegevens van patiënten met 'severe combined immunodeficiency disease' (SCID)

| bepalingen | patiënt | | | normale waarden* |
|---------------------------------------|---------|------|------|------------------|
| | A | B | C | |
| <i>immunofenotypering†</i> | | | | |
| – perifeer bloed | | | | |
| aantal lymfocyten ($\times 10^9/l$) | 1,6 | 6,8 | 4,1 | |
| perc. B-lymfocyten | 50 | 70 | 50 | 8-22 |
| perc. T-lymfocyten | < 1 | < 1 | 3 | 50-75 |
| perc. monocytten | NT | 21 | 40 | 10-25 |
| <i>beenmerg</i> | | | | |
| perc. voorloper-B-cellen | 1,4‡ | 0,4 | 8,9 | 0,2-10 |
| perc. B-lymfocyten | 8‡ | 45 | 35 | < 10 |
| perc. plasmacellen | < 1‡ | 1,0 | 0,8 | 0,1- 1 |
| <i>Ig-spiegels in het serum</i> | | | | |
| IgM (g/l) | 0,29 | 0,48 | 0,42 | 0,2- 2,1 |
| IgG (g/l) | 0,68 | 0,44 | 0,66 | 2,5-16,0 |
| IgA (g/l) | 0,05 | 0,14 | 0,11 | 0,1- 1,8 |

NT = niet getest.

* De normale waarden betreffen die voor de leeftijdsgroep van 6 maanden tot 2 jaar.

† De resultaten van de immunofenotypering zijn weergegeven als percentages van mononucleaire cellen die geïsoleerd werden door middel van ficoll-scheiding van de afgenomen bloed- of beenmergcellen. Als markers werden gebruikt voor het aantonen van B-lymfocyten SmIg (membraangebonden Ig) en CD20-antigeen, voor T-lymfocyten CD3 en CD5, en voor monocytten CD14-antigeen. Voorloper-B-cellen werden gedefinieerd als cellen die positief waren voor terminaal deoxynucleotidyl-transferase, CD10-antigeen en CD19-antigeen; plasmacellen dienden positief te zijn voor cytoplasmatisch Ig.

‡ Analyses op de leeftijd van zes jaar.

daags). Tijdens de drie weken durende behandeling met trimetrexaat/leucovorine trad geleidelijk een verbetering op. Twee weken daarna kon de beademing worden gestaakt. Patiëntje werd overgeplaatst naar het Academisch Ziekenhuis te Leiden (prof.dr.J.J.Vossen) voor beenmergtransplantatie. Transplantatie vond plaats met beenmerg van de moeder. Patiëntje is intussen (ruim een jaar later) volledig hersteld.

RESULTATEN IMMUNOLOGISCH ONDERZOEK

In het bloed van de drie patiënten werden bij diagnose weinig of geen T-lymfocyten gevonden. De thymusschaduw bij röntgenologisch onderzoek en (of) bij echografisch onderzoek was niet of nauwelijks waarneembaar. Verder bleken in het bloed relatief veel B-lymfocyten aanwezig te zijn en werden in het beenmerg normale aantallen voorloper-B-cellen en plasmacellen gezien. Desondanks waren de immunoglobulinespiegels in het serum sterk verlaagd, hetgeen samenhangt met de ernstige T-celdeficiëntie, die een normale humorale respons onmogelijk maakt. Er werd in het bloed een normale expressie gevonden van de HLA-klasse I- en HLA-klasse II-moleculen, evenals van het CD18-antigeen (β -keten van de familie van adhesiemoleculen). Ook werd in de leukocyten van de drie patiënten een normale activiteit van adenosine-deaminase aangetroffen. Op basis van deze bevindingen werd in alle gevallen de diagnose adenosine-deaminase-positieve SCID gesteld.

BESCHOUWING

Op basis van het klinische beeld en het immunologische onderzoek werd bij onze drie patiënten de diagnose adenosine-deaminase-positieve SCID gesteld. Alle patiënten hadden als eerste uiting van deze aandoening een pneumocystosis. In het algemeen is hierbij sprake van een interstitiële pneumonie met klinische verschijnselen zoals koorts, tachypnoe, droge hoest en cyanose. Vaak resulteert deze pneumonie in een respiratoire insufficiëntie. Bloedgasanalyse reflecteert de ernst van de functionele stoornis en is derhalve een belangrijk onderzoek. Er bestaat een stoornis in de alveolair-capillaire diffusie, waarbij de zuurstofspanning en de zuurstofsaturatie laag zijn. Alleen in zeer ernstige gevallen treedt CO₂-retentie op.⁵ Ook bij onze patiënten was dit het geval. De alveolair-capillaire-diffusiestoornis is in de vroege fase van de PCP een gevoeliger signaal dan de afwijkingen op de thoraxfoto. Bij niet-AIDS-patiënten laat een interstitiële pneumonie veroorzaakt door *Pneumocystis* meestal op de thoraxfoto bilaterale versluierungen zien, die perihilaair beginnen en zich geleidelijk uitbreiden naar de meer perifere velden.

Een *Pneumocystis*-infectie kan in elk materiaal uit de long worden aangetoond. In het verleden was meestal onderzoek van een open-longbiopt nodig voor de diagnose. Tegenwoordig kan adequaat longmateriaal worden verkregen door middel van een bronchoalveolaire lavage. Serologische diagnostiek is niet aangewezen omdat veel mensen reeds op jonge leeftijd voor *Pneumocystis* seropositief zijn. Hoewel het onderzoek van sputummonsters met gebruik van monoklonale antilichamen heeft geleid tot een grotere gevoeligheid van de tests, geeft bestudering van door lavage verkregen longmateriaal een meer betrouwbare uitslag.

Bij behandeling van PCP zijn parenteraal toegediende trimethoprim/sulfamethoxazol en (of) pentamidine de middelen van eerste keuze.^{6,7} De overlevingskansen van patiënten met PCP variëren hiermee van 60 tot 100%.⁸ Hierbij dient echter opgemerkt te worden, dat deze gegevens voornamelijk afkomstig zijn van studies bij patiënten met maligniteiten. Wegens de bijwerkingen en de beperkingen in de effectiviteit van deze behandeling wordt gezocht naar alternatieve behandelingsmogelijkheden. Behandeling met clindamycine en primaquine van patiënten met PCP is met goed resultaat toegepast.⁹ MacFadden et al. deden verslag van een niet-gerandomiseerde studie, waarbij de overlevingskans van patiënten met PCP en AIDS verbeterd werd door toevoeging van corticosteroiden aan de conventionele behandeling.¹⁰ Het zal duidelijk zijn, dat voorzichtigheid bij het gebruik van deze behandeling geboden is. Opvlammingen van PCP en andere infecties na staken van de corticosteroiden zijn al eerder gemeld.¹¹ Wanneer het gunstige effect van behandeling met corticosteroiden berust op het verminderen van de surfactantafbraak door remming van het enzym fosfolipase A₂,¹⁰ zal in de naaste toekomst surfactantvervanging waarschijnlijk de adjuvanstherapie van eerste keuze worden.

Onlangs is ook de effectiviteit bestudeerd van een aantal nieuwe foliumzuurantagonisten, waaronder tri-

metrexaat, dapson en piritrexim.⁶ De activiteit van trimetrexaat tegen het 'target enzym' dihydrofolaatreductase van *Pneumocystis* is 1500 maal sterker dan de activiteit van trimethoprim.¹² Evenals trimethoprim passeert trimetrexaat zowel de bacteriële als de eukaryote celmembraan. Derhalve wordt dit sterker werkende middel gegeven in combinatie met leucovorine, een gereduceerd foliumzuur dat de toxische effecten op de eukaryote cel antagoneert.

Helaas ontbreken objectieve criteria voor het vaststellen van het effect van antibiotica op PCP. Vaak treedt zoals bij patiënt C gedurende de eerste week na het instellen van de behandeling (met trimethoprim/sulfamethoxazol en (of) pentamidine) een verdere verslechtering op. Bij patiënt C werd na 10 dagen begonnen met de toediening van trimetrexaat/leucovorine omdat er geen enkele vorm van respons op de therapie bestond. De onder trimetrexaat waargenomen klinische verbetering en afwezigheid van ernstige bijwerkingen onderschrijven de effectiviteit van deze nieuwe therapie bij patiënten met PCP en AIDS.^{13 14}

Nader onderzoek is nodig om vast te stellen of trimetrexaat/leucovorine middelen van eerste keuze zijn bij patiënten met PCP. Ook is het van belang te onderzoeken of deze combinatie evenals trimethoprim/sulfamethoxazol, pentamidine, dapson en pyrimethamine/sulfadoxine (Fansidar) gebruikt kan worden als profylaxe tegen PCP bij patiënten met een ernstige immunodeficiëntie. De ervaringen met geaëroliseerde pentamidine als profylaxe tegen PCP geven aan dat deze vorm van toediening in een aantal gevallen effectief kan zijn.¹⁵

Door de vele gevallen van pneumocystosis bij AIDS heeft de kennis over PCP aanzienlijk in diepte gewonnen en zich bovendien sterk verbreed. Het gevaar bestaat dat pneumocystosis bij patiënten met niet-HIV-immunosuppressie op de achtergrond raakt, terwijl de infecties zich juist bij hen foudroyant kunnen ontwikkelen. Aandacht voor PCP bij die patiënten en zeker bij de zeldzamer voorkomende patiënten met SCID blijft geboden. De mogelijkheden van de huidige diagnostiek met een gunstiger prognose bij een vroege herkenning van de aandoening rechtvaardigen sneller het uitvoeren van een bronchoalveolaire lavage.

ABSTRACT

Pneumocystis carinii pneumonia in patients with severe combined immunodeficiency disease. – We describe three patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia as the initial presentation of severe combined immunodeficiency disease. The pneumonia in the first patient was treated successfully with trimethoprim/sulphamethoxazole (Tpm/Smz). The second patient died despite therapy with Tpm/Smz and pentamidine. The third patient failed to respond to therapy with Tpm/Smz and pentamidine. He was subsequently treated with trimetrexate and leucovorin. Treatment with the new folic acid antagonist trimetrexate resulted in complete recovery. The case histories of these children serve to illustrate the clinical symptoms and new therapeutic modalities of *P. carinii* pneumonia in patients with immunodeficiency disease.

LITERATUUR

- Gerritsen EJA, Berg H van den, Langlois van den Bergh R, et al. Gecombineerde immunologische deficiëntie. Tijdschr Kindergeneeskd 1988; 56: 196-205.
- Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies. N Engl J Med 1984; 8: 300-10.
- Mensink EJBM, Schuurman RKB. Immunodeficiency genes on the X chromosome. Disease Markers 1987; 5: 129-40.
- Lauzon D, Delage G, Brochu P, et al. Pathogens in children with severe combined immune deficiency disease or AIDS. Can Med Assoc J 1986; 135: 33-8.
- Smith DE, Wyatt J, McLuckie A, Gazzard B. Severe exercise hypoxaemia with normal or near normal X-rays: a feature of *Pneumocystis carinii* infection. Lancet 1988; ii: 1049-51.
- Davey RT, Masur H. Recent advances in the diagnosis, treatment and prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 499-504.
- Siegel SE, Wolff LJ, Bachner RL, Hammond D. Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. Am J Dis Child 1984; 138: 1051-4.
- Hughes WT, Feldman S, Chaudhary SC, Ossi MJ, Cox F, Sanyal SK. Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. J Pediatr 1978; 92: 285-91.
- Toma E, Fournier S, Poisson M, Morisset R, Phaneuf D, Vega C. Clindamycin with primaquine for *Pneumocystis carinii* pneumonia. Lancet 1989; i: 1040-8.
- MacFadden DK, Hyland RH, Inouye T, Edelson JD, Rodriguez CH, Rebeck AS. Corticosteroids as adjunctive therapy in treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Lancet 1987; i: 1477-9.
- Young LS. Clinical aspects of pneumocystosis in man: epidemiology, clinical manifestations, diagnostic approaches and sequelae. In: Young LS, ed. *Pneumocystis carinii* pneumonia. New York: Dekker, 1984: 139-74.
- Allegra CJ, Kovacs JA, Drake JC, Swan JC, Chabner BA, Masur H. Activity of antifolates against *Pneumocystis carinii* dihydrofolate reductase and identification of a potent new agent. J Exp Med 1987; 165: 926-31.
- Smit MJM, Groot R de, Dongen JJM van, Voort E van der, Neijens HJ, Whitfield LR. Trimetrexate efficacy and pharmacokinetics during treatment of refractory *Pneumocystis carinii* pneumonia in an infant with severe combined immunodeficiency disease. Pediatr Infect Dis J 1990; 9: 212-4.
- Allegra CJ, Chabner BA, Tuazon CU, et al. Trimetrexate for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1987; 317: 978-85.
- Thomas S, O'Doherty M, Bateman N. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Br Med J 1990; 300: 211-2.

Aanvaard op 23 augustus 1990

Bladvulling

Discriminatie?

San Remo. – In Italië is de toepassing van Koch's methode slechts op de Universiteits-clinieken en in de gasthuizen toegestaan. Op de vraag van den Prefect van San Remo, of dit verbod ook voor de vreemde geneesheeren van kracht was, heeft de Minister geantwoord, dat deze zich in casu alleen naar de in hun land genomen besluiten te richten hadden. De zieken in de Riviera zijn dus niet gedwongen, hun behandeling alhier op te geven of haar elders, onder minder gunstige omstandigheden, wat het klimaat betreft, te gaan zoeken.

(Berichten Buitenland. Ned Tijdschr Geneeskd 1891; 35 I: 98.)