

Oportunistlikud infektsioonid II

Aleksander Adojaan, Marika Masso – TÜ ÜMPI

oportunistlikud infektsioonid, mikroseened, algloomad, AIDS

Artikkel on järg Eesti Arsti eelmises numbris avaldatud kirjutisele “Oportunistlikud infektsioonid I”.

Oportunistlikud infektsioonid on meditsiini aktuaalseks teemaks saanud viimase kümneviieteistkümne aasta kestel. AIDSi laialdase levikuga tekkinud oportunistlike infektsioonide (OI) probleem puudutab lähitulevikus kahjuks kogu Eestit, ka arstkonda. Mitmed uued probleemid ja ülesanded on tõstatanud üleilmne AIDSi-epideemia. Seoses sellega on muutunud oluliseks hulk infektsioone, mida enne AIDSi ajastut ei diagnoositud.

Pneumotsüstiit – pneumoonia (PCP)

Haiguse tekitaja on *Pneumocystis*, mida on kirjeldanud Carin juba 1910. aastal. Taksonoomiliselt sobiks see parasiit nii eosloomade kui seente hulka, omades mõlema iseloomulikke tunnuseid. Molekulaaruuringud näitavad pneumotsüstiidi sarnasust seeneperekonnaga *Ascomycetes*. Seni peeti PCP põhjustajaks nii inimesel kui teistel imetajatel liiki *Pneumocystis carinii*. Viimaste aastate andmete põhjal on teada, et inimese PCPd tekitab liik *Pneumocystis jiroveci* (1). See liik on oma nime saanud tuntud tšehhi parasitoloogi Otto Jiroveci järgi.

Epidemioloogia

Pneumocystis on üks peamisi AIDSi-haigete surma põhjustajaid. Palju küsimusi PCP epidemioloogia ja ülekandmehhanismide kohta on veel vastusteta. Traditsiooniliselt on arvatud, et haigestumise põhjustab lapsepõlves omandatud latentse infektsiooni aktiveerumine patsiendi immuunsuse nõrgenemisel. Kunstlikult esile kutsutud immuunpuudulikkusega rottidel on näidatud, et nakatumine *P. carinii* ga toimub inhalatsiooni teel (2). Molekulaarepidemioloogilised uuringud on näidanud *Pneumocystis* e suurt liigisisest geneetilist polümorfismi (3). Praeguseks ei ole lõplikult

selge, kas haiguse ülekandumine toimub otseselt inimeselt inimesele ja/või kaudselt saastunud keskkonnast inhalatsiooni teel (4).

Parasiidi elutsüklis kirjeldatakse suguta ja sugulist arengutsüklit ning kolme morfoloogilist vormi: trofosoiti, tsüsti ja tsüstiseseid kehakesi. Paksuseinaliste tsüstide seest on leitud kuni 8 tsüstisest moodustist. Pärast ekstsüsteerumist peremeesorganismis arenevad neist pseudopoodidega trofosoidid ehk vegetatiivsed vormid (2–6 μm).

Patogenees ja kliinilised nähud

Pneumocystis on rakuväline patogeen, mis põhjustab kopsu interstitsiaalkoe rakkude põletikulist reaktsiooni. AIDSi-haigetel on PCP üheks sagedasemaks elu ohustavaks haiguseks. Kopsude alveoolid paksenevad lümfotsüütide infiltratsiooni tõttu ja võivad edaspidi muutuda fibroosseteks. Haiguse arenedes täituvad alveoolid üha rohkem fibroosse ja vahulise materjaliga ning surm saabub lämbumise tagajärjel (5). PCP kliinilisteks sümptomiteks on hingamisraskus (düspnoe), kuiv ja vähese rögaeritusega köha, subfebriilne palavik, väsimus, halb enesetunne ja öine higistamine. Düspnoe, kuiv ja vähese rögaeritusega köha ning palavik on klassikaliseks triaadiks, mis esineb pooltel haigetel, vähemalt kaks neist sümptomitest esineb peaaegu kõigil PCP-haigetel. Kliinilised nähud süvenevad aeglaselt nädalate ja kuude jooksul. Haiguse lõppfaasis kasvab hingamissagedus kuni 100 korrani minutis ja tsüanoos süveneb. Harvadel juhtudel võib PCP immuunsupressiooniga lastel ja täiskasvanutel kulgeda ka kiireloomuliselt.

Ekstrapulmonaarne pneumotsüstiit (südames, põrnas, nahal, silmades) esineb harva, kuid on diagnostiliselt kergemini äratuntav kui kopsuvorm. Arvatavasti toimub dissemineerumine kopsu endoteliaalbarjääri lagunemisel.

Diagnoosimine

Täpne diagnostika põhineb tekitaja määramisel ja kliinilisel uuringul. Valikmeetodiks on röga (tundlikkus 30–55%) ja BALi (bronhoalveolaarlavaa²) vedeliku uuring, biopsiat tehakse erandina. Kuna tekitajad on üsna tugevalt seostunud alveolaarrakkudega, on soovitatav enne rögaproovi võtmist inhaleerida soolaauru. BAL on invasiivsem, kuid tundlikum (50–95%) meetod kui rögauring (5). Laboratoorne diagnostika HIV-negatiivsetel patsientidel on tihti keerukam, kuna neil on põletikulised muutused kopsudes tugevamini väljendunud. Preparaat värvitakse metenamiinhõbedaga Gomori järgi: selle puhul värvuvad tsüstid. Värvimisel Giemsa järgi värvuvad ainult trofosoitide tuumad ja

tsüstisisesed kehakesed, nende äratundmine on keerukam. Kopsude röntgenuuringuil ilmneb difuusne interstitsiaalne infiltratsioon, eriti hiiluste piirkonnas.

Ravi

Valikravimiks on trimetoprim-sulfametoksasool (TMP/SMX) 20 mg/100 mg/kg/päevas annustatuna suu kaudu või veenisisesi 6 tunni järel 21 päeva vältel. Edasine ravi jätkub vajadusel sama päevase annusega manustatuna 12 tunni järel (6). AIDSi-haiged vajavad tavaliselt pikemaegset ravi. Teised kasutatavad ravimid on pentamidiin (4 mg/kg kord päevas kolme nädala jooksul) ning trimetoprimi ja dapsooni kombinatsioon. Rasketel PCP-juhtudel manustatakse lisaks kortikosteroide. Vajalik on hapnikravi. Prognosis süvenevate hingamisraskuste korral on halb (5).

Profülaktika

AIDSi-haigetel ($CD4^+$ rakkude lugemiga veres $<200/\mu\text{L}$) alustatakse trimetoprim-sulfametoksasooli (Bactrim) profülaktilise raviga. Neil haigetel, kes TMP/SMX ei talu, kasutatakse dapsooni ja pentamidiini kombinatsiooni. AIDSi epideemiast algusaegadest on selgunud, et HIV-infitseeritud patsiendid, kellel $CD4^+$ rakkude lugem on alla $200/\mu\text{L}$, peavad läbima primaarse ja sekundaarse PCP-profülaktika (6, 7). Eelistatud raviskeemiks on TMP-SMX suu kaudu 100 mg üks kord päevas või kaks korda 50 mg päevas. Ka need patsiendid, kellel ravi algul tekib kõrvaltoimena palavik või lööve, võivad Bactrimiga ravi taluda, kui ravimi doosi suurendada järk-järgult vastavalt väljatöötatud skeemile (6). Alternatiiviseks profülaktilise ravi võimaluseks on dapsoon: suu kaudu 100 mg üks kord päevas või kaks korda 50 mg päevas. Lisaks sellele ordineeritakse pürimetamiini (50 mg nädalas) koos leukovoriiniga (25 mg nädalas) või pentamidiini aerosoolina 300 mg kuus ja atovaquone'i 1500 mg päevas (vt tabel 1). TMP-SMX on efektiivne ka *Toxoplasma gondii*, *Cyclospora* ja *Isospora* infektsioonide preventsionis.

Mitmed uuringud näitavad, et PCP profülaktikat pole vaja juhtudel, kui patsiendi $CD4^+$ rakkude tase on olnud suurem kui $200/\mu\text{L}$ vähemalt kolme kuu jooksul (7, 8). Vähem informatsiooni on sekundaarse profülaktika katkestamise kohta (7). PCP profülaktika taasalustamine on vajalik, kui $CD4^+$ rakkude hulk väheneb alla $200/\mu\text{L}$ (5) (vt tabel 2).

Mikrosporidioos

Mikrosporiidiumid on rakusisesed selgrootute ja selgroogsete loomade parasiidid. Neil on hulk unikaalseid tunnuseid, mistõttu on nad paigutatud eraldi pisi-eosloomade (*Microspora*) hõimkonda. Neid ei tohi segi ajada pügaraiga tekitava seenega *Microsporium*. Mikrosporiidiume on kirjeldatud 140 perekonda, kuhu kuulub ligi 1300 liiki (9). Molekulaarsel tasemel on näidatud mikrosporiidiite lähisugulust seentega. Pisi-eosloomad levivad väga väikeste (1,5–2 μm) tihedakestaliste spooride abil, milles asub omapärane peremeesraku tsütoplasmasse tungimiseks spetsialiseerunud organell, nn polaarne filament. Veel sisaldab spoor ühte ühe- või kahetuumalist amöboidset rakku (sporoplasmat). Spoori kest koosneb valgurikkast väliskihist ja kitiini sisaldavast sisekihist. Neil puuduvad mitokondrid.

Mikrosporidioos on laialt levinud ning aastaid tuntud loomade ja putukate tõvena. Pisi-eosloomi on leitud paljude putukate, roomajate, kalade, lindude, kodu- ja metsloomade sooles, maksas, neerudes, silma sarvkestas, ajus, neuraalkoes ning lihastes (10). Inimeste nakatumine mikrosporidioosi oli enne AIDSi-epideemia puhkemist üliharuldane. Intensiivselt hakati uurima mikrosporiidiume siis, kui sai selgeks, et nad põhjustavad AIDSi-haigetel kroonilist kõhulahtisust. On avastatud 10 uut liiki mikrosporiidiume HIV-infitseeritudel. Mikrosporiidiume haigustekitajatena on keeruline uurida, sest nad on väga väikesed ja raskesti tuvastatavad (10).

Mikrosporidioosi võib kahtlustada neil AIDSi-haigetel, kellel on krooniline diarröa, sinusiit, neeruhaigused, keratiit.

Areng ja epidemioloogia

Mikrosporiidiumite elutsükkel on kolm faasi: infektiivne, proliferatiivne (sugutu hulgi-jagunemine) ja spooride ehk eoste moodustamine (sporogoonia). Peremeesrakkudes moodustavad mikrosporiidiumid erinevaid rakusiseseid vorme: skisonte, sporonte, sporoblaste ja spoore (10). Resistentset paksuseinalist eost on ainus (kõige iseloomulik) arenguvorm, mis on võimeline elama rakuväliselt (9). Peremeesorganismis moodustuvad spoorid väljutatakse väljaheidete või uriiniga ning on nakatamisvõimelised veekeskkonnas elades 4–12 kuud.

Inimest ohustavad peamiselt *Enterocytozoon bieneusi* ja *Encephalitozoon intestinalis*. *Enterocytozoon bieneusi* infektsioon põhjustab diarröad AIDSi-haigetel niisama suure sagedusega kui *Cryptosporidium* (8, 11). *Encephalitozoon intestinalis*

(endise nimega *Septata intestinalis*) põhjustab AIDSi-haigetel samuti raskeid enteriite, kuid võib dissemineeruda ka teistesse organitesse.

Mikrosporiidiumid on kosmopoliitsed parasiidid. Mikrosporiidiumi eosed satuvad organismi seedetrakti kaudu vee ja toiduga või inhalatsiooni teel. Peamine on levik inimeselt inimesele fekaal-oraalsel teel (vt tabel 3). *E. bienensis* on leitud ka kodusigadel, kuid zoonootilist ülekandemehhanismi pole tõestatud.

Patofüsioloogia

Mikrosporiidiumid lokaliseeruvad peremeesrakkude tsütoplasmas. *Enterocytozoon bienensi* põhjustatud infektsiooni korral kujuneb soolehattude tippudel asuvate enterotsüütide degeneratsioon ja nekroos. Kaasub soolehattude atroofia ja kujunevad imendumishäired. Sagedamini kahjustub käärsool, harvemini põhjustab *E. bienensi* põletikke kaksteistsõrmik- ja jämesooles (11) ning sapiteedes (12). *Encephalitozoon intestinalis* põhjustab raskekujulist diarröat ja granulomatoosset enteriiti ning erinevalt näiteks *E. bienensis*'t on võimeline peale sooleepiteelrakkude tungima ka sooleseina *lamina propria* endoteelirakkudesse (12) ning dissemineeruma maksa, sapiteedesse, neerudesse, kopsudesse ja nina kõrvalkoobastesse (12). *Encephalitozoon cuniculi* infektsioon võib haarata neerusid ja kesknärvisüsteemi.

Kliinilised nähud

Kuigi mikrosporidioos esineb ka normaalse immuunsusega inimestel, on see sagedasem immuunpuudulikkuse korral. *E. bienensi* ja *E. intestinalis* põhjustatud soolepõletik on mikrosporidioosi sagedasim manifestatsioon AIDSi-haigetel (8, 11). Sel puhul on väljaheide vesine, kuid ei sisalda verd. Tavaliselt pole haigetel palavikku. Rutiinsed laboratoorsed näidud on normi piires, võimalik on kaasuv hüpokaleemia ja hüpomagneseemia. Tavalised on süsivesikute ja rasvade malabsorptsiooni nähud. AIDSi-patsientidel CD4⁺ rakkude lugemiga <200/ μ L on iseloomulik massiivne, krooniline diarröa, mis viib kahheksia kujunemiseni. Sagedamaks haigustekitajaks on *E. bienensi*. Kliiniliselt on see sageli raskesti eristatav isosporiaasi ja krüptosporidoosi nähtudest AIDSi puhul, kuna *E. bienensi* võib sageli esineda koos nende või teiste patogeenidega (12). *E. bienensi* on leitud ka kopsunähtudega AIDSi-haigete kopsubiopsial või BAL-vedelikust. *E. intestinalis* võib põhjustada ka neerude kahjustust ja tsüstiiti. Mitmed mikrosporiidiumite tüved võivad AIDSi-haigetel põhjustada närvisüsteemi kahjustust,

pankrease ja sapiteede põletikke, sinusiiti/otiiti. Mikrosporiidiumid põhjustavad AIDSi-haigetel silmapõletikke, sarvkesta põletikku ja keratokonjunktiviiti (12).

Diagnostika

Diagnostika põhineb spooride identifitseerimisel väljaheites, uriinis, teistes koevedelikes või kudedes. Nende määramine võib olla keerukas tingituna eoste väikestest mõõtmetest, rakusisesest lokalisatsioonist ja tekitajate ebaregulaarsest ekskretsioonist. Tänapäeval kasutatakse põhiliselt modifitseeritud trikroomvärvingut. Selle meetodi eeliseks on nii mikrosporiidiumite kui krüptosporiidiumite üheaegse sedastamise võimalus valgusmikroskoopiaal (12). Mõnel juhul, näiteks *E. bienersi* diarröa puhul, võib väljaheite äige-proovi värvida Giemsa järgi. Sel puhul eoste tsütoplasma värvub hallikas-siniseks ja tuum intensiivselt tumepunaseks. Kiire ja tundlik meetod mikrosporiidiumi eoste määramiseks koeproovides ja väljaheites on fluorestsentsmikroskoopia. Elektronmikroskoopiat saab kasutada mikrosporiidiumi liikide täpsustamiseks (vt tabel 4). Väheinvasiivne molekulaardiagnostiline test (PCR) pole veel igapäevaseks diagnostikaks kättesaadav.

Ravi

Albendasooli (400 mg suu kaudu 2 korda päevas ühe kuu jooksul) kasutatakse *E. intestinalis* e ravis, kuid *E. bienersi* ravis ravitulemused varieeruvad (13). Albendasoolitundlike mikrosporiidiuminfektsioonide ravi peab olema pikaajaline, sest haigusnähtude taastumine ravi katkemisel on tavaline. Ravi ajal peab jälgima vere valgelibled hulk, sest ravimi tarvitamisel võib tekkida pantsütopeenia. Kaasajal pole veel standardset mikrosporidioosi ravi, vahelduva eduga on kasutatud albendasooli, metronidasooli jm ravimeid. On alust arvata, et kaasaegne kompleksne retroviiruste-vastane ravi (HAART) on efektiivselt meetod vältimaks HIV-infitseeritud kroonilise mikrosporidioosi arengut (8). Kliiniliste uuringute tulemusi mikrosporidioosi ravis pole seni veel publitseeritud. Haiguse vältimises on suurt tähtsust isiklikul hügieenil fekaal-oraalse nakatumise vältimiseks ja joogivee kvaliteedil.

AIDSi laiemal levikul teise aastakümne lõpuks on näha, et HIV-positiivsete patsientide elukvaliteet ja elulemus on arenenud riikides märgatavalt tõusnud. Märkimisväärne osa selles on HAARTi raviskeemi kasutuselevõtul: paranenud on oportunistlike infektsioonide profülaktika ja ravi (14, 15). Patsientidel, kellel HAART-ravi on vähendanud HI-viiruse

taset organismis ja kahandanud CD4⁺ rakkude arvu veres, on ka kaasuvate infektsioonide risk märgatavalt väiksem. Samas on esile tõusnud uued küsimused. Kas OI-profülaktika on jätkuvalt vajalik patsientidele, kellel on HAART-ravi olnud hea efektiga? Kas on võimalik ohutult katkestada OI primaarset ja sekundaarset profülaktikat neil patsientidel, kellel CD4⁺ rakkude lugem on suurem väärtustest, mille puhul soovitatakse alustada OI-profülaktikat? Kas tohib katkestada juba alustatud OI-profülaktikat? Vastused mõnele nendest küsimustest on praegu selgemad kui veel paar aastat tagasi. HAARTi kasutuselevõtuga 1995. a on selgunud, et OI kemoprofülaktika pole enam elupäästvaks vajaduseks. Probleemid on teravad riikides, kus HAART-ravi pole kättesaadav. On välja töötanud täiendatud juhendid mitmete OIde primaarse ja sekundaarse profülaktika kohta (7).

dyyna@ut.ee

Tabel 3. Epidemioloogia

Haigustekitaja	Nakatumisteed	Sümptomid
<i>Microsporidia</i> (<i>Enterocytozoon bieneusi</i> , <i>Encephalitozoon intestinalis</i>)	Fekaal-oraalne, saastunud veega	Immunokompetentsed patsiendid: isetaanduv diarröa Immuunpuudulikkusega patsientidel: äge ja pikaajaline diarröa; kiiresti kulgev vorm

Tabel 4. Diagnostika

Haigustekitaja	Suurus (µm)	Värvimismeetod	Teised meetodid
<i>Microsporidia</i>	1–2	Modifitseeritud trikroomvärving	Elektronmikroskoopia, fluorestsentsmikroskoopia

Tabel 1. USPHS/IDSA* soovitusel ravimite ja doseerimise kohta OI profülaktikaks HIV-positiivsetel patsientidel

Oportunistlik infektsioon	Primaarse profülaktika esmane valik	Primaarse profülaktika alternatiivid	Sekundaarse profülaktika esmane valik	Sekundaarse profülaktika alternatiivid
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumoonia (PCP)	TMP-SMX* (160 mg TMP/800 mg SMX päevas) või TMP-SMX (80 mg TMP/400 mg SMX päevas)	Dapsoon 100 mg päevas või dapsoon 50 mg päevas + pürimetamiin 50 mg nädalas + leukovoriin 25 mg nädalas; atovaquone 1500 mg päevas; pentamidiin 300 mg kuus aerosoolina	Sama mis eelnev	Sama mis eelnev

Tabel 2. USPHS/IDSA* soovitusel OI profülaktikaks HIV-positiivsetel patsientidel

Oportunistlik	Primaarse	Primaarse	Sekundaarse	Sekundaarse
---------------	-----------	-----------	-------------	-------------

infektsioon	profülaktika algus	profülaktika lõpp	profülaktika algus	profülaktika lõpp
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumoonia (PCP)	CD4 ⁺ rakke <200/ μ L või orofarüngeaalne kandidoos	CD4 ⁺ rakke >200/ μ L vähemalt 3 kuu jooksul	Eelnev PCP, CD4 ⁺ rakkude arv <200/ μ L	CD4 ⁺ rakke >200/ μ L vähemalt 3 kuu jooksul

Kirjandus

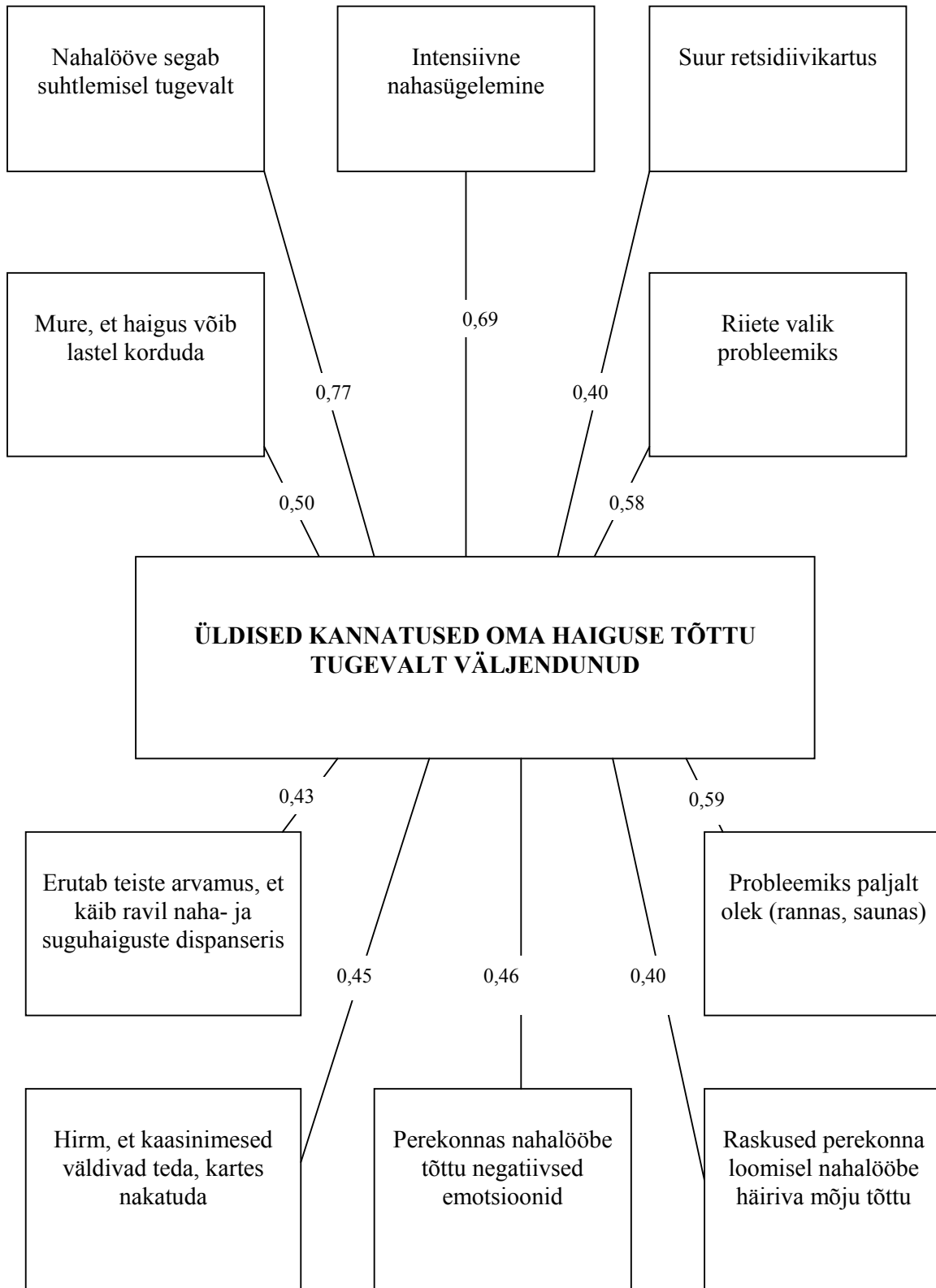
1. Frenkel JK. *Pneumocystis* pneumonia, an immunodeficiency-dependent disease (IDD): a critical historical overview. J Eukaryot Microbiol 1999;46:89S–92S.
2. Hughes WT. Natural mode of acquisition for de novo infection with *Pneumocystis carinii*. J Infect Dis 1982;145(6):842–8.
3. Beard CB, Carter JL, Keely SP, Huang L, Pieniaziek NJ, Moura IN et al. Genetic variation in *Pneumocystis carinii* isolates from different geographic regions: implications for transmission. Emerg Inf Dis 2000;6:265–72.
4. Manoloff ES, Francioli P, Taffe P, van Melle G, Bille J, Hauser P M. Risk for *Pneumocystis carinii* transmission among patients with pneumonia: a molecular epidemiology study. Emerg Inf Dis. 2003;9;1:132–4.
5. Wilkin A, Feinberg J. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a clinical review. Am Fam Phys. 1999;60:1699–714.
6. Masur H. Prevention and treatment of pneumocystis pneumonia. N Engl J Med 1992;327:1853–60.
7. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV infected persons – 2002. Recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. MMWR. 2002;51:1–52.
8. Vasa CV, Tang I, Glatt AE. Prophylaxis of opportunistic infections among HIV-infected patients in the HAART era. Infect Med 2002;19:452–60.
9. Desportes-Livage I. Biology of microsporidia. In: Petry F, ed. Cryptosporidiosis and microsporidiosis. Contrib Microbiol. Basel: Karger; 2000. p.140–65.
10. Weber R, Bryan RT, Schwartz DA, Owen RL. Human microsporidial infections. Clin Microbiol Rev 1994;7:426–61.

11. Orenstein JM, Chiang J, Steinberg W, Smith PD, Rotterdam H, Kotler DP. Intestinal microsporidiosis as a cause of diarrhea in human immunodeficiency virus-infected patients. A report of 20 cases. *Hum Pathol* 1990;21:475–81.
12. Weber R, Deplazes P, Schwartz D. Diagnosis and clinical aspects of human microsporidia. In: Petry F, ed. *Cryptosporidiosis and Microsporidiosis. Contrib Microbiol.* Basel: Karger; 2000. p. 166–92.
13. Goodgame R. Understanding intestinal spore-forming protozoa: Cryptosporidia, microsporidia, isospora and cyclospora. *Ann Intern Med* 1996;124:429–41.
14. Palella FJ Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Eng J Medic* 1998;338,13:853–60.
15. Hogg RS, Heath KV, Yip B, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, Montaner JS. Improved survival among HIV-infected individuals following initiations of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998;279:450–54.

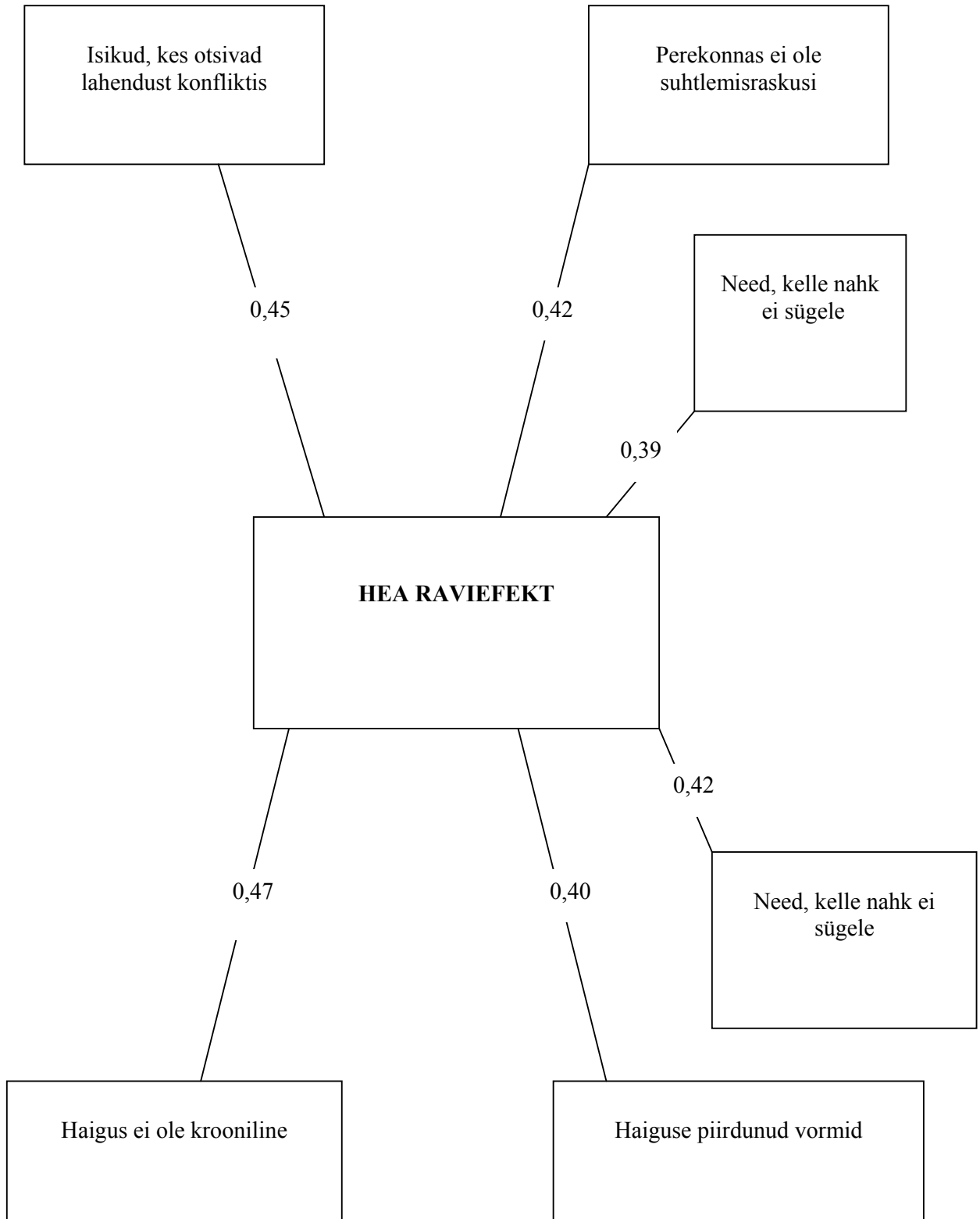
Summary

Opportunistic infections

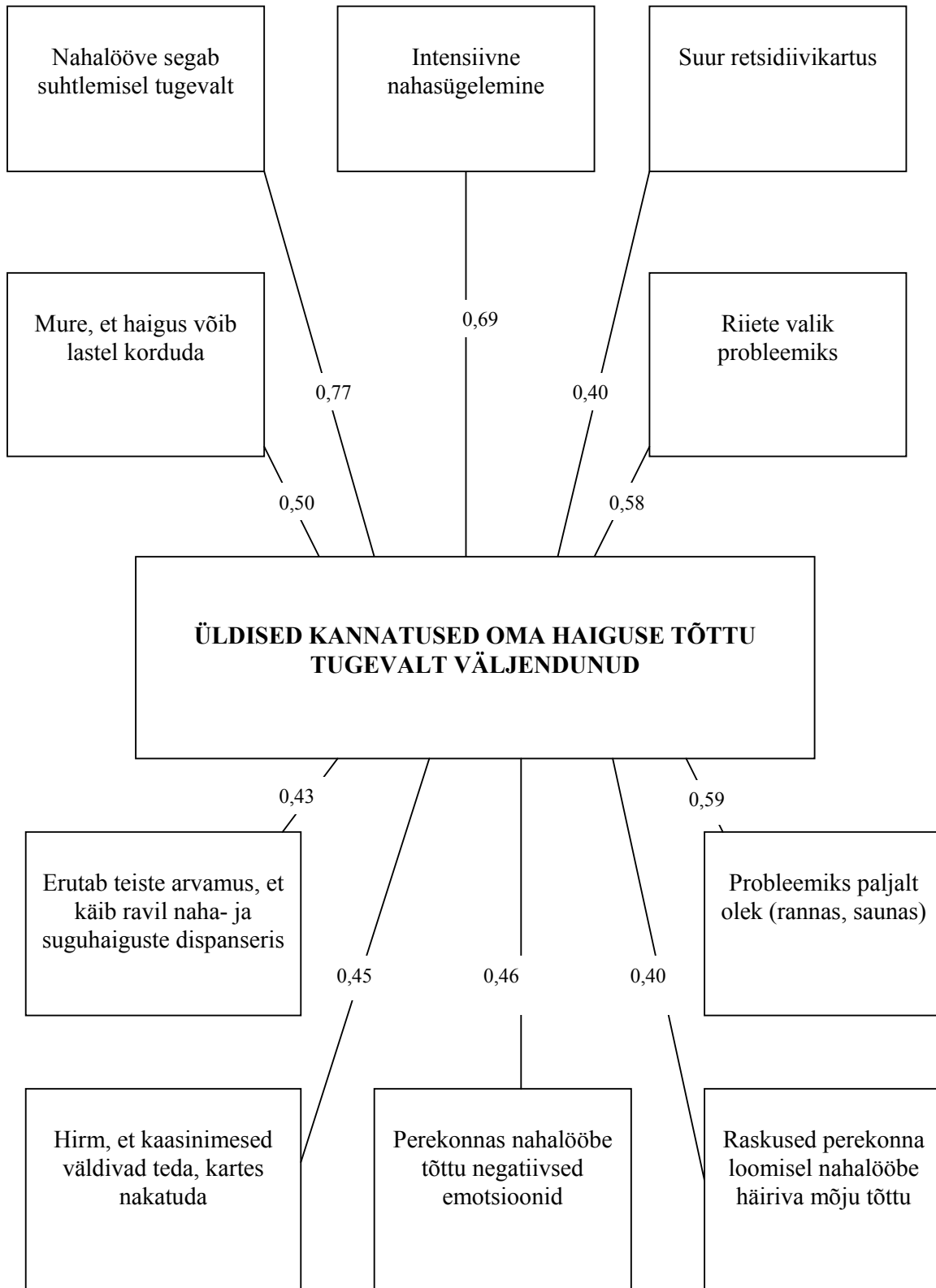
Opportunistic infections (OI) have gained much importance nowadays. A number of parasitic pathogens have emerged causing widespread infections. Several factors affect the patterns of diseases. These include AIDS pandemic, increased immigration, travelling, social habits, etc. On the other hand, intensive research activity has yielded numerous new data about OI causing pathogens in recent years. Protozoas are the predominating pathogens of OI. Many newly identified parasites including coccidian forms, such as *Cryptosporidium*, *Cyclospora* and *Isospora*, present a challenge for. This review was aimed to give information about the above mentioned parasites, mainly in connection with the intestinal symptoms of OI caused by them. The importance of the topic of emerging OI is related to the situation of HIV in our country. The knowledge of these parasites and their life cycles will contribute to the recognition, treatment, and possible prevention of OI.



Joonis 1. Haige kannatusi mõjutavate faktorite korrelatsiooniseosed ($\beta = 0,99$).



Joonis 2. Raviefekti mõjutavate faktorite korrelatsiooniseosed.



Joonis 1. Haige kannatusi mõjutavate faktorite korrelatsiooniseosed ($\beta = 0,99$)