

Pneumocystozowe zapalenie płuc u biorcy przeszczepu nerki z nadwrażliwością na kotrimoksazol

Pneumocystis jirovecii pneumonia after kidney transplantation with co-trimoxazole hypersensitivity

Aleksandra Musiała, Paweł Poznański, Dorota Kamińska, Oktawia Mazanowska, Magdalena Krajewska

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Wstęp. Pneumocystozowe zapalenie płuc (*ang. pneumocystis pneumonia; PCP*) powodowane jest przez *Pneumocystis jirovecii* i występuje najczęściej u osób z upośledzeniem odporności komórkowej. Choroba występuje głównie u HIV-pozytywnych pacjentów chorujących na AIDS oraz HIV-negatywnych pacjentów z obecnością czynników ryzyka, do których zaliczamy m.in. obecność nowotworowego guza litego, stan po przeszczepieniu narządu oraz komórek hematopoetycznych, występowanie chorób zapalnych i autoimmunologicznych. Standardowym postępowaniem, zarówno profilaktycznym, jak i leczniczym, jest stosowanie trimetoprimu z sulfametoksazolem (kotrimoksazol, TMP-SMX). **Materiał i metody.** Przedstawiamy przypadek leczenia pneumocystozowego zapalenia płuc u biorcy przeszczepu nerki, u którego nie można było wdrożyć ani profilaktyki, ani leczenia pierwszego rzutu ze względu na stwierdzoną uprzednio reakcję nadwrażliwości na kotrimoksazol. U pacjenta zastosowano schemat alternatywny stosując 2400 mg klindamycyny dziennie w postaci dożylniej w dawkach podzielonych wraz z 30 mg prymachiny raz dziennie doustnie. W terapii immunosupresyjnej stosowano w czasie leczenia schemat dwulekowy z takrolimusem oraz glikokortykosteroidami w zwiększonej dawce. **Wyniki.** Zastosowane leczenie przyniosło szybką poprawę kliniczną. U chorego zaobserwowano ustąpienie duszności, znaczną poprawę wydolności wysiłkowej i samopoczucia. Na podstawie ujemnego wyniku PCR materiału genetycznego *Pneumocystis jirovecii*, leczenie zakończono po 29 dniach. **Wnioski.** W przypadku wystąpienia objawów takich jak duszność, suchy kaszel czy gorączka, również w późnym okresie po przeszczepieniu narządu, zawsze należy wziąć pod uwagę PCP. W leczeniu pierwszej linii należy zastosować TMP-SMX, w przypadku braku możliwości, należy zastosować schematy alternatywne. (*Farm Współ 2019; 12: 113-118*)

Słowa kluczowe: pneumocystozowe zapalenie płuc, nadwrażliwość na kotrimoksazol, przeszczep nerki

Abstract

Introduction. Pneumocystis pneumonia (PCP) is an opportunistic infection caused by *Pneumocystis jirovecii*. It concerns mainly patients with cell-mediated immunity, especially among HIV-positive patients. However pneumocystis pneumonia is also a significant problem among HIV-negative patients being under immunosuppressive treatment due to different reasons: transplant recipients, malignancies and auto-immune disorders. First line therapy as well as prophylaxis consists trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole, TMP-SMX). **Material and methods.** We present a case report of kidney transplant recipient with pneumocystis pneumonia and previously diagnosed co-trimoxazole hypersensitivity. In therapy the alternative agents were used as dapsone or aerosolized pentamidine with good clinical tolerance and complete remission of PCP symptoms. After 29 days of therapy PCR test for *Pneumocystis jirovecii* was negative and the treatment was finished. **Conclusion.** In case of sudden dyspnea, dry cough or fever in transplant recipient PCP should be always considered, even in the late period after transplantation. The first line treatment consist of TMP-SMX. Alternative therapy with dapsone or pantamidine is possible in case of diagnosed hypersensitivity or intolerance. (*Farm Współ 2019; 12: 113-118*)

Keywords: pneumocystis pneumonia, co-trimoxazole hypersensitivity, kidney transplant

Wstęp

Pneumocystozowe zapalenie płuc (*ang. pneumocystis pneumonia; PCP*) powodowane jest przez kosmopolitycznego grzyba *Pneumocystis jirovecii* i występuje najczęściej u osób z upośledzeniem odporności komórkowej [1]. Patogen ten w przeszłości był zaklasyfikowany do pierwotniaków pod nazwą *Pneumocystis carinii* [2]. Choroba występuje głównie u HIV-pozytywnych pacjentów chorujących na AIDS oraz HIV-negatywnych pacjentów z obecnością czynników ryzyka, do których zaliczamy m.in. obecność nowotworowego guza litego, stan po przeszczepieniu narządu oraz komórek hematopoetycznych, występowanie chorób zapalnych i autoimmunologicznych [3,4]. Opisywane są nieliczne przypadki chorych na PCP, u których nie stwierdzono żadnych czynników ryzyka rozwoju choroby [5].

Po przeszczepieniu narządu unaczynionego największe ryzyko rozwoju PCP występuje w ciągu pierwszych 6 miesięcy po transplantacji [6]. Standardowym postępowaniem, zarówno profilaktycznym, jak i leczniczym, jest stosowanie trimetoprimu z sulfametoksazolem (TMP-SMX); w profilaktyce lek podawany jest w dwóch alternatywnych schematach doustnych: codziennie 480 mg lub 3 razy w tygodniu 960 mg przez 6 miesięcy po transplantacji [3].

Poniżej przedstawiamy przypadek leczenia pneumocystozowego zapalenia płuc u pacjenta, u którego nie można było wdrożyć ani profilaktyki, ani leczenia pierwszego rzutu ze względu na stwierdzoną uprzednio reakcję nadwrażliwości na sulfametoksazol.

Opis przypadku

W 2007 roku u 40-letniego mężczyzny wystąpiły duszność oraz pogorszenie tolerancji wysiłku, a w badaniach laboratoryjnych stwierdzono pogorszenie funkcji filtracyjnej nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy krwi 4,4 mg/dl. Na podstawie obrazu klinicznego oraz obecności przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów o fluorescencji typu cytoplazmatycznego (c-ANCA) rozpoznano ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (*ang. granulomatosis with polyangiitis; GPA*). W leczeniu indukującym oraz konsolidującym remisję zastosowano cyklofosfamid (CP) w postaci wlewów dożylnych w dawce sumarycznej 165 mg/kg m.c. oraz kortykosteroidy. W leczeniu podtrzymującym remisję zastosowano azatioprynę (AZA) wraz z prednizonem. Pod koniec 2009 roku, ze względu na nawrót choroby, po

zakończeniu leczenia podtrzymującego, pod postacią pogorszenia funkcji filtracyjnej nerek oraz pojawienia się aktywnego osadu moczu, wykonano biopsję nerki, która potwierdziła rozpoznanie układowego zapalenia naczyń. W terapii ponowiono wlewy CP do dawki sumarycznej 250 mg/kg m.c., podano dożylnie pulsus metylprednizolonu (w dawce sumarycznej 1500 mg) oraz przywrócono AZA. Ze względu na postępujący charakter choroby, w 2012 roku wykonano kolejną biopsję nerki, stwierdzając przewlekłe, nieodwracalne zmiany histopatologiczne pod postacią 73% stwardniałych w całości kłębuszków nerkowych. Wobec powyższego, mimo pogarszającej się funkcji filtracyjnej nerek, nie intensyfikowano leczenia immunosupresyjnego. W styczniu 2016 roku stwierdzono schyłkową niewydolność nerek z szacowaną filtracją kłębkową < 15 ml/min/1,73 m² (*ang. end-stage renal disease; ESRD*) i rozpoczęto u pacjenta leczenie nerkozastępcze w programie hemodializoterapii (HD).

Po 5 miesiącach od rozpoczęcia dializoterapii u pacjenta przeprowadzono zabieg przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego. W leczeniu immunosupresyjnym zastosowano schemat trójlekowy z użyciem takrolimusu, mykofenolanu mofetylu oraz glikokortykosteroidów. Najniższe stężenie kreatyniny w okresie potransplantacyjnym wynosiło 1,4 mg/dl.

Ze względu na opisywaną przez pacjenta nadwrażliwość na stosowany przed 30 laty TMP-SMX, która objawiała się wystąpieniem zmian nekrotycznych (ubytki nabłonka, pojedyncze płytkie erozje, pojedyncze pęcherzyki) w zakresie błony śluzowej jamy ustnej oraz narządów płciowych, po konsultacji alergologicznej na podstawie wywiadu rozpoznano nadwrażliwość na sulfonamidy o typie zespołu Stevens-Johnsona. Ten typ reakcji nadwrażliwości stanowił przeciwwskazanie do przeprowadzenia procedury desensybilizacji. W postępowaniu profilaktycznym wystąpienia PCP zalecono dapson, jednakże pacjent nie przyjmował leku, stosując w to miejsce trimetoprim.

Po 4 miesiącach od przeszczepienia pacjent zgłaszał nasilenie duszności wysiłkowej z pogorszeniem tolerancji wysiłku oraz okresowo występowanie suchego kaszlu i gorączki. W trakcie hospitalizacji w badaniach laboratoryjnych wykazano miernie podwyższone wykładniki stanu zapalnego – stężenie białka C-reaktywnego (CRP – 93 mg/l; zakres: 0-5 mg/l) oraz prokalcytoniny (PCT – 0,2 ng/ml; zakres: <0,1 ng/ml), negatywne miano c-ANCA, przy

prawidłowej czynności nerki przeszczepionej i prawidłowej morfologii krwi obwodowej. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono zaburzoną funkcję rozkurczową lewej komory, ale bez innych zaburzeń, mogących tłumaczyć dolegliwości pacjenta. W badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej opisano obustronne mikroguzki oraz obraz matowej szyby. Następnie w postępowaniu diagnostycznym wykonano bronchofiberoskopię, która nie uwidoczniła istotnych odchyżeń od normy, w pobranym badaniu cytologicznym nie wykazano komórek nowotworowych.

W leczeniu zastosowano antybiotykoterapię dożylną: amoksylicynę z kwasem klawulanowym 1,2 g co 12 godzin, ceftazydim 2 g co 8 godzin oraz, ze względu na podejrzenie nawrotu zapalenia naczyń, podano dożylnie łącznie 400 mg metyloprednizolonu. Uzyskano niewielką poprawę stanu pacjenta oraz spadek wykładników stanu zapalnego. Utrzymywała się obniżona saturacja pulsoksymetryczna (SpO_2 92%), w badaniu gazometrycznym obserwowano hipoksemię oraz hipokapnię. Miano c-ANCA w kontrolnych badaniach pozostawało ujemne.

W czasie badania bronchofiberoskopowego pobrano popłuczyny oskrzelowe (*ang. bronchoalveolar lavage; BAL*), których wynik otrzymano po 14 dniach, stwierdzono w badaniu łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) obecność materiału genetycznego *Pneumocystis jirovecii*. Na podstawie obrazu klinicznego oraz obecności materiału genetycznego rozpoznano PCP. Ze względu na opisywaną reakcję nadwrażliwości na leczenie pierwszego rzutu – TMP-SMX – zastosowano schemat alternatywny stosując 2400 mg klindamycyny dziennie w postaci dożylniej w dawkach podzielonych wraz z 30 mg prymachiny raz dziennie doustnie. W terapii immunosupresyjnej stosowano w czasie leczenia schemat dwulekowy z takrolimusem oraz glikokortykosteroidami w zwiększonej dawce. Zastosowane leczenie przyniosło szybką poprawę kliniczną, z ustąpieniem duszności, znaczną poprawą wydolności wysiłkowej oraz samopoczucia. W badaniu tomograficznym klatki piersiowej oraz kontrolnych radiogramach obserwowano stopniową, lecz niewielką regresję opisywanych uprzednio zmian w miąższu płucnym. Wobec braku korelacji kliniczno-radiologicznej, wykonano kontrolną bronchofiberoskopię z pobraniem BAL. Na podstawie ujemnego wyniku PCR materiału genetycznego *Pneumocystis jirovecii*, po 29 dniach zakończono leczenie, wpro-

wadzając w profilaktyce inhalacje z pentamidyny co 30 dni z planem kontynuowania ich do zakończenia leczenia immunosupresyjnego.

Dyskusja

Po raz pierwszy u człowieka infekcję płucną spowodowaną przez grzyba *Pneumocystis jirovecii* opisano w 1942 r., chociaż już w 1909 r. patogen został zidentyfikowany w tkance płucnej zainfekowanych szczurów [7]. W chwili obecnej zapadalność na PCP u biorców przeszczepu nerki szacuje się na 0,6-11,5%, podczas gdy śmiertelność w tej grupie sięga nawet 50%. Kolonizacja *Pneumocystis jirovecii* nie przekłada się w sposób bezpośredni na wystąpienie PCP, lecz może odgrywać istotną rolę w transmisji człowiek-człowiek. Problem kolonizacji dotyczy pacjentów bezobjawowych, u których stwierdza się obecność materiału genetycznego patogenu, u pacjentów hemodializowanych jest ona częstsza niż w populacji ogólnej [8].

Istotnym problemem jest rozróżnienie kolonizacji od infekcji. Ozkoc i wsp. wykonali w 2015 roku 200 sekcji zwłok osób, które zmarły z różnych przyczyn. Stwierdzili, że w zależności od grupy populacyjnej skolonizowanych było 37 osób, co stanowiło 18,5% grupy badanej [9]. Autorzy wykazali, że czynnikami predysponującymi do wystąpienia kolonizacji *Pneumocystis jirovecii* są choroby przewlekłe oraz okres noworodkowy.

Frealle i wsp. zwrócili uwagę na problem transmisji *Pneumocystis jirovecii* na oddziałach szpitalnych drogą kropelkową [10]. Badanie powyższych autorów miało na celu określenie rozproszenia *Pneumocystis jirovecii* w powietrzu w salach chorych, w których znajdowali się pacjenci skolonizowani tym grzybem. W badaniu PCR wykryto materiał genetyczny *Pneumocystis jirovecii* w otoczeniu 17,6% skolonizowanych pacjentów. Z tego powodu konieczne jest izolowanie pacjentów, u których potwierdzono obecność patogenu w płucach od innych narażonych na rozwinięcie choroby osób [3,10].

Oprócz pacjentów HIV-dodatnich z objawowym AIDS coraz większa jest populacja osób z wysokim ryzykiem rozwoju PCP w związku ze stosowanym leczeniem z powodu innych chorób, szczególnie hematologicznych, nowotworowych czy autoimmunologicznych. Należą do nich pacjenci otrzymujący inhibitory kalcyneuryny (cyklosporynę lub takrolimus), leki blokujące TNF (etanercept, infliksymab, adalimumab), przeciwciała monoklonalne antyCD20 (rytuksumab) oraz antyCD52 (alemtuzumab), ana-

logi nukleozydów, antymetabolity purynowe, a także wysokie dawki glikokortykosteroidów (> 20 mg prednizonu/doba), zwłaszcza jeśli są stosowane przez dłuższy czas. Szczególną grupę stanowią biorcy przeszczepów narządowych, u których stosowana jest terapia immunosupresyjna.

Szydłowicz i wsp. wykazali, że w populacji biorców przeszczepu nerki czynnikami kolonizacji *Pneumocystis jirovecii* są: niska liczebność eozynofilii oraz dwulekowa terapia immunosupresyjna z użyciem prednizonu z inhibitorami kalcyneuryny. Ponadto w przytaczanym badaniu poddano analizie częstotliwość występowania różnych genotypów patogenu w poszczególnych grupach pacjentów. Dziki genotyp *mtLSU rRNA* był częstszy u pacjentów z krótszym okresem po przeszczepieniu nerki i w młodszym wieku. Natomiast genotyp *CYB 2* był obecny jedynie u chorych, u których stosowano profilaktykę PCP w czasie badania. Autorzy wspomnianej pracy podkreślają, że nawet pacjenci, których czas od transplantacji nerki jest odległy niezmiennie pozostają w grupie ryzyka kolonizacji *Pneumocystis jirovecii* [11].

Złotym standardem w diagnostyce PCP pozostaje znalezienie materiału genetycznego patogenu przy użyciu PCR w BAL pobranym podczas bronchoskopii jako badanie referencyjne u HIV-negatywnych pacjentów z objawami choroby [3]. U osób z AIDS PCP przebiega z obecnością charakterystycznej triady: duszność, gorączka oraz kaszel; natomiast u pacjentów HIV-ujemnych objawy występują gwałtownie z szybką progresją do niewydolności oddechowej [12]. Obiecujące są próby diagnostyki PCP w oparciu o biomarkery serologiczne: (1-3)-beta-D-glukan, antygen KL-6, dehydrogenazę mleczanową, S-adenozylometioninę (SAM) [13]. Najbardziej efektywne wydaje się w tym przypadku połączenie dwóch pierwszych testów z czułością 94,3% i swoistością 89,6%. Fauchier i wsp. zwracają uwagę na konieczność opracowania nowej metody, która pozwoli rozpoznać PCP u osób z obniżoną odpornością [12]. Autorzy zwracają uwagę, że im wyższa wartość osiągnięta w ilościowej ocenie PCR (qPCR) tym większe ryzyko wystąpienia PCP niż kolonizacji, dlatego może być to w przyszłości przydatny marker zakaźności PCP.

U biorców przeszczepu nerki konieczne jest stosowanie profilaktyki PCP. Największe ryzyko wystąpienia choroby ma miejsce między 2. a 6. miesiącem po transplantacji [6], jednak opisano również

zachorowania w odległym czasie po przeszczepieniu, zwłaszcza pośród osób z zapaleniami naczyń związanymi z obecnością przeciwciał ANCA [14]. Kono i wsp. opisują przypadek pacjentki, u której po zaprzestaniu przyjmowania profilaktyki, pnemocystozowe zapalenie płuc rozwinęło się w 24. roku po transplantacji nerki [15].

Mimo iż *Pneumocystis jirovecii* należy do królestwa grzybów to jego ściana komórkowa nie zawiera ergosterolu, a tym samym jest on niewrażliwy na dostępne leki przeciwgrzybicze takie jak pochodne azolowe czy polienowe.

W profilaktyce PCP lekiem pierwszego rzutu jest TMP-SMX. Profilaktyczne podawanie TMP-SMX kontynuowane jest do 6 miesięcy po transplantacji, zwykle w dawce 480 mg/dobę lub 960 mg co drugi dzień. Przedmiotem dyskusji jest ustalenie minimalnej, skutecznej, dawki leku, która jednocześnie zabezpieczy przed wystąpieniem PCP oraz nie spowoduje wystąpienia działań niepożądanych, które mogłyby skłonić do zaprzestania profilaktyki, zwiększając tym samym ryzyko wystąpienia choroby [6].

Jedną z przyczyn braku możliwości zastosowania w profilaktyce lub leczeniu schematu z zastosowania TMP-SMX jest zespół Stevens Johnson (SJS). Jest to rzadka, zagrażająca życiu choroba dermatologiczna występująca w odpowiedzi na lek. Po początkowych objawach grypopodobnych, rozwija się reakcja skórna. Jedną z najczęściej identyfikowanych przyczyn wystąpienia SJS jest przyjmowanie TMP-SMX [20]. SJS może wystąpić już przy pierwszym stosowaniu leku. W profilaktyce PCP lekiem drugiego wyboru, w przypadkach, gdy niemożliwe jest stosowanie TMP-SMX, jest dapson podawany w dawce 50-100 mg na dobę lub 100 mg co 7 dni. Postępowaniem trzeciego rzutu w profilaktyce są inhalacje 300 mg pentamidyny co 3-4 tygodnie [3].

Urbancic i wsp. przeprowadzili badanie skuteczności profilaktyki infekcji *P. jirovecii* przy użyciu dapsonu [16]. Spośród 24 osób obciążonych schorzeniami hematologicznymi u 16 osób nie podano profilaktyki pierwszego rzutu ze względu na ryzyko wystąpienia mielosupresji, natomiast u 5 kolejnych osób wcześniej stwierdzano nadwrażliwość na sulfonamidy. U żadnego z pacjentów stosujących dapson nie wystąpiło PCP. Autorzy przytaczanego opracowania zalecają stosowanie dapsonu jako bezpiecznej i skutecznej profilaktyki PCP. W literaturze zwracają uwagę sprzeczne dane dotyczące występowania krzyżowych reakcji nadwrażliwości przy stosowaniu dapsonu u osób

uczulonych na TMP-SMX z częstością występowania od 0 do 21% [17]. Dapson jest lekiem nieposiadającym pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, może jednak być sprowadzany z zagranicy w ramach importu docelowego.

W leczeniu aktywnego PCP lekiem pierwszego rzutu jest również TMP-SMX. Wymagane jest stosowanie wysokich dawek od 15 do 20 mg/kg m.c. na dobę w przeliczeniu na trimetoprim, co wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, z których najpoważniejsze jest ryzyko wystąpienia agranulocytozy. W przypadkach przebiegających z łagodnymi objawami można stosować leczenie doustne. Leczenie prowadzi się od 14 do 21 dni. Przy stosowaniu TMP-SMX w dawkach leczniczych obowiązuje podawanie prednizonu 40-60 mg/doba, ze stopniową redukcją dawki od drugiego tygodnia terapii. W przypadku niemożności zastosowania leczenia pierwszego rzutu, w literaturze spotyka się schematy leczenia w oparciu o atowakwon, klindamycynę, pentamidynę, trimetrexat, leukoworynę oraz prednizon [3]. Trwają prace nad nowym lekiem na pneumocystozowe zapalenie płuc: baicalin [18]. Lek miałby modyfikować acetylotransferazę histonową (HAT) Rtt109 będącą niezbędnym ogniwem w transkrypcji białek patogenu. Jej modyfikacja uniemożliwia transkrypcję i ma hamować produkcję białek grzyba [19].

Podsumowanie

Pacjenci po przeszczepieniu narządów mięszsowych stanowią grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia PCP i zaleca się stosowanie profilaktyki TMP-SMX po transplantacji.

W przypadku występowania przeciwwskazań do zastosowania leczenia pierwszego rzutu przy użyciu TMP-SMX, każdorazowo należy zastosować leczenie drugiego bądź trzeciego rzutu. Czas trwania stosowania profilaktyki nie jest jednoznacznie ustalony. Wobec zwiększonego ryzyka, powinien on obejmować pierwsze 6 miesięcy po przeszczepieniu narządu, lecz w wybranych grupach osób (np. z układowymi zapaleniami naczyń) należy wydłużyć na cały czas trwania leczenia immunosupresyjnego. Oba schematy profilaktycznego stosowania TMP-SMX (480 mg dziennie lub 960 mg co drugi dzień) wydają się być równorzędne.

W przypadku wystąpienia objawów takich jak duszność, suchy kaszel czy gorączka, również w późnym okresie po przeszczepieniu narządu, zawsze należy wziąć pod uwagę PCP, a w diagnostyce wykonać również bronchofiberoskopię z pobraniem BAL i detekcją materiału genetycznego *P. jirovecii*. W leczeniu pierwszej linii należy zastosować TMP-SMX, w przypadku braku możliwości, należy zastosować schematy alternatywne.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Aleksandra Musiała

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej USK im. J.M. Radeckiego

ul. Borowska 213; 50-556 Wrocław

☎ (+48 71) 733 25 00

✉ nefrologia@umed.wroc.pl.

Piśmiennictwo / References

1. Sokulska M, Kicia M, Wesołowska M, et al. Pneumocystis jirovecii--from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review. *Parasitol Res.* 2015;114(10):3577-85.
2. Gigliotti F, Limper A H, Wright T. Pneumocystis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(12):a019828.
3. White P L, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of Pneumocystis jirovecii infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(5):435-47.
4. Lee H-Y, Choi S H, Kim T, et al. Epidemiologic Trends and Clinical Features of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Non-HIV Patients in a Tertiary-Care Hospital in Korea over a 15-Year-Period. *Jpn J Infect Dis.* 2019. doi:10.7883/yoken.JJID.2018.400.
5. Ide H, Yamaji Y, Tobino Y, et al. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in an Immunocompetent Japanese Man: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Pulmonol.* 2019;2019: 3981681.
6. Prasad G V R, Beckley J, Mathur M, et al. Safety and efficacy of prophylaxis for Pneumocystis jirovecii pneumonia involving trimethoprim-sulfamethoxazole dose reduction in kidney transplantation. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):311.
7. Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to Pneumocystis spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):770-82.

8. Fritzsche C, Ghanem H, Koball S, et al. High *Pneumocystis jirovecii* colonization rate among haemodialysis patients. *Infect Dis.* 2017;49(2):132-6.
9. Ozkoc S, Koker M, Onder M, et al. Prevalence of *Pneumocystis jirovecii* colonization in autopsy cases in Turkey. *J Med Microbiol.* 2016;65(10):1152-7.
10. Frealle E, Valade S, Guigue N, et al. Diffusion of *Pneumocystis jirovecii* in the surrounding air of patients with *Pneumocystis* colonization: frequency and putative risk factors. *Med Mycol.* 2017;55(5):568-72.
11. Szydłowicz M, Jakuszkó K, Szymczak A, et al. Prevalence and genotyping of *Pneumocystis jirovecii* in renal transplant recipients-preliminary report. *Parasitol Res.* 2019;118(1):181-9.
12. Fauchier T, Housseine L, Gari-Toussaint M, et al. Detection of *Pneumocystis jirovecii* by Quantitative PCR To Differentiate Colonization and Pneumonia in Immunocompromised HIV-Positive and HIV-Negative Patients. *J Clin Microbiol.* 2016;54(6):1487-95.
13. Esteves F, Cale SS, Badura R, et al. Diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*: evaluation of four serologic biomarkers. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(4):1487-95.
14. Metraiah E H, Matraiah E H, Olisaka N, et al. Late-onset *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PJP) in patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(7):1991-6.
15. Kono M, Kojima K, Wakai S, et al. A Case of a *Pneumocystis Pneumonia* Twenty-four Years After Living Kidney Transplantation Due to Withdrawal of Sulfamethoxazole/Trimethoprim Prophylaxis. *Transplant Direct.* 2018;4(6):e359.
16. Urbancic K F, Pisasale D, Wight J, et al. Dapsone safety in hematology patients: Pathways to optimizing *Pneumocystis jirovecii pneumonia* prophylaxis in hematology malignancy and transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(6):e12968.
17. May S M, Motosue M S, Park M A. Dapsone is often tolerated in HIV-infected patients with history of sulfonamide antibiotic intolerance. *The journal of allergy and clinical immunology. In Practice.* 2017;5(3):831-3.
18. Chen L, Zhang X, Peng X, et al. Baicalin tetrazole acts as anti-*pneumocystis carinii pneumonia* candidate in immunosuppressed rat model. *Microb Pathog.* 2019;132:59-65.
19. Sugumar R, Adithavarman AP, Dakshinamoorthi A, et al. Virtual Screening of Phytochemicals to Novel Target (HAT) Rtt109 in *Pneumocystis Jirovecii* using Bioinformatics Tools. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(3):FC05-8.
20. Mergler R, Chuang M. Stevens Johnson Syndrome with Vaginal Pain and Lesions as Initial Presentation. *Am J Case Rep.* 2018;19:1519-21.