



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

PNEUMOCISTOZA LA COPIL

Protocol clinic național
(ediția I)

PCN-407

Chișinău, 2022

**Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății
al Republicii Moldova din 20.05.2022, proces verbal nr. 3
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.720 din 21.07.2022
cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Pneumocistoza la copil ”**

Cuprins:

Sumarul recomandărilor	3
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ.....	5
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	5
A.1. Diagnosticul.....	5
A.2 Codul bolii (CIM 10).....	5
A.3. Utilizatorii.....	5
A.4. Scopurile protocolului	6
A.5. Data elaborării protocolului.....	6
A.6. Data reviziei următoare.....	6
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului.....	6
A.8. Definițiile folosite în document	6
A.9. Informația epidemiologică.....	7
B. PARTEA GENERALĂ.....	8
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	8
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator.....	9
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	10
C.1. Algoritm general de conduită în PPJ.....	11
C.2. Descrierea metodelor, tehnicilor și a procedurilor	11
C.2.1. Clasificarea.....	11
C.2.2. Etiologia	11
C.2.3. Profilaxia în PPJ	12
C.2.3.1 Regimurile de profilaxie în PPJ	14
C.2.4 Conduita pacientului	15
C.2.4.1. Acuze în PPJ	15
C.2.4.2. Istoricul bolii	15
C.2.4.3 Examenul obiectiv	15
C.2.4.4. Complicațiile și manifestări atipice în PPJ	16
C.2.4.5. Semnele clinice extrapulmonare ale infecției cu Pneumocystis	16
C.2.4.6. Investigațiile paraclinice în PPJ	17
C.2.4.7. Metode diagnostice instrumentale în PPJ	18
C.2.4.8. Consult multidisciplinar în PPJ.....	19
C.2.4.9. Diagnosticul diferențial în PPJ.....	19
C.2.4.10. Criteriile de spitalizare.....	20
C.2.4.11. Tratamentul	21
C.2.4.12 Supraveghere.....	23
C.2.4.13 Prognostic	23
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	24
D.1 Instituțiile de asistență medicală primară.....	24
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	24
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de pediatrie, terapie ale spitalelor raionale, municipale, secții de terapie sau pneumologie ale spitalelor republicane pentru copii și adulți.....	24
Anexa 1 Ghidul pacientului cu Pneumocistoză (ghid pentru pacienți, părinți)	26

Anexa 2 Formular de consultație la medicul de familie pentru pacientul cu <i>Pneumocistoză</i>	27
Anexa 3 Fișa standardizată de audit bazat pe criterii din PCN	28
BIBLIOGRAFIE	30

Sumarul recomandărilor

- Profilaxia pentru *Pneumocystis* este recomandată pentru toți copiii infectați cu HIV cu vârsta ≥ 6 ani, care au un număr de limfocite T CD4 < 200 celule/mm³ sau un procent CD4 < 15%, pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani cu număr CD4 < 500 celule/mm³ sau procentaj CD4 < 15% și pentru toți sugarii infectați cu HIV cu vârsta < 12 luni, indiferent de numărul sau procentul de CD4 (AII).
- Sugarii cu statut nedeterminat de infectare cu HIV ar trebui să primească profilaxie până când se determină că sunt neinfecțati cu HIV sau prezumtiv neinfecțati cu HIV (AIII).
- Sugarii infectați cu HIV necesită profilaxie până la vârsta de 1 an, moment în care trebuie reevaluați pe baza numărului de CD4 specific vârstei sau a pragurilor procentuale menționate mai sus (AII).
- Sulfamethoxazolium + Trimethoprimum (TMP-SMX; cotrimoxazol), administrat în 3 zile consecutive/săptămână, sau zilnic, este medicamentul de elecție pentru profilaxie datorită eficacității sale ridicate, siguranței relative, costului scăzut și spectrului antimicrobian larg (AI).
- Unii experți recomandă să se ia în considerare de a nu plasa un pacient cu pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii* într-un salon cu un alt pacient, precum și de a nu plasa un pacient imunocompromis într-un salon cu un pacient, care are o infecție a tractului respirator (BIII).
- TMP-SMX rămâne medicamentul de elecție pentru profilaxia PJP. (recomandare puternică, dovezi ridicate).
- Dapsonum* este un agent de linia a doua pentru profilaxia pacienților infectați cu HIV. Efectele secundare hematologice ale Dapsonum* sunt subapreciate în TOS. (recomandare slabă, dovezi scăzute).
- Administrarea de Pentamidinum* în aerosol necesită personal experimentat cu nebulizator pentru picături de 1-3 μ . Efectele secundare includ tuse și bronhospasm. Incidența mai mare a infecției incipiente comparativ cu TMP-SMX și Dapsonum*. (recomandare puternică, dovezi moderate).
- Profilaxia o dată sau de două ori pe săptămână sau 3 zile neconsecutive pe săptămână pot fi de eficacitate egală, pe baza studiilor retrospective și observaționale (dovezi de nivel III-2).
- Un agent alternativ trebuie utilizat dacă TMP-SMX este stopat din orice motiv timp de ≥ 2 săptămâni (recomandare de grad D).
- Întreruperea profilaxiei PPJ trebuie luată în considerare pentru copiii infectați cu HIV atunci când, după ce au primit terapie antiretrovirală combinată timp de ≥ 6 luni, procentul de CD4 este $\geq 15\%$ sau numărul de CD4 este ≥ 200 celule/mm³ pentru pacienții cu vârsta ≥ 6 ani (BII) și CD4 procentul este $\geq 15\%$ sau numărul de CD4 este ≥ 500 celule/mm³ pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și < 6 ani (BII) timp de > 3 luni consecutiv. Ulterior, procentul de CD4 și numărul de CD4 trebuie reevaluate cel puțin la fiecare 3 luni și profilaxia reinstuită dacă sunt atinse criteriile de profilaxie specifice vârstei (BIII).
- Doar radiografia nu trebuie utilizată pentru a stabili diagnosticul, deoarece nici un pattern nu este patognomic pentru infecția cu *Pneumocystis* (puternic, ridicat). Radiografia este adesea complicată de alte procese.
- Indicatorii nespecifici sunt utili, inclusiv hipoxia, LDH seric crescut și testul β -d-glucanului seric (1 \rightarrow 3), care au o valoare predictivă negativă ridicată. (puternic, scăzut).
- Testele de amplificare ale acidului nucleic (NAT) pot fi adjuvanti utili pentru diagnostic, dar specificitatea pentru boală rămâne o provocare. Pacienții transplantați cu sindroame compatibile și teste NAT pozitive, validate e probabil să aibă PPJ (puternic, scăzut).
- Un diagnostic definitiv de PJP se face prin demonstrarea organismelor în țesutul pulmonar sau secrețiile tractului respirator. Diagnosticul inițial trebuie încercat folosind examenul sputei induse cu imunofluorescență directă pentru *P.jirovecii* (puternic, moderat).

- Diagnosticul invaziv trebuie luat în considerare în cazul în care sputa indusă nu este fezabilă (cum este cazul copiilor mai mici) și la recipientii de transplant cu pneumonie fără un diagnostic microbiologic (puternic, moderat).
- Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum (TMP-SMX) este agentul terapeutic de primă linie și medicamentul de elecție pentru PJP documentat (puternic, ridicat).
- Agenții alternativi sunt mai puțin eficienți și includ Pentamidinum* intravenos, Atovaquonum*, primachină și clindamicină (puternic, ridicat).
- Terapia cu Pentamidinum* poate provoca pancreatită, hipo și hiperglicemie și tulburări electrolitice și, în general, trebuie evitată la pacienții cu transplant de pancreas (puternic, moderat).
- Corticosteroizii adjuvanți se administrează cel mai bine în 72 de ore de la prezentare în cazul hipoxiei ($pAO_2 < 70$ mm Hg) (puternic, scăzut).
- Durata terapiei antimicrobiene trebuie să fie de cel puțin 14 zile; sunt adesea necesare cursuri mai lungi (puternice, scăzute).
- Durata standard a tratamentului medicamentos este de 3 săptămâni (B-II_t). În cazurile ușoare, ar trebui să fie de cel puțin 2 săptămâni (A-II_t, anterior A-II). În caz de ameliorare clinică lentă, tratamentul nemodificat trebuie continuat timp de cel puțin 3 săptămâni (A-II_u, anterior A-II)

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ATI	Secția de terapie intensivă
BMT	Transplant de măduvă osoasă
EcoCG	Ecocardiografia
HIV	Virusul imunodeficienței umane
FCC	frecvența contracțiilor cardiace
FR	frecvența respiratorie
GCSI	Glucocorticoizi inhalatorii
Hb	Hemoglobină
HSCT	Transplant de celule stem
HTA	hipertensiune arterială
IDSA	Societatea Americană pentru Boli Infecțioase
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenos
IMSP IMșiC	Institutul Mamei și Copilului
IR	Insuficiență respiratorie
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
LBA	Lavaj bronho-alveolar
PPJ	Pneumonia u Pneumocistys jirovecii
PaO ₂	presiune parțială a oxigenului
PCO ₂	presiune parțială a bicarbonatului în sânge
p/o	Per os
RTI	secția reanimare și terapie intensivă
SOT	transplant de organe solide
SBO	Sindromul bronho-obstructiv
MS RM	Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
SpO ₂	Saturația hemoglobinei cu oxigen în sânge
TA	Tensiunea arterială
TC/HRCT	Tomografia computerizată/tomografie computerizată de rezonanță înaltă (<i>high-</i>
TMP SMX	Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum
USG	ultrasonografie
XLA	Agamaglobulinemie X-linkată

Recomandările medicinei bazate pe dovezi:

Grupul a urmat un proces de elaborare a ghidurilor care a fost adoptat de IDSA, care include utilizarea Clasificării Recomandărilor, a Evaluării, a Dezvoltării și a Evaluării (GRADE), o metodă sistematică de clasificare atât a puterii recomandării (slabă sau puternică) și calitatea dovezilor (foarte scăzută, scăzută, moderată și ridicată).

Calitatea dovezilor:

Foarte scăzută: Avem foarte puțină încredere în efectul estimat: efectul propriu-zis este probabil diferit substanțial de efectul estimat

Scăzută: Încrederea noastră în efectul estimat este limitată: efectul propriu-zis poate fi substanțial diferit de efectul estimat

Moderată: Suntem încrezuți moderat în estimarea efectului: efectul propriu-zis este probabilitatea să fie aproape de efectul estimat, dar există posibilitatea ca acesta să fie substanțial diferit

Înaltă: Suntem foarte încrezători că efectul propriu-zis este aproape de efectul estimat

Evaluarea recomandărilor: **A** = Puternic; **B** = Moderat; **C** = Opțional

Evaluarea dovezilor: **I** = Unul sau mai multe studii randomizate la copiii† cu rezultate clinice și/sau obiective validate; **I*** = Unul sau mai multe studii randomizate la adulți cu rezultate clinice și/sau obiective de laborator validate cu date însoțitoare la copiii† din unul sau mai multe studii bine concepute, nerandomizate sau studii de cohortă observaționale cu rezultate clinice pe termen lung; **II** = Unul sau mai multe studii bine concepute, nerandomizate sau studii de cohortă observaționale la copiii† cu rezultate pe termen lung; **II*** = Unul sau mai multe studii bine concepute, nerandomizate sau studii observaționale la adulți cu rezultate clinice pe termen lung, cu date însoțitoare la copiii† din unul sau mai multe studii similare nerandomizate sau studii de cohortă cu date privind rezultatele clinice;

III = Opinia expertului

† Studii care includ copii sau copii/adolescenți, dar care nu se limitează la adolescenți post-pubertali

PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Clinicii Pneumologie, Departamentul Pediatrie Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și IMSP Institutul Mamei și Copilului; Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind **Pneumocistoza la copii** și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale, pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Pneumocistoza la copii

1. Pneumonie cu Pneumocystis Jirovecii, forma moderată. Leucemie limfoblastică.
2. Pneumonie cu Pneumocystis Jirovecii, forma severă, complicată cu pleurezie. Imunodeficiență primară, sindrom Wiskot-Aldrich
 - ✓ La formularea unui diagnostic este necesar să se indice gravitatea, evoluția maladiei.

A.2 Codul bolii (CIM 10):

B59 - Pneumocistoză

A.3. Utilizatorii:

- ✓ Prestatorii serviciilor de AMP (medicii de familie și asistentele medicilor de familie).
- ✓ Prestatorii serviciilor de AMSA (medici pediatri, interniști, pneumologi, neonatologi, infecționiști, dermatovenerologi, hematologi).
- ✓ Prestatorii serviciilor de AMS (secțiile de pediatrie, terapie ale spitalelor raionale, regionale, municipale și republicane (medici pediatri, interniști, pneumologi, neonatologi, infecționiști, dermatovenerologi, hematologi); secția de pneumologie și neonatologie a IMSP IMșiC (medici pneumologi, pediatri, neonatologi).

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A facilita depistarea pacienților cu Pneumocistoză cât mai precoce posibil și spitalizarea lor;
2. Ameliorarea calității serviciilor medicale la toate nivelele de acordare a asistenței medicale pacientului cu Pneumocistoză;
3. Sporirea calitatea examinării, tratamentului eficace și supravegherii pacienților cu pneumocistoză;
4. Minimalizarea dezvoltării complicațiilor în pneumocistoză;
5. Reducerea riscului de progresare a episoadelor în pneumocistoză;
6. Reducerea riscului de deces prin complicațiile pneumocistozei.

A.5. Data elaborării protocolului: 2022

A.6. Data reviziei următoare: 2027

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția deținută
<i>Șciuca Svetlana</i>	dr. hab. șt.med., prof. univ., Șef Clinică Pneumologie, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Selevestru Rodica</i>	asistent universitar, dr.șt.med., Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”,
<i>Tomacinschii Cristina</i>	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” IMSP Institutul Mamei și Copilului
<i>Cotoman Aliona</i>	Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” IMSP Institutul Mamei și Copilului
<i>Vitalie Bologna</i>	dr.șt.med., conferențiar cercetător, Coordonator Laboratorul Diagnostic medical IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea institutiei	Persoana responsabila – semnatura
Comisia Științifico-Metodică de profil Pediatrie	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof. univ., președinte
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof. univ., șef Departament
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de familie	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Farmacologie și farmacologie clinică.	<i>Nicolae Bacinschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de laborator	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Lina Gudima</i> , director general adjunct
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Doina-Maria Rotaru</i> , director general adjunct interimar

A.8. Definițiile folosite în document

Pneumocistoza (Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*) – pneumonie de etiologie *Pneumocystis jirovecii*.

Pneumocystis – fung de tip ascomicetă. Au fost descrise mai multe specii, inclusiv *P. carinii*, care infectează șobolanii și *P. jirovecii*, care infectează oamenii.

Persoane imunocompromise - persoane cu sistem imunitar slăbit, inclusiv persoanele cu HIV/SIDA, cancer, pacienții cu transplant care iau medicamente imunosupresoare și persoanele cu afecțiuni ereditare care afectează sistemul imunitar cum ar fi imunodeficiențele primare.

A.9. Informația epidemiologică

Pentru prima dată a fost determinat ca o cauză a pneumoniei la prematuri și malnutriți din Europa după cel de-al Doilea Război Mondial [44]. În anii 1960-1970, acest fung a fost diagnosticat și în rândul pacienților cu malignități hematologice [20]. Prevalența a crescut dramatic odată cu apariția epidemiei HIV în anii 1980. Deși utilizarea profilaxiei de rutină la pacienții infectați cu HIV a condus la rate reduse de PPJ, oricum aceasta rămâne o cauză semnificativă a pneumoniei la pacienții cu alte tipuri de imunodeficiențe [38]

Pneumocystis jirovecii este un microorganism ubicuitar și se găsește în mod obișnuit în plămâni indivizilor sănătoși. Se crede că majoritatea copiilor sunt expuși la *Pneumocystis* până la vârsta de 3 sau 4 ani [39]. Numeroase studii pe animale și oameni sugerează că *Pneumocystis* se transmite pe cale aeriană. Infectarea la oameni are loc cel mai probabil prin răspândire interpersonală. Persoanele cu sistem imun normal pot avea colonizare pulmonară asimptomatică și pot servi drept rezervor pentru răspândirea *Pneumocystis* la gazdele imunodeprimite [33]

Diferite studii au descoperit o prevalență înaltă a anticorpilor împotriva *Pneumocystis spp* în populația pediatrică din țările dezvoltate, determinându-se că până la 80% din copiii sub 4 ani au Ac anti-*Pneumocystis*, demonstrând astfel că infecția primară cu *P. jirovecii* în copilărie este frecventă și de obicei asimptomatică .

Au fost descrise focare nosocomiale de infecție în rândul primitorilor de transplant cardiac, renal și hepatic, susținând transmiterea interumană în mediul spitalicesc, cu perioade de incubație de până la 150 de zile [45].

Pe baza studiilor anterioare implementării pe scară largă a profilaxiei, riscul de a dezvolta PPJ în rândul recipienților de transplant de organe solide este de aproximativ 5%-15% [12]. Fără profilaxie, riscul pneumoniei cu *Pneumocystis* este major în primele 6 luni după transplantul de organe solide, în special după transplantul pulmonar, în perioadele de supresie imună intensificată. 25% dintre pacienți dezvoltă PJP după 8 săptămâni sau mai puțin de terapie cu glucocorticoizi. [18,21]

Conform studiilor pacienții cu malignități hematologice sunt grupul cu cel mai mare risc de a dezvolta PPJ [10] Al doilea cel mai important grup de risc corespunde pacienților cu imunodeficiențe primare, în special celor cu sindrom de imunodeficiență combinată severă din cauza afectării liniei celulare limfoide. La pacienții cu imunodeficiențe umorale, cum ar fi XLA, PPJ se poate dezvolta în primul an de viață, probabil din cauza maturării defecte a celulelor [2] . Scăderea incidenței transmiterii verticale a HIV și controlul îmbunătățit al infecției la copiii născuți din mame seropozitive au condiționat ca infecția HIV să nu mai fie principalul factor de risc.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxie primară la moment nu există. 	<ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind
1.2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia infecțiilor respiratorii acute • Terapia profilactică specifică 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea posibililor pacienți din grupul de risc (caseta 2). • Administrarea profilaxiei specific grupului de risc (caseta 3,4))
1.3. Screening-ul secundar	<ul style="list-style-type: none"> • Pacient din grupul de risc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea strictă a simptomatologiei (caseta 5,7,8).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de PPJ	<ul style="list-style-type: none"> • Algoritmul general de conduită la pacienții cu diagnosticul posibil de PPJ • Istoricul bolii • Semne fizice asociate PPJ • Explorări paraclinice 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algoritmul general de conduită a PPJ la pacienții cu diagnosticul posibil de PPJ (C.1.) • Acuze (caseta 5) • Istoricul bolii (caseta 6) • Examenul obiectiv (caseta 7,8) • Investigațiile paraclinice PPJ (caseta 11,13)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării	<ul style="list-style-type: none"> • Suspecție la PPJ 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultația medicului specialist pediatru, pneumolog. • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 20).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul (C.2.4.11)	<ul style="list-style-type: none"> • Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre: <ul style="list-style-type: none"> - înlăturarea sindromului infecțios, toxic. etc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tratamentul</i> în funcție de evoluția maladiei (caseta 22)
4. Supravegherea (C.2.4.12)	<ul style="list-style-type: none"> • PPJ 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist (caseta 28).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxie primară la moment nu există. 	<ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind
1.2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia infecțiilor respiratorii acute • Profilaxia specifică 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea posibililor pacienți din grupul de risc (caseta 2). • Administrarea profilaxiei specific grupului de risc (caseta 3,4)
1.4. Screening-ul secundar	<ul style="list-style-type: none"> • Pacient din grupul de risc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea strictă a simptomatologiei (caseta 5,7,8).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de PPJ	<ul style="list-style-type: none"> • Algoritmul general de conduită la pacienții cu diagnosticul posibil de PPJ • Istoricul bolii • Semne fizice: Criterii majore, Criterii moderate, Criterii care induc spre sindroame asociate PPJ • Explorări paraclinice orientative • Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algoritmul general de conduită a PPJ la pacienții cu diagnosticul posibil de PPJ (C.I.) • Acuze (caseta 5) • Istoricul bolii (caseta 6) • Examenul obiectiv (caseta 7,8) • Investigațiile paraclinice PPJ (caseta 11,13) • Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) (caseta 12-16)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării	<ul style="list-style-type: none"> • Suspecție la PPJ 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultația medicului specialist (caseta 17). • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 26, 27).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul (C.2.5.8)	<ul style="list-style-type: none"> • Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre: <ul style="list-style-type: none"> - înlăturarea sindromului infecțios, toxic. etc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tratamentul</i> în funcție de evoluția maladiei (caseta 22)
4. Supravegherea (C.2.5.10)	<ul style="list-style-type: none"> • PPJ 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist (caseta 28).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizare	<ul style="list-style-type: none"> Efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator. 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 20,21).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului PPJ (C.2.4.6)	<ul style="list-style-type: none"> Algoritmul general de conduită a PPJ la pacienții cu diagnosticul posibil de PPJ Istoricul bolii Examen obiectiv Explorări paraclinice orientative (<i>screening</i>) Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Algoritmul general de conduită a PPJ la pacienții cu diagnosticul posibil de PPJ (C.1.) Acuze (caseta 5) Istoricul bolii (caseta 6) Examenul obiectiv (caseta 7,8) Investigațiile paraclinice PPJ (caseta 11,13) Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) (caseta 12-16)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul (C.2.4.11)	<ul style="list-style-type: none"> Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre: <ul style="list-style-type: none"> înlăturarea sindromului infecțios, toxic. etc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul în funcție de evoluția maladiei (caseta 22)
4. Externarea	<ul style="list-style-type: none"> Evoluția maladiei, complicațiile și răspunsul la tratament vor determina durata aflării în staționar, care poate fi pînă la 14-21 zile. 	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> diagnosticul precizat desfășurat; rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat; recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient. <p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, la medicul specialist (caseta 28). Oferirea informației pentru pacient (Anexa 2).

C.1. Algoritmul general de conduită în PPJ (A-III) [26,27]

- Pacient cu factori de risc

cu

- Semne și simptome clinice
 - Dispnee și/sau tuse uscată
 - Febră (poate lipsi rar)/subfebrilitate
 - Hipoxemie (poate să nu fie încă prezentă)
 - Dureri în piept (rar; din pneumotorax)

cu

- Constatare radiologică sugestivă compatibilă cu PPJ (de preferință CT toracică)

cu sau fără

- Creștere inexplicabilă a lactat dehidrogenazei (LDH) serice



- Inițierea tratamentului antimicrobial

C.2. Descrierea metodelor, tehnicilor și a procedurilor

C.2.1. Clasificarea [28,29]

Caseta 1. Clasificarea PPJ

- Formă ușoară
 - creșterea dispneei de efort cu sau fără tuse
 - PaO₂ > 82.5 mmHg
 - SaO₂ > 96%
 - Rx toracic normal sau opacități mici perihilare
- Formă moderată
 - Dispnee la efort minimal, periodic dispnee de repaus, febră cu sau fără transpirații
 - PaO₂ 60.75-82.5 mmHg
 - SaO₂ 91%-96%
 - Rx toracic cu opacități interstițiale difuze
- Forma severă
 - Dispnee de repaus, tahipnee de repaus, febră persistentă, tuse
 - PaO₂ < 60 mmHg
 - SaO₂ < 91%
 - Rx toracic cu opacități interstițiale extinse cu/fără opacități alveolare, evitând unghiurile costofrenice și apexurile.

C 2.2. Etiologia [1,3,26,29,34,37].

Caseta 2. Factorii de risc

- Persoanele cu infecție HIV cu limfocite CD4+ < 200/μL și care nu administrează profilaxie PJP (În plus, la pacienții cu infecție HIV și alte infecții oportuniste [de exemplu, afte bucale] crește riscul de PJP, indiferent de numărul CD4 +)
- Persoanele cu imunodeficiențe primare, în special defecte T-celulare, inclusiv unele forme de hipogamaglobulinemie (în special hiper-IgM X-linkat) și imunodeficiență combinată severă (SCID)
- Persoanele care administrează regimuri medicamentoase imunosupresoare pe termen lung pentru maladii difuze ale țesutului conjunctiv, vasculite sau pentru transplant de organe solide
- Persoanele cu malignități hematologice și non-hematologice, inclusiv tumori solide
- Administrarea preparatelor imunosupresante (analogi purinici, inhibitori TNF, temozolomidă, alemtuzumab, ibrutinib, idelalisib)
- Persoanele cu malnutriție severă
- Prematuritatea

C.2.3. Profilaxia în PPJ [3,21-23,29,40,42-44].

Caseta 3. Metode de prevenție ale infecției cu *Pneumocystis*

1. Renunțarea la fumat (activ și pasiv)

Renunțarea la fumat este recomandare puternică la pacienții cu factori de risc deoarece studiile au arătat că, pe lângă efectele nocive comune ale consumului de tutun, fumătorii prezintă un risc crescut pentru PPJ și au un curs de tratament mai complicat.

2. Profilaxia la pacienții cu infecție HIV

Există două tipuri de terapii profilactice în ambulatoriu

- *Profilaxia primară* este utilizată la pacienții imunocompromiși fără antecedente de PPJ
- *Profilaxia secundară* este utilizată la pacienții cu episod anterior de PJP.

Serviciul de Sănătate Publică din SUA și de Societatea de Boli Infecțioase din SUA au publicat linii directoare privind profilaxia pneumoniei cu *P.jiroveci* la pacienții adulți și copii cu infecție HIV.

Profilaxia este recomandată pentru următoarele grupuri de pacienți:

- Adulții, adolescenții și pacientele însărcinate cu un număr de $CD4 < 200/\mu L$, candidoză orofaringiană, febră inexplicabilă care depășește $37,7^{\circ}C$ timp de mai mult de 2 săptămâni și un episod anterior de PJP, indiferent de numărul de $CD4$, trebuie să primească profilaxie.
 - Copiii născuți din mame infectate cu HIV ar trebui să primească profilaxie cu TMP-SMX începând cu vârsta de 4-6 săptămâni, dacă infecția cu HIV nu a fost „exclusă în mod prezumtiv” de două teste PCR ADN HIV negative (de obicei, unul la naștere și alt test după vârsta de 4 săptămâni).
 - Copiii născuți din mame cu infecție HIV care au avut 4 PCR ADN HIV negative (cu un test după cel puțin vârsta de 4 luni) sau un test negativ pentru anticorpi HIV după vârsta copilului de 6 luni se poate spune definitiv că sunt neinfecțați cu HIV, iar profilaxia PPJ poate fi întreruptă.
 - Toți copiii infectați cu HIV ar trebui să primească profilaxie în primul an de viață, apoi în funcție de nivelurile de $CD4$ specifice vârstei.
 - Profilaxia poate fi întreruptă la pacienții cu infecție HIV ale căror limfocite $CD4 > 200/\mu L$ timp de 3 luni consecutive în timpul tratamentului cu HAART. Profilaxia trebuie reluată dacă numărul de $CD4 < 200/\mu L$.
 - Profilaxia trebuie continuată pe viață la pacienții care au dezvoltat PPJ la un nivel al populației limfocitare $CD4 > 200/\mu L$.
 - Un studiu sugerează, că întreruperea profilaxiei poate fi sigură la pacienții cu HIV și un număr de $CD4$ de 101-200 celule/ μL și încărcătură virală suprimată.
 - Profilaxia este recomandată pentru toți copiii infectați cu HIV cu vârsta ≥ 6 ani care au un număr de limfocite T $CD4$ ($CD4$) < 200 celule/ mm^3 sau un procent $CD4 < 15\%$, pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și < 6 ani cu număr $CD4 < 500$ celule/ mm^3 sau procentaj $CD4 < 15\%$ și pentru toți sugarii infectați cu HIV cu vârsta < 12 luni, indiferent de numărul sau procentul de $CD4$ (AII).
 - Sugarii cu statut nedeterminat de infectare cu HIV ar trebui să primească profilaxie până când se determină că sunt neinfecțați cu HIV sau prezumtiv neinfecțați cu HIV (AIII). Sugarii infectați cu HIV trebuie să li se administreze profilaxie până la vârsta de 1 an, moment în care trebuie reevaluați pe baza numărului de $CD4$ specific vârstei sau a pragurilor procentuale menționate mai sus (AII).
 - Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum (TMP-SMX; cotrimoxazol), administrat în 3 zile consecutive/ săptămână, sau zilnic, este medicamentul de elecție pentru profilaxie datorită eficacității sale ridicate, siguranței relative, costului scăzut și spectrului antimicrobian larg (AI).
- ##### 3. Profilaxia la pacienții fără infecție HIV
- Spre deosebire de pacienții cu infecție cu HIV, nu există linii directoare specifice de profilaxie a PPJ pentru pacienții imunocompromiși fără infecție cu HIV. În general, profilaxia trebuie luată în considerare la oricare dintre următorii pacienți:
- Pacienți cu o imunodeficiență primară (de exemplu, imunodeficiență combinată severă sau hipogammaglobulinemie)
 - Pacienții cu un număr scăzut persistent de limfocite $CD4 < 200/\mu L$

- Recipienții de transplant de organe solide
 - Recipienții transplantului de celule stem hematopoietice (HSCT), cu profilaxie administrată (1) timp de 6 luni după grefare sau (2) mai mult de 6 luni după HSCT la cei care primesc încă terapie imunosupresoare (de exemplu, prednisolon, ciclosporină) sau care prezintă boală grea contra gazdă cronică.
 - Pacienți care primesc glucocorticoizi sistemici zilnic (cel puțin 20 mg pe zi cu o durată de timp de cel puțin 1 lună)
 - Pacienții cu cancer, vasculitide sau maladii difuze ale țesutului conjunctiv și alții care primesc tratamente citotoxice sau imunosupresoare, cum ar fi ciclosporina sau analogii purinici fludarabină sau cladribină
4. Regimuri profilactice medicamentoase
- TMP-SMX sau co-trimoxazol este agentul de elecție pentru profilaxia PPJ în lipsa contraindicațiilor.
 - La pacienții care nu pot tolera TMP-SMX, alte opțiuni medicamentoase profilactice includ Dapsonum*, Dapsonum* plus pirimetamina*, Atovaquonum* și Pentamidinum* aerosol.
 - Regimurile profilactice utilizate în mod obișnuit sunt prezentate mai jos în caseta 4.

Notă.

Profilaxia anti-*Pneumocystis* este recomandată pentru toți recipienții de transplant de organe solide timp de cel puțin 6-12 luni după transplant. Pentru recipienții de transplant de plămâni și intestin subțire, precum și pentru orice pacient cu transplant cu antecedente și PPJ, profilaxia pe tot parcursul vieții este adesea indicată. Profilaxia pe tot parcursul vieții este recomandată de unii experți și în cazul transplantului de inimă și ficat, în funcție de riscul general perceput și de intensitatea imunosupresiei.

Recomandările de practică cu privire la profilaxie ar include TMP-SMX ca medicament de elecție pentru profilaxia PPJ. Toți ceilalți agenți profilactici ar trebui să fie considerați agenți medicamentoși de linia a doua.

TMP-SMX are, de asemenea, avantajul potențial de a fi eficient în prevenirea altor agenți patogeni oportuniști după transplant. Exemplul cel mai frecvent citat este *Toxoplasma gondii*, deși TMP-SMX poate avea, de asemenea, un rol în prevenirea unor agenți patogeni respiratori dobândiți, infecții gastrointestinale și a unor agenți patogeni ai tractului urinar.

Efectele secundare ale TMP-SMX necesită monitorizare. Suprimarea măduvei osoase poate apărea și poate fi potențată prin administrarea concomitentă a altor agenți mielosupresori. Erupecia cutanată poate apărea, sindromul Stevens-Johnson. Alte efecte potențiale includ hepatita, nefrita interstițială, meningita aseptică și pancreatita. Trimetoprimul are capacitatea de a inhiba secreția de potasiu și creatinina rezultând hiperkaliemie, cu creșterea creatininei serice care nu reflectă neapărat adevărata funcție renală.

5. Măsuri de prevenție în condiții intraspitalicești

- Izolarea strictă în spital a pacienților imunocompromiși cu PPJ
- Utilizarea filtrului cu măști faciale pentru a preveni transmiterea infecției cu *Pneumocystis* în rândul persoanelor infectate.

Notă.

Studiile de genotipare moleculară în focare demonstrează un număr limitat de tulpini, întărind argumentul pentru achiziția nosocomială; comparațiile cu tulpinile dobândite în comunitate lipsesc. Deși aceste date susțin rolul transmiterii *Pneumocystis* în cadrul nosocomial, rolul contaminării mediului față de răspândirea directă de la persoană la persoană rămâne neclar. Aceste evenimente i-au determinat pe unii autori să recomande implementarea măsurilor de izolare și filtrul cu măști faciale în condiții de spital. Trebuie remarcat faptul că utilizarea unei profilaxii eficiente ar trebui să prevină infecția; fara date mai definitive nu se pot face recomandari formale privind controlul infecției în spital.

6. Profilaxia nespecifică a pneumocistozelor

Ghidurile actuale pentru prevenirea pneumocistoza necesare pentru efectuarea unor verificări periodice ale personalului medical care lucrează în centrele de transplanturi de organe, oncologie și hematologie secții, secții de reabilitare, instituții închise pentru copii, pentru prezența markerilor

pneumocistoza pentru a limita infecției nosocomiale.

În plus, este necesar să se împartă majoritatea pacienților, cazurile internate de pneumonie cu *Pneumocystis spp.* într-un salon sau o cameră separată.

Unii experți recomandă să se ia în considerare de a nu plasa un pacient cu pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii* într-un salon cu un alt pacient precum și de a nu plasa un pacient imunocompromis într-un salon cu un pacient care are o infecție a tractului respirator (**BIII**).

Să consolideze regimul sanitar-igienic, pentru a efectua dezinfecție curentă și finală în birouri (curățare umedă, obiecte de manipulare cu 0,5% soluție de clor, aerisire, iradiere cu raze ultraviolete): personalul medical trebuie să utilizeze masca corect

*- preparate care nu sunt înregistrate în Republica Moldova

C 2.3.1 Regimurile de profilaxie în PPJ

Caseta 4. Regimurile de profilaxie în PPJ [1,3,5,8,9-12,18,29,30,33.]

	Doze	Comentarii
TMP-SMX, cotrimoxazolum	<p><i>Adulți/adolescenți:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 80 mg TMP/400 mg SMX (doză unică) sau - 160 mg TMP/800 mg SMX (doză dublă) oral (doză dublă), fie zilnic, fie de trei ori pe săptămână <p><i>Copii:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - TMP 5-10 mg/kg și SMX 25-50 mg/kg; p/o (doză maximă 320 mg TMP și 1600 mg SMX) administrat o dată pe zi 7 zile pe săptămână sau doza zilnică divizată și administrată de două ori pe zi de două sau trei ori pe săptămână 	TMP-SMX rămâne medicamentul de elecție pentru profilaxia PJP. (recomandare puternică, dovezi ridicate).
Dapsonum*	<p><i>Adulți/adolescenți</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 50-100 mg po o dată pe zi <p><i>Copii:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 mg/kg (max 100 mg), p/o, o dată pe zi sau 4 mg/kg (max 200 mg), p/o, în fiecare săptămână 	Dapsonum* este un agent de linia a doua pentru profilaxia pacienților infectați cu HIV. Efectele secundare hematologice ale Dapsonum* sunt subapreciate în TOS. (recomandare slabă, dovezi scăzute).
Pentamidinum*	<p><i>Toate vârstele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 300 mg administrat prin nebulizator cu aerosol o dată la 3-4 săptămâni 	Administrarea de Pentamidinum* în aerosol necesită personal experimentat cu nebulizator pentru picături de 1-3 μ. Efectele secundare includ tuse și bronhospasm. Incidența mai mare a infecției incipiente comparativ cu TMP-SMX și Dapsonum*. (recomandare puternică, dovezi moderate).

Notă.

TMP-SMX este agentul profilactic de primă linie pentru prevenirea PPJ la adulți și copii și singurul agent dovedit a fi mai eficient decât placebo în studiile prospective randomizate (recomandare de grad A). [29,30]

În plus, dovezi limitate sugerează că TMP- SMX este superior altor agenți, în special la pacienții mai tineri (<2 ani) și la pacienții supuși HSCT (recomandare de grad D).

Utilizarea TMP-SMX poate conferi, de asemenea, o oarecare protecție împotriva altor infecții la pacientul cu risc ridicat, cum ar fi toxoplasmoza, nocardia și sepsis bacterian. O analiză sistematică în populația HIV a constatat, de asemenea, că utilizarea TMP-SMX conferă o anumită protecție împotriva dezvoltării rezistenței la alte antibiotice.

Profilaxia o dată sau de două ori pe săptămână sau 3 zile neconsecutive pe săptămână pot fi de eficacitate egală, pe baza studiilor retrospective și observaționale (dovezi de nivel III-2).

Un agent alternativ trebuie utilizat dacă TMP-SMX este stopat din orice motiv timp de ≥ 2 săptămâni (recomandare de grad D).

Întreruperea profilaxiei PPJ trebuie luată în considerare pentru copiii infectați cu HIV atunci când, după ce au primit terapie anteretrovirală combinată timp de ≥ 6 luni, procentul de CD4 este $\geq 15\%$ sau numărul de CD4 este ≥ 200 celule/mm³ pentru pacienții cu vârsta ≥ 6 ani (BII) și CD4 procentul este $\geq 15\%$ sau numărul de CD4 este ≥ 500 celule/mm³ pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și < 6 ani (BII) timp de > 3 luni consecutiv. Ulterior, procentul de CD4 și numărul de CD4 trebuie reevaluate cel puțin la fiecare 3 luni și profilaxia reinstuită dacă sunt atinse criteriile de profilaxie specifice vârstei (BIII).

C.2.4 Conduita pacientului

C.2.4.1. Acuze în PPJ [14,29]

Caseta 5. Acuzele

Simptomele PPJ sunt nespecifice. În cazul pacienților cu infecție HIV tabloul clinic este subacut, indolent și tinde să apară mult mai tardiv, adesea după câteva săptămâni de simptome, în comparație cu PPJ asociată cu alte imunodeficiențe.

- Dispnee progresivă de efort (95%)
- Febra ($> 80\%$), subfebrilitate
- Tuse neproductivă (95%)
- Disconfort toracic
- Pierdere în greutate, stagnare ponderală
- Frisoane
- Hemoptizie (rar)

C.2.4.2. Istoricul bolii [14,29,30,34,36,40,41-44]

Caseta 6. Direcțiile principale în colectarea datelor anamnestice de PPJ

- Prezența sau absența factorilor de risc
- Condiții de imunosupresie
- administrare de chimioterapie
- tratamente cu glucocorticoizi pe termen lung fără profilaxie PPJ

C.2.4.3 Examenul obiectiv [14,29,30,34,36,40,41-44].

Caseta 7. Examenul fizic la pacientul

Constatările examinării fizice ale PPJ sunt nespecifice și includ următoarele:

- Tusea (60-70%)
 - sindrom pertusoid, tuse obsesivă
 - uneori tuse cu secreții spumoase
- Tahipnee, dispnee (90-100%)
 - respirație accelerată, superficială
 - dificultăți de respirație
 - dispnee expiratorie
 - dispnee progresivă
- Simptome stetoacustice pulmonare
 - crepitații ușoare (la 50% din pacienți tabloul auscultativ poate fi normal)
 - raluri uscate sibilante (uneori)
 - percutor sunet timpanic, mai ales în spațiul interscapular

- expansiunea toracelui, spații intercostale lărgite
- Febră/subfebrilitate
- Tahicardie, labilitatea pulsului
- Paloarea tegumentelor
- Forma clinică severă semne de insuficiență respiratorie
- cianoză progresivă
- bătăi ale aripilor nazale
- tiraj intercostal, tiraj toracic
- Durere toracică
- durere toracică instalată acut în pneumotorace, pneumomediastinum
- Măști clinice la copii
- laringită acută
- bronșită obstructivă
- bronșiolită

C 2.4.4. Complicațiile și manifestări atipice în PPJ

Caseta 8. Manifestări atipice în PPJ [23]

Manifestările atipice în PJP cuprind

- leziuni pulmonare chistice 10-34%
- leziuni nodulare 3-5%
- noduli limfatici cu dimensiuni mari 18%
- formațiuni *mass-like* (observate la pacienții seropozitivi, dar și la cei seronegativi) miliare
- manifestări extrapulmonare 2-3%

P.S. Formațiunile de volum sunt cauzate de glicoproteinele de pe învelișul extern al microorganismului și de absența anticorpilor de tip IgA. Apariția nodulilor și a formațiunilor *mass-like* pune în dificultate și diagnosticul afecțiunii, deoarece nu se pot detecta microorganismele în LBA sau în spută din cauza prezenței acestora în granulomul format, și nu în alveole. Mai mult, este greu de făcut diagnosticul diferențial cu limfomul sau infecția cu *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp. sau *Nocardia* spp

Caseta 9. Complicațiile în PPJ [14,29,30,34,36,40,41-44]

Pneumocistoza se poate complica cu pneumotorax, care se poate dezvolta chiar și la un efort fizic mic sau în cadrul procedurilor diagnostice (punție pulmonară transbronșială sau percutanată) sau terapeutice (punția venei subclavia). Este posibil să se dezvolte pneumotoraxul în formă de seceră (adesea bilateral) ca rezultat al țesutului pulmonar rupt în regiunile anterioare superioare. La copii pneumotoraxul poate fi combinat cu pneumomediastinul.

Uneori (în special în cazul unei evoluții prelungite, recurente), infiltrațiile pulmonare sunt necrotice. Și în timpul examinării radiografice se pot vizualiza cavități asemănătoare chisturilor și cavernelor, ca și în cazul tuberculozei sau al cancerului pulmonar. Copiii pot dezvolta plămân de "șoc" cu insuficiență respiratorie ireversibilă și insuficienței cardiace.

Limfadenopatie

Implicarea măduvei osoase care duce la pancitopenie

Implicarea tractului gastro-intestinal și a glandei tiroide

SDRA

Insuficiență respiratorie

C.2.4.5. Semnele clinice extrapulmonare ale infecției cu *Pneumocystis*

Caseta 10. Semne clinic extrapulmonare ale infecției cu *Pneumocystis* [24,41]

	Semne
Ficatul	Hepatomegalie. Creșterea activității enzimelor hepatice în ser.

	Hipoalbuminemie. Coagulopatie
Splină	Durere, splenomegalie
Ganglionii limfatici	Limfadenopatie
Ochi	Reducerea acuității vizuale, a petelor de "bumbac" pe retină sau petele gălbui de pe iris
Tractul gastrointestinal	Greutăți, vărsături, dureri abdominale, simptome de abdomen acut, diaree
Urechi	Durere, agravarea auzului, otita medie, mastoidita
Glandă tiroidă	Hipothyroidism. Disfagie
Măduva osoasă	Pancitopenie
Piele	Locații de ulceratii

C.2.4.6. Investigațiile paraclinice în PPJ

Caseta 11. Investigații de laborator [1-4,6,9-13,24,36,45]

- examen biochimic: LDH elevat, ar corela cu nivelul de injurie pulmonară (nivel de recomandare slab, dovezi de calitate joasă)
- EAB (PO₂<60 mmHg și o alcaloză respiratorie)
- examinarea microscopică a LBA
- serologic
 - β-D-glucan (nespecific) (nivel de recomandare slab, dovezi de calitate moderată)
 - secvențiere (nivel de recomandare puternic, dovezi de calitate slabă)
- test HIV (Diagnosticul de PJP ar trebui să determine luarea în considerare pentru testarea HIV și alte evaluări imune ale limfocitelor și anticorpilor. Dacă se efectuează testarea HIV, trebuie respectate liniile directoare adecvate de consiliere pretest și posttest)
- determinarea imunoglobulinelor serice
- imunofenotiparea limfocitară

Caseta 12. Investigații de laborator pentru determinarea etiologiei [6,7,9-13,16,24,26,29,36]

Specimene recomandate pentru diagnosticul PPJ

- Lavaj bronhoalveolar, permite diagnosticul fungilor ≥80% (nivel de recomandare puternic, dovezi de calitate înaltă)
- Biopsie transbronhială (nivel de recomandare puternic, dovezi de calitate moderată)
- Inducerea sputei, permite diagnosticul fungilor ≥80% (nivel de recomandare puternic, dovezi de calitate înaltă)
- Alte specimene - aspirat nazofaringian, frotiu oral sau nazal (nivel de recomandare puternic, dovezi de calitate joasă)

Metode de diagnostic recomandate în PPJ

- Imunofluorescență – cea mai sensibilă metodă de diagnostic microscopic (nivel de recomandare puternic, dovezi de calitate înalt)
- PCR (nivel de recomandare puternic, dovezi de calitate joasă)

Notă. În general, pacientul va avea o PO₂<60 mmHg și o alcaloză respiratorie. LDH seric va fi crescut în aproape toate cazurile de PPJ (peste 300 UI/ml). Hipoxemia marcată a PPJ este însoțită de o creștere a gradientului PAO₂-PaO₂ alveolar-arterial; gradientii de peste 30 mm Hg la începutul terapiei sunt asociați cu o mortalitate ridicată (și poate fi o indicație pentru utilizarea terapiei adjuvante cu glucocorticoizi pe baza studiilor la pacienții cu HIV)

Atât LDH, cât și gradientul de oxigenare arterială vor reveni la normal cu o terapie de succes.

Nivelul enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) (de asemenea nespecific) poate fi detectat în serul pacienților cu PPJ.

Testul β -D-glucanului seric (1→3) prezintă o sensibilitate mare (>90%) cu specificitate mai mică (<80%) și slab rezonează cu rezoluția bolii. Cu toate acestea, (1 → 3) β - Testul d-glucan are o valoare predictivă negativă ridicată.

Notă. Sputa indusă poate fi colectată după 20-30 de minute de inhalare de soluție salină hipertonică sau după hidratare orală. Frotiurile sunt preparate din porțiunea mucoidă, nepurulentă a specimenului.

Albastru de toluidină O sau Gomori metanamină-argint colorează doar peretele chistului, care reprezintă 5%-10% din microorganism. Colorațiile Giemsa, Wright sau Diff-Quik detectează corpi intrachistici sau sporozoiți și trofozoiți, cea mai comună formă a fungului în alveole. Petele de Calcofluor alb și argintiu sunt cele mai predictive pentru utilizarea de rutină atunci când colorarea cu anticorpi monoclonali nu este disponibilă.

C.2.4.7. Metode diagnostice instrumentale în PPJ [3,7,9-14,16,24,26,29,36]

Caseta 13. Radiografia toraco-pulmonară

- Radiografiile toracice sunt inițial normale până la un sfert dintre pacienți (20-30% dintre pacienții cu infecția cu *Pneumocystis* modificări radiografice pot fi absente)
- Nici un tablou radiologic nu este patognomonic pentru infecția cu *Pneumocystis*. PPJ este un proces interstițial difuz pe radiografia toracică asociat cu hipoxemie și febră, dar fără producție semnificativă de sputa
- Imaginea radiografică depinde în cele din urmă de maladia de bază, de nivelul imunopresiei și de durata procesului infecțios.
- PPJ precoce se manifestă prin infiltrate fine, bilaterale, perihilare, difuze, care progresează luând forma unui fluture cu pattern alveolar interstițial; din regiunea hilară, infiltratele se răspândesc adesea la apexuri sau baze. Acest model progresează adesea în ciuda terapiei cu consolidare progresivă timp de 3-5 zile.
- În unele cazuri există caracteristici atipice – opacități segmentare asimetrice sau infiltrate lobare, afectarea părților superioare ale plămânilor, ca în tuberculoza clasică, infiltrate izolate ca noduli, la 7% dintre pacienți se găsesc pneumatocele cu pereți subțiri, neutilizate cu fibrină sau lichid
- Patternuri neobișnuite sunt frecvente, incluzând noduli, infiltrate unilaterale, revărsări pleurale, pneumotorace, limfadenopatie sau consolidări lobare.
- *P. jiroveci* poate suprainfecta cavitățile fungice sau micobacteriene.

Caseta 14. Modificări CT pulmonare în PPJ [17,22,25,29-31,46]

- Cele mai frecvente constatări CT sunt modificări bilaterale, de tip „sticlă mată”, care debutează perihilar și evoluează spre periferie cu arii de accentuare interstițială în benzi fine și aspect în „fagure de miere”
 - în funcție de faptul că pacientul ia tratament profilactic aerosolizat poate exista o predilecție a afectării, la cei care administrează atunci zonele superioare slab ventilate sunt predispuse la infecție, în timp ce, la cei fără tratament, zonele inferioare sunt mai frecvent implicate.
- La pacienții cu PPJ non-HIV imunocompromiși, semnele de consolidare sunt detectate mai frecvent pe CT – iar modificările chistice mai rar – decât la HIV- pacienți.
- Alte caracteristici radiologice observate în PPJ includ o combinație de sticlă mată și opacități, modificări chistice, opacități linear-reticulare, noduli solitari sau multipli și cavități parenchimatose.
- Pneumatocelele de diferite forme, dimensiuni și grosime a peretelui (<30%)
- Cu aplicarea tratamentului, majoritatea acestor modificări imagistice pulmonare se rezolvă.
- CT pulmonară a avut o sensibilitate de 100% și o specificitate de 89% atunci când prezența unei opacități neregulate sau nodulare de tip sticlă mată a fost utilizat ca un indicator posibil PPJ. Deși astfel de constatări sunt sugestive, ele nu sunt diagnostic pentru PPJ.
- Cu toate acestea, o tomografie computerizată de înaltă rezoluție negativă face ca diagnosticul de PPJ să fie foarte puțin probabil.

P.S. Recent, s-a descoperit că ecografia poate fi o investigație utilă în managementul de zi cu zi al pacienților seropozitivi, mai ales în centrele cu resurse limitate [46]

Caseta 15. Teste funcționale respiratorii în PPJ [3,6,14-17,29]

- Testele funcționale pulmonare trebuie obținute ca parte a examinării inițiale neinvazive la pacienții cu suspiciune de pneumonie cu *P jiroveci*. Rezultatele pot demonstra o capacitate de difuzie scăzută a monoxidului de carbon (DLCO) de mai puțin de 75% estimată. Scăderea DLCO are o sensibilitate mare (89%-100%), dar specificitate slabă (53%). PJP este puțin probabil dacă DLCO este normal.
- Evaluarea funcției respirației externe descoperă o scădere a capacității vitale, a volumului total și a capacității difuze a plămânilor.
- Atunci când sunt combinate cu constatări CT normale sau nemodificate, testele funcției pulmonare pot fi utilizate pentru a identifica pacienții puțin probabili de a avea PPJ.
- Hipoxemia corespunde severității bolii, pO_2 , este de 40-70 mm Hg, diferența de oxigen alveolar-arterial este de 40 mm Hg.
- Pulsoximetria trebuie măsurată la toți pacienții. Saturația de oxigen trebuie măsurată atât în repaus, cât și la efort. Dacă se găsește orice hipoxemie (saturație $O_2 < 90\%$), atunci trebuie să se obțină un nivel al gazelor din sângele arterial (EAB) pentru a evalua necesitatea unor posibili glucocorticoizi adjuvanți.

Caseta 16. Diagnosticul PPJ

- Doar radiografia nu trebuie utilizată pentru a stabili diagnosticul, deoarece nici un pattern nu este patognomic pentru infecția cu *Pneumocystis* (puternic, ridicat). Radiografia este adesea complicată de alte procese.
- Indicatorii nespecifici sunt utili, inclusiv hipoxia, LDH seric crescut și testul β -d-glucanului seric (1 →3), care au o valoare predictivă negativă ridicată. (puternic, scăzut).
- Testele de amplificare a acidului nucleic (NAT) pot fi adjuvanți utili pentru diagnostic, dar specificitatea pentru boală rămâne o provocare. Pacienții transplantați cu sindroame compatibile și teste NAT pozitive, validate e probabil să aibă PPJ (puternic, scăzut).
- Un diagnostic definitiv de PJP se face prin demonstrarea organismelor în țesutul pulmonar sau secrețiile tractului respirator.
- Diagnosticul inițial trebuie încercat folosind examenul sputei induse cu imunofluorescență directă pentru *P jiroveci* (puternic, moderat).
- Diagnosticul invaziv trebuie luat în considerare în cazul în care sputa indusă nu este fezabilă (cum este cazul copiilor mai mici) și la recipientii de transplant cu pneumonie fără un diagnostic microbiologic (puternic, moderat).

C.2.4.8. Consult multidisciplinar în PPJ [29]

- Pneumolog
- Infecționist
- Hematolog
- Dermatolog, venerolog

C.2.4.9. Diagnosticul diferențial în PPJ [7]:

Caseta 18. Diagnosticale diferențiale ale pneumoniei cu *P jiroveci* (PJP) includ următoarele condiții:

- Sindromul de detresă respiratorie acută
- Pneumonia cu *Citomegalovirus*
- Pneumonie interstițială limfocitară

- Infecții cu micoplasmă
- Embolie pulmonară
- Legioneloza
- Tuberculoză
- Infecție cu *Mycobacterium avium* Complex (MAC).

C.2.4.10. Criteriile de spitalizare [19,20]

Caseta 19. Comparație între pacienții seropozitivi și cei seronegativi în cazul infecției cu *P. jirovecii* [15]

	Pacienți imunocompromiși	
	seropozitivi	seronegativi
Tablou clinic	Dispnee, tuse uscată-neproductivă, febră/subfebrilitate (triada clasică)	Triada clasică mai puțin intensă Hipoxie Insuficiență respiratorie
Evoluția bolii	Debut subacut al simptomelor Risc de deteriorare rapidă a stării de sănătate după o perioadă de stabilitate	Progresie rapidă Mortalitate crescută
Tablou imagistic (Rx)	Infiltrat perihilar, bilateral, interstițial Leziuni chistice cavități	Semnele radiologice pot lipsi inițial Paternal alveolar interstițial caracteristic este mai puțin frecvent Noduli Condensări pulmonare Efuziuni pleural
Tablou imagistic (CT pulmonara)	Aspect tipic de „sticlă mată” bilateral Chisturi de dimensiuni variabile cu pereți subțiri	Aspect tipic de „sticlă mată” perihilar, difuz, mozaic Mai rar leziuni chistice, noduli, condensări, efuziuni

Caseta 20. Criteriile generale de spitalizare a copilului cu PPJ

- Semne generale de pericol
- Complicații toxice
 - encefalopatie toxico-infecțioasă
 - sindrom convulsiv
 - insuficiență respiratorie și cardiovasculară
- Malnutriție severă, semne de deshidratare
- Diagnosticul inițial în prezența simptomelor caracteristice

Caseta 21. Criteriile de spitalizarea în secțiile ATI

- SatO₂ nu se controlează, <92%
- Insuficiența respiratorie gradul II, III
- Creșterea frecvenței respiratorii și a contracțiilor cardiace, cu tabloul clinic evident al distress sindromului cu/sau fără creșterea PaCO₂
- Cianoză periferică și menținerea acesteia la respirația cu O₂ 40%
- PaO₂<60 mmHg și/sau PaCO₂>55 mmHg
- Reducerea pragului algic
- Dereglări de conștiință

- Insuficiență cardiovasculară acută, insuficiență respiratorie acută,
Notă. La pacienții cu malignități hematologice, orice semne sau simptome de deteriorare respiratorie (dispnee, tuse, spută, dureri toracice, hemoptizie, creșterea infiltratelor pulmonare, cererea de O₂ .1 L/min) sunt asociate cu dezvoltarea IRA, internare la ATI.
 Recunoașterea în timp util a unor astfel de situații la pacienții cu PPJ este crucială, deoarece transferurile tardive în ATI sunt asociate cu rate crescute de mortalitate (A-IIIh, fost A-II).

C.2.4.11. Tratamentul [3-6,10,12,13,20,24-35].

Caseta 22. Opțiuni terapeutice pentru PPJ

	Doze	Comentarii
TMP-SMX Co-trimoxazol	<i>Adulți/adolescenți:</i> 15-20 mg/kg/zi TMP, i/v fiecare 6-8ore <i>Copii >2 luni:</i> 3.75-5 mg/kg/doză TMP și 19-25 mg/kg/doză SMX, i/v la fiecare 6 ore. În formele ușoare aceleași doze pot fi administrate p/o 2-4 prize.	TMP-SMX rămâne medicamentul de bază, cel mai efektiv. Pentru menținerea funcției renale e nevoie de hidratare. Se poate lua în considerare ca adjuvați glucocorticoizii (recomandare puternică, evidență moderată)
Pentamidinum*	<i>Pentru toate vârstele:</i> 4 mg/kg/zi, i/v doza inițială cu reducere până la 2-3 mg/kg/zi	Perfuzii administrate timp de 1-2 ore o dată pe zi; timpul de înjumătățire prelungit poate complica ameliorarea reacțiilor adverse după încetarea terapiei; efectele secundare includ pancreatită, hipoglicemie, hiperglicemie, suprimarea măduvei osoase, insuficiență renală și tulburări electrolitice. A se evita în transplant de pancreas. (recomandare puternică, dovezi moderate).
Atovaquonum*	<i>Adulți/adolescenți:</i> 750 mg, p/o în 2 prize <i>Copii de la 1-3 luni la 2-12 ani:</i> 30-40mg/kg(max1500mg),p/o,1-2 prize 4 luni-2 ani: 45 mg/kg (max 1500 mg) în 1-2 prize	Atovaquonum* e disponibilă doar în suspensie orală cu absorbție variabilă și testată numai în PPJ ușoară și moderată. (recomandare puternică, dovezi scăzute).
Caspofunginum și TMP-SMX	<i>Adulți/adolescenți:</i> 70 mg i/v doza inițială de Caspofunginum ziua 1, urmată de 50 mg i/v o data pe zi în combinație cu TMP-SMX (doză redusă din considerentul insuficienței hepatice) <i>Copii:</i> Caspofunginum 0-3 luni 25 mg/m ² i/v o data pe zi; 3 luni-17 ani 70 mg/m ² i/v o data pe zi (max 70 mg/doză); urmată de 50 mg/m ² i/v o data pe zi (max 50 mg/doză) i/v o data pe zi în combinație cu TMP-SMX;	Echinocandinele au activitate împotriva Pneumocystis la modelele animale. Rapoarte de caz în combinație cu TMP-SMX pentru PJP în transplant de organe solide și măduvă osoasă. Eficacitate clinică în comparație cu TMP-SMX necunoscută. (recomandare slabă, dovezi scăzute).
Preparate adjuvante		
Glucocorticoizi	<i>Adolescenți și adulți:</i> 40-60 mg de prednisolonum (sau echivalent) po/iv în 2-3 prize cu	Glucocorticoizii se administrează cel mai bine în 72 de ore de la prezentarea pacientului în situația de

	diminuare după 5-7 zile pe o perioadă de 1-2 săptămâni <i>Copii:</i> 1 mg/kg po în 2 prize timp de 5 zile, apoi 0,5 mg/kg po în 2 prize timp de 5 zile, apoi 0,5 mg/kg po 1 priză timp de 10 zile	hipoxie ($pAO_2 < 70$ mm Hg). (recomandare puternică, dovezi scăzute).
--	--	---

* Produsele nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Caseta 23. Preparate utilizate pentru tratament PPJ [5,10,12,20,26].

Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum (TMP-SMX) este agentul terapeutic de primă linie și medicamentul de elecție pentru PJP documentat (puternic, ridicat).

- Agenții alternativi sunt mai puțin eficienți și includ Pentamidinum* isetionat intravenos, Atovaquonum*, primachină și clindamicină (puternic, ridicat).
- Terapia cu Pentamidinum* poate provoca pancreatită, hipo- și hiperglicemie și tulburări electrolitice și, în general, trebuie evitată la pacienții cu transplant de pancreas (puternic, moderat).
- Glucocorticoizii adjuvanți se administrează cel mai bine în 72 de ore de la prezentare în cazul hipoxiei ($pAO_2 < 70$ mm Hg) (puternic, scăzut).
- Durata terapiei antimicrobiene trebuie să fie de cel puțin 14 zile; sunt adesea necesare cursuri mai lungi (puternice, scăzute).

Caseta 24. Durata tratamentului PPJ [5,10,12,20,26].

Durata standard a tratamentului medicamentos este de 3 săptămâni (B-II_t). În cazurile ușoare, ar trebui să fie de cel puțin 2 săptămâni (A-II_t, anterior A-II). În caz de ameliorare clinică lentă, tratamentul nemodificat trebuie continuat timp de cel puțin 3 săptămâni (A-II_u, anterior A-II)

Caseta 25. Durata profilaxiei PPJ [5-7,32]

- Profilaxia trebuie să continue și după încetarea regimului imunosupresor.
- În cazul regimurilor care conțin glucocorticoizi, profilaxia trebuie continuată și în perioada scăderii dozei și/sau pe o perioadă de 6 săptămâni după stoparea administrării.
- În cazul anumitor scheme de chimioterapie (de exemplu, alemtuzumab și FCR), în care există rate ridicate de PJP cu debut tardiv, trebuie luată în considerare profilaxia prelungită de până la 12 luni, în special la pacienții pretratați.
- Monitorizarea CD4+ a fost susținută ca metodă de cuantificare a riscului de dezvoltare a bolii și de ghidare a duratei profilaxiei în regimurile cu temozolomidă și alemtuzumab. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili utilitatea monitorizării CD4+ în cadrul pacienților non-HIV.
- La pacienții cu imunosupresie continuă (de exemplu, boală grefă-vs-gazdă), profilaxia trebuie să continue pe termen nelimitat.

Caseta 26. Rolul glucocorticoizilor în tratamentul PPJ [6]

- Presiunea arterială a O₂ la diagnostic a fost recunoscută ca cel mai bun indicator de prognostic al supraviețuirii.
- Terapia adjuvantă cu glucocorticoizi începută în momentul terapiei cu PPJ a prevenit scăderea precoce a oxigenării care apare după inițierea terapiei la pacienți formă moderată până la severă (diferență arterio-alveolară >35 mmHg sau o presiune arterială a oxigenului <70 mmHg). Acest lucru a dus la o reducere a probabilității de insuficiență respiratorie și deces.
- Pacienții cu hipoxemie mai ușoară ($PAO_2 > 70$ mmHg) pot beneficia de glucocorticoizi, dar nu a fost demonstrată o diferență între insuficiență respiratorie și deces.

- Deși nu există date suficiente pentru a face o recomandare privind utilizarea glucocorticoizi adjuvanți la pacienții cu PPJ și malignități, poate fi adecvată administrarea concomitentă de glucocorticoizi în dozele utilizate în PPJ moderată până la severă asociată HIV.

Caseta 27. Gestionarea eșecului tratamentului PPJ [6,29]

- Eșecul clinic este definit ca lipsa ameliorării sau agravarea funcției respiratorii documentată prin saturația arterială redusă în oxigen după cel puțin 4-8 zile de tratament antiPneumocystis.
- Deteriorarea precoce și reversibilă în primele 3-5 zile este tipică, iar clinicienii ar trebui să aștepte cel puțin 4-8 zile înainte de a schimba terapia din cauza lipsei de îmbunătățire.
- Deși dovezile sunt limitate, Pentamidinum* intravenoasă sau adăugarea unei echinocandine pot fi luate în considerare pentru terapia de salvare în cazurile de eșec al tratamentului.
- Eșecul tratamentului din cauza intoleranței medicamentoase e mai puțin frecvent în PPJ asociată malignităților decât în infecția HIV. Recidiva a fost raportată foarte rar în PPJ non-HIV asociată
- Nivelul seric constant crescut ale LDH-ului în timpul terapiei pot indica rezistență la tratament.

C.2.4.12 Supraveghere

Caseta 28. Supravegherea pacienților cu PPJ [29]

Evidența medicului de familie la externarea din spital este esențială pentru a monitoriza rezoluția bolii și pentru a iniția medicația profilactică (vezi profilaxia PJP).

Terapia orală cu TMP-SMX s-a dovedit a fi foarte eficientă în ambulatoriu. Cu toate acestea, terapia orală trebuie luată în considerare numai la pacienții cu pneumonie P jiroveci ușoară până la moderată, care beneficiază de îngrijiri de urmărire ambulatorie de încredere.

Pacientul va fi monitorizat periodic de medicul pneumolog.

C.2.4.13 Prognostic

Caseta 29. Prognostic [24]

Prognosticul tratamentului depinde de mai mulți factori, inclusiv gradul de hipoxie la prezentare, vârstă, PJP în antecedente, nivelul crescut de LDH, numărul scăzut de CD4+, cât și de prezența altor infecții oportuniste, precum infecția cu CMV. Prezența oricărui factor mai sus menționat crește rata de mortalitate sau a unui prognostic rezervat. Forma ușor-moderată a bolii are o rată globală de mortalitate de 65%. Pacienții cu boală severă sau insuficiență respiratorie care necesită ventilație mecanică și internare în terapie intensivă au o rată de mortalitate de 84%.

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU
RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1 Instituțiile de asistență medicală primară	D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de pediatrie, terapie ale spitalelor raionale, municipale, secții de terapie sau pneumologie ale spitalelor republicane pentru copii și adulți
<p>Personal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. medic de familie 2. asistenta medicului de familie 3. laborant 	<p>Personal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pediatru 2. internist 3. neonatolog 4. medic imagist 5. medic funcționalist 6. asistente medicale 	<p>Personal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pneumolog, medic pediatru, internist 2. medic imagist, laborant, funcționalist 3. medici consultanți: neurolog, gastrolog, hematolog, alergolog, imunolog ftiziopneumolog, fizioterapeut, kinetoterapeut 4. asistente medicale
<p>Aparate, utilaj</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stetoscop 2. tonometru pentru diferite vârste 3. pulsoximetru 4. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, urograma, analiza biochimică la indicații 5. electrocardiograf 	<p>Aparate, utilaj</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stetoscop 2. tonometru pentru diferite vârste 3. pulsoximetru 4. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, urograma, analiza biochimică la indicații 5. spirograf, ECgraf 6. USgraf 7. secția imagistică 8. cabinet de fizioterapie 	<p>Aparate, utilaj</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stetoscop, puls-oximetru 2. tonometru pentru diferite vârste 3. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, imunograma, urograma, analiza biochimică la indicații, bacteriologia sputei secția imagistică 4. laborator pentru investigații microbiologice și citologice, coloranți necesari 5. secția imagistică, de recuperare 6. secția de diagnostic funcțional (ECOgraf, electrocardiograf, endoscopie pt prelevare LAB)
<p>Medicamente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. antimicrobiene (TMP-SMX) 2. Antipiretice (ibuprofenum, paracetamol) - a se revedea PCN Pneumonia comunitară la copii 	<p>Medicamente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. antimicrobiene (TMP-SMX) 2. bronhodilatatoare (salbutamol) 3. Expectorante (ambroxol) 4. Antipiretice (ibuprofenum, paracetamol) – a se revedea PCN Pneumonia comunitară la copii 	<p>Medicamente</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. antimicrobiene (TMP-SMX), dapsonum*, atovaquonum* 2. glucocorticoizi (prednisolonum, dexamethasonum) 3. bronhodilatatoare (salbutamol) 4. Expectorante (ambroxol) 5. Antipiretice (ibuprofenum, paracetamol) – a se revedea PCN Pneumonia la copii

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Ameliorarea calității serviciilor medicale la toate nivelele de acordare a asistenței medicale pacienților cu PPJ	Ponderea pacienților cu diagnosticul de DBP , cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național PPJ (in %)	Numărul de copii cu diagnosticul de DBP , cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național PPJ în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de PPJ de pe lista medicului de familie, în ultimele 6 luni
2.	Minimalizarea dezvoltării complicațiilor din diagnosticul tardiv al PPJ la pacienți	2.1. Ponderea pacienților cu PPJ , care au beneficiat de tratament medicamentos optim la domiciliu și tratament de recuperare de către medicul de familie și/sau de către pediatru, conform recomandărilor protocolului clinic național PPJ la copil pe parcursul a 6 luni (in %)	Numărul pacienților cu PPJ , cărora li s-a administrat tratament medicamentos la domiciliu și de recuperare (balneo-sanatorial) de către medicul de familie și/sau de către pediatru, conform recomandărilor protocolului clinic național PPJ în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de PPJ tratați la domiciliu in ultimele 6 luni
3.	Reducerea riscului de deces prin complicațiile PPJ la pacienți	4.1. Ponderea pacienților decedați prin PPJ (in %)	Numărul de pacienți decedați prin PPJ în ultimele 12 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de PPJ de pe lista MF, in ultimele 12 luni
		4.2. Ponderea pacienților decedați prin al PPJ la domiciliu (in %)	Numărul de pacienți decedați prin al PPJ la domiciliu în ultimele 12 luni x 100	Numărul total pacienți decedați prin al PPJ în ultimele 12 luni x 100

Ghidul pacientului cu Pneumocistoză (ghid pentru pacienți, părinți) [29]

Ce este pneumonia cu Pneumocystis?

Pneumonia cu *Pneumocystis* este o infecție pulmonară care provoacă tuse, febră și dificultăți de respirație. Este cauzată de un fung. Pneumonia cu *Pneumocystis* este cea mai frecventă la persoanele care au afecțiuni care slăbesc sistemul imunitar. Persoanele cu sistem imunitar sănătos fac rareori această infecție.

Anumite afecțiuni și medicamente pot crește riscul unei persoane pentru pneumonie cu *Pneumocystis*. Ei includ:

- Infecția cu HIV – HIV este un virus care afectează sistemul imunitar.
- Un transplant de organe sau un transplant de celule stem
- Cancer, în special cancer de sânge, cum ar fi leucemia
- Medicamente imunosupresante – Acest lucru este valabil mai ales pentru persoanele care au și una dintre afecțiunile de mai sus.

Care sunt simptomele pneumoniei cu Pneumocystis?

Simptomele pneumoniei cu *Pneumocystis* pot include:

- Febra
- Tuse – Majoritatea oamenilor au o tuse uscată, fără mucus.
- Dificultăți de respirație
- Te simți mult mai obosit decât de obicei
- Frisoane
- Dureri în piept, mai ales atunci când respirăți adânc
- Pierderea în greutate

Este necesară adresarea la medic?

Da. Dacă este un pacient HIV infectat sau o altă afecțiune care vă slăbește sistemul imunitar și aveți oricare dintre simptomele de mai sus consultați un medic cât mai curând posibil. Pneumonia cu *Pneumocystis* poate fi foarte gravă. Este important să primiți un tratament imediat.

Sunt necesare investigații?

Da. Medicul va întreba despre simptomele dumneavoastră și vă va examina, probabil că vor face o radiografie toracică. Dacă radiografia toracică este fără semne patologice, medicul dumneavoastră ar putea face un test imagistic numit „tomografie computerizată”. O scanare CT creează o imagine mai bună a plămânilor decât o face o radiografie.

Se vor efectua și alte teste, acestea pot include: teste de sânge, teste pentru colectarea lichidului din plămâni.

Cum se tratează pneumonia cu Pneumocystis?

Pneumonia cu *Pneumocystis* este tratată cu medicamente care includ Sulfamethoxazolom + Trimethoprimum (nume de marcă: Biseptol, cotrimoxazol) și alte medicamente. În funcție de situația dvs., medicul dumneavoastră vă poate administra și medicamente cu steroizi pentru a vă ajuta plămânii să se îmbunătățească.

Poate fi prevenită pneumonia cu Pneumocystis?

Uneori. Medicii pot administra antibiotice persoanelor cu anumite afecțiuni medicale, cum ar fi HIV, și unor persoane cu sistem imunitar scăzut, pentru o lungă perioadă de timp. Antibioticele ajută la prevenirea pneumoniei cu *Pneumocystis*.

Formular de consultație la medicul de familie pentru pacientul cu Pneumocistoză

Pacient _____ **m** ; **f** . **Anul nașterii** _____

No	Indici	Data	Data
1.	Debut precoce de afecțiuni infecțioase cu ev. trenantă		
2.	Patologie oncohematologică		
3.	Infecții (bacteriene, virale, micotice și parazitare)		
4.	Infecții cu durată crescută, evoluție severă, complicații		
5.	Erupții cutanate (eczeme, candidoză)		
6.	Deficitul de creștere		
7.	Diaree cronică		
8.	Manifestări autoimune		
9.	Absența ganglionilor și a amigdalelor		
10.	Proteina totală și fracțiile (electroforeza)		
11.	Analiza generală a sângelui		
12.	Teste imunologice umorale (IgG, IgA, IgM, IgE)		
13.	Evidențierea unor infecții posibile (culturi).		
14.	Ac specifici la vaccinare		
15.	Radiografia toracică		
16.	Complicații bronhopulmonare la examenul radiologic (da/nu)		
17.	Persoană HIV pozitivă		
18.	Tuse seacă care nu cedează la erapia uzuală		
19.	Febră/subfebrilitate		
20.	Pierdere ponderală		
21.	Hemoptizie		

Anexa 3

Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile din PCN

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul de înregistrare a pacientului din “Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e”	
Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
Numele medicului curant	
Patologia	IDP = 0; IDP umorală = 1; Agamaglobulinemia X-linkată = 3; IDP neidentificată = 4
INTERNAREA	
Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
Secția de internare	Departamentul de urgență=0; Secția de profil terapeutic=1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă= 3
Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea pneumoniei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL	
Evaluarea semnelor critice clinice	Efectuată după internare: nu=0; da=1; nu se cunoaște = 9
Pulsoximetria	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Analiza bacteriologică a sputei	A fost prelevată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: sputocultura negativă = 0; sputocultura pozitivă = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Examinarea imunologică umorală	A fost prelevată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Examenul radiologic al cutiei toracice	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Examen radiologic al cutiei toracice (primar efectuat)	Ambulator = 0; la spital = 1; nu se cunoaște = 9
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR	
Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacienții internați programat cu îndreptare de la CMF	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL	

Tratament antibacterian până la internare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Tratament antibacterian inițiat după estimarea factorilor de risc și conform debutului pneumoniei	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	În cazul răspunsului negativ tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA	
Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Prescrierea antibioticelor la externare	Externat din spital cu indicarea tratamentului cu antibiotice: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE	
Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de pneumonie = 1; Moartea nu ar fi survenit în absența pneumoniei = 2; Alte cauze de deces = 3; nu se cunoaște = 9

BIBLIOGRAFIE

1. Barbounis V, Aperis G, Gambletsas E, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with solid tumors and lymphomas: predisposing factors and outcome. *Anticancer Res.* 2005 Jan-Feb. 25(1B):651-5
2. BenMustapha-Darghouth I, Trabelsi S, Lagueche B, Bejaoui M, Dellagi K, Barbouche MR. Prevalence de la pneumopathie a *Pneumocystis jiroveci* au cours des deficits immunitaires hereditaires observes en Tunisie. *Arch Pediatr.* 2007;14:20-3.
3. Brady, M. T., Dominguez, K. L., Edward Handelsman, M. D., Mofenson, L. M., Steve Nesheim, M. D. (2019). Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. *Vaccine.*
4. Byers DK, Decker CF. Unusual case of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia during primary HIV infection. *AIDS Read.* 2008 Jun. 18(6):313-7
5. Catherinot, Emilie, et al. "*Pneumocystis jirovecii* pneumonia." *Infectious Disease Clinics* 24.1 (2010): 107-138.
6. Cooley, L., et al. "Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014." *Internal medicine journal* 44.12b (2014): 1350-1363
7. Cunha BA, Schoch PE, Berbari N. Cryptococcal vs *Pneumocystis (carinii) jiroveci* pneumonia (PCP): Clinical & Microbiology differential diagnostic considerations. *Infect Dis Pract.* 2006. 30:514-517
8. De Vos FY, Gijtenbeek JM, Bleeker-Rovers CP, van Herpen CM. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis during temozolomide treatment for high-grade gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85:373–82.
9. DeLorenzo LJ, Huang CT, Maguire GP, Stone DJ. Roentgenographic patterns of *Pneumocystis carinii* pneumonia in 104 patients with AIDS. *Chest.* 1987; 91(3):323-327.
10. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, Revest M, Gacouin A, Robert-Gangneux F, et al. *AJM online*: incidence of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia among groups at risk in HIV negative patients. *Am J Med [Internet].* 2014;127:1242.e11
11. Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:995-1004
12. Fishman, Jay A., Gans, Hayley Ast Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis jiroveci* in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*, 2019, 33.9: e13587
13. Fujii T, Nakamura T, Iwamoto A. *Pneumocystis* pneumonia in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features. *J Infect Chemother.* 2007 Feb. 13(1):1-7
14. Gaborit, Benjamin Jean, et al. "Outcome and prognostic factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised adults: a prospective observational study." *Annals of intensive care* 9.1 (2019): 1-10.
15. Giordani MT, Tamarozzi F, Kaminstein D, Brunetti E, Heller T. Point of care lung ultrasound for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: notes from the field. *Crit Ultrasound J.* 2018; 10:8
16. Hartman TE, Primack SL, Müller NL, Staples CA. Diagnosis of thoracic complications in AIDS: accuracy of CT. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162:547
17. Hosseini-Moghaddam SM, Shokoohi M, Singh G, et al. A multi-center case-control study of the effect of acute rejection and cytomegalovirus infection on *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2018. 23

18. Huang, Yu-Shan, et al. "Treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: a review." Expert review of anti-infective therapy 15.9 (2017): 873-892.
19. Hughes WT, Feldman S, Aur RJ, et al. Intensity of immunosuppressive therapy and the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. Cancer 1975; 36:2004
20. Iriart X, Belval TC, Fillaux J, et al. Risk factors of *Pneumocystis* pneumonia in solid organ recipients in the era of the common use of post transplantation prophylaxis. Am J Transplant. 2015;15:190-199
21. Kaminski, Hannah, et al. "Identification of predictive markers and outcomes of late-onset *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in kidney transplant recipients." Clinical Infectious Diseases 73.7 (2021): e1456-e1463.
22. Kanne JP, Yandow DR, Meyer CA. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia: High-Resolution CT Findings in Patients With and Without HIV Infection, American Journal of Roentgenology. 2012;198: W555-W561
23. Kim B, Kim J, Paik SS, Pai H. Atypical Presentation of *Pneumocystis jirovecii* Infection in HIV Infected Patients: Three Different Manifestations. J Korean Med Sci. 2018; 33(15):1-6.
24. Likurgos K, Spyros AP, Demosthenes B. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in non-HIV pulmonary patients on chronic corticosteroid therapy: Make a virtue of necessity? Pneumon. 2015; 28(1):28-30.
25. Maffessanti M, Polverosi R, Dalpiaz G et-al. Diffuse lung diseases, clinical features, pathology, HRCT. Springer Verlag. (2006) ISBN:8847004292.
26. Maschmeyer, Georg, et al. "ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients." Journal of Antimicrobial Chemotherapy 71.9 (2016): 2405-2413..
27. Miguez-Burbano MJ, Ashkin D, Rodriguez A, et al. Increased risk of *Pneumocystis carinii* and community-acquired pneumonia with tobacco use in HIV disease. Int J Infect Dis. 2005 Jul. 9(4):208-17
28. Miller RF, Le Noury J, Corbett EL et al. *Pneumocystis carinii* infection: current treatment and prevention. J Antimicrob Chemother 1996; 37 Suppl B: 33–53
29. Nicholas JB, Pranatharthi HC. *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia (PJP) Overview of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. Medscape. [Internet] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/225976-overview>
30. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count Clin Infect Dis. 2010 Sep 1. 51(5):611-9
31. Pneumonia NIOH-UoCEPfcATfP. Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis* pneumonia. N Engl J Med. 1990;323:1500-1504
32. Ponce CA, Gallo M, Bustamante R, Vargas SL. *Pneumocystis* colonization is highly prevalent in the autopsied lungs of the general population. Clin Infect Dis 2010; 50:347
33. Ritter ML, Pirofski L. Mycophenolate mofetil: effects on cellular immune subsets, infectious complications, and antimicrobial activity. Transpl Infect Dis. 2009 Aug. 11(4):290-7
34. Roux, Antoine, et al. "*Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with or without AIDS, France." Emerging infectious diseases 20.9 (2014): 1490.
35. Salzer, Helmut JF, et al. "Clinical, diagnostic, and treatment disparities between HIV-infected and non-HIV-infected immunocompromised patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia." Respiration 96.1 (2018): 52-65.
36. Sax P. HIV Essentials. Royal Oak, Mich: Physicians Press; 2007

37. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clin Infect Dis 2002; 34:1098
38. Slogrove AL, Cotton MF, Esser MM. Severe Infections in HIV-Exposed Uninfected Infants: Clinical Evidence of Immunodeficiency. J Trop Pediatr. 2009 Jul 14
39. Thursky KA, Worth LJ, Seymour JF, Miles Prince H, Slavin MA. Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab. Br J Haematol 2006; 132: 3–12.
40. Tomacinschi, C., Selevestru, R., & Șciuca, S. (2020). The broad spectrum of causative pathogens associated with respiratory infections in primary immunodeficiency diseases. In Scientific Collection” InterConf” (Vol. 3, pp. 1084-1087).
41. Truong J, Ashurst JV. *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia. [Updated 2021 Feb 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
42. Urabe N, Ishii Y, Hyodo Y, et al. Molecular epidemiologic analysis of a *Pneumocystis pneumonia* outbreak among renal transplant patients. Clin Microbiol Infect. 2016;22:365-371
43. Vanek J, Jirovec O. Parasitic pneumonia. Interstitial plasma cell pneumonia of premature, caused by *pneumocystis Carinii*. Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr Hyg 1952; 158:120
44. Veronese G, Ammirati E, Moioli MC, et al. Single-center outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in heart transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2018;20:e12880
45. Vogel MN, Weissgerber P, Goeppert B, et al. Accuracy of serum LDH elevation for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Swiss Med Wkly. 2011;141:w13184.
46. Cooper AS, Norris H, Lander-Roe J, Alleyne G. Successful Prevention of Perinatal HIV Transmission Utilizing Direct Observation Therapy in the Setting of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. ID Cases. 2018; e00454