

Pneumonije u imunosuprimiranih bolesnika

Pneumonia in Immunosuppressed Patients

GORDANA PAVLIŠA, ANA HEĆIMOVIĆ, FEDŽA DŽUBUR, MIROSLAV SAMARŽIJA

Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Rebro, Jordanovac 104, Zagreb

SAŽETAK Plućne infekcije važan su uzrok morbiditeta i mortaliteta u imunosuprimiranih bolesnika. U posljednje se vrijeme spektar imunokompromitiranih bolesnika znatno proširio zbog povećanja broja bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju nakon transplantacije organa ili u sklopu liječenja autoimunskih upalnih bolesti, bolesnika s malignim i hematološkim bolestima te onih s infekcijom virusom humane imunodeficiencije. Imunosupresija može nastati kao posljedica neutropenije, oštećenja humoralne ili stanične imunosti ili primjene kortikosteroida. Rizik od infekcije pojedinim patogenima ovisi o vrsti imunskog deficita te stupnju i trajanju imunosupresije. Uz uobičajene patogene oportunistički patogeni mogu uzrokovati teške infekcije u imunosuprimiranog bolesnika. Također, u tih su bolesnika česte istodobne multiple infekcije. Rano postavljanje specifične mikrobiološke dijagnoze i započinjanje ciljanoga mikrobiološkog liječenja mogu smanjiti morbiditet i mortalitet.

KLJUČNE RIJEČI: pneumonija, imunosupresija, oportunističke infekcije

SUMMARY Pulmonary infections are a significant cause of morbidity and mortality in immunocompromised hosts. In recent years, the spectrum of immunocompromised patients has significantly increased as a result of a growing number of patients receiving immunosuppressive drug regimens for the management of organ transplantation or autoimmune inflammatory conditions, patients with malignancies, hematologic diseases and patients with human immunodeficiency virus infection. Immunosuppression may be a result of a lack of neutrophil-mediated immunity, as well as a lack of humoral or cellular immunity or the use of glucocorticoids. The type of pathogens causing the infection is directly related to the underlying type of immunodeficiency, and the degree and duration of the immunosuppression. In addition to common pathogens, organisms of low native virulence can cause severe infections in immunocompromised hosts. Multiple simultaneous infections are also common in this population. Early specific microbiologic diagnoses and initiating the target therapy can help reduce morbidity and mortality. Whenever possible, the level of immunosuppression should be decreased, to improve the outcomes.

KEY WORDS: pneumonia, immunosuppression, opportunistic infections



Uvod

Infekcije dišnog sustava među najčešćim su infekcijama u imunosuprimiranih bolesnika. Imunosupresija može biti uzrokovana nasljednim (primarna imunodeficiencija) ili stečenim (sekundarna imunodeficiencija) imunodeficiencijama. U odnosu prema primarnim imunodeficiencijama, sekundarne su znatno učestalije. One mogu biti posljedica različitih bolesti (hematološke maligne bolesti: multipli mijelom, neki oblici limfoma, kronična limfocitna leukemija; sindrom stečene imunodeficiencije (AIDS); autoimunosne bolesti; dijabetes) i primjene različitih oblika liječenja (citostatici, zračenje, transplantacija koštane srži, imunosupresivna terapija nakon transplantacije solidnih organa i u liječenju autoimunskih bolesti). Primarne imunodeficiencije uzrokovane su genski, mogu se pojaviti samostalno ili kao dio sindroma i do sada je opisano više od 100 poremećaja.

Mehanizmi nastanka imunosupresije

Imunosupresija nastaje kao posljedica slabljenja humoralne

imunosti, stanične imunosti ili njihove kombinacije. Uz navedeno važni rizični faktori u razvoju respiratornih infekcija jesu neutropenija i primjena kortikosteroida.

Poremećaj humoralne imunosti

Postoje tri tipa humoralne imunosupresije: potpuni nedostatak imunoglobulina, nedostatak specifične klase imunoglobulina i defekt imunskog odgovora na specifične antigene. Većina oblika humoralne imunosupresije nastaje kao posljedica oštećene sinteze IgG. Kod humoralne imunosupresije oštećene su opsonizacija mikroorganizama, produkcija neutrofilnih kemotaktičnih faktora i aktivacija komplemента. Posljedično je primarno narušen odgovor domaćina na uzročnike koji imaju kapsulu, a to su *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* i *H. influenzae*.

Poremećaj stanične imunosti

Za poremećaj stanične imunosti karakterističan je smanjen broj CD4⁺ limfocita, što dovodi do smanjene produkcije citokina. Posljedično je smanjena aktivacija makrofaga, što

smanjuje njihovu baktericidnu aktivnost. CD4+ limfociti induciraju diferencijaciju B-limfocita u stanice „prirodne ubojice“, NK-stanice. Ukupni broj CD4+ limfocita direktno je vezan uz podložnost bolesnika razvoju pneumonije i prevalenciju pojedinih uzročnika. Bolesnici s HIV-om čiji je broj CD4+ limfocita manji od 500/μl češće obolijevaju od tuberkuloze i kriptokokoze. Kada je broj CD4+ limfocita manji od 200/μl, bolesnici su podložni oportunističkim infekcijama uzrokovanim različitim uzročnicima, uključujući viruse i parazite. Kada je broj CD4+ limfocita ispod 50/μl, imunost posredovana CD4+ limfocitima neučinkovita je (1).

Neutropenija

Neutropenija može biti primarna ili sekundarna. Sekundarne neutropenije mogu biti posljedica raznih hematoloških bolesti (akutnih leukemija, aplastične anemije) te iatrogeno uzrokovane (primjenom mijelosupresivnih kemoterapijskih režima, radioterapije, transplantacije koštane srži, kao i granulocitopenije uzrokovane lijekovima). Učestalost infekcija korelira s intenzitetom i trajanjem neutropenije. Najčešći uzročnici pneumonija u neutropeničnih bolesnika jesu ekstracelularne bakterije i gljive. Od bakterija najčešće su: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, a od gljiva *Aspergillus* i *Mucor* (2).

Primjena kortikosteroida

Primjena kortikosteroida također je važan rizični faktor u razvoju infekcija. Oni smanjuju fagocitnu funkciju alveolarnih makrofaga i neutrofila, inhibiraju mobilizaciju upalnih stanica u područja zahvaćena infekcijom, oštećuju prezentaciju antigena i mobilizaciju limfocita. Time povećavaju rizik od bakterijskih, gljivičnih infekcija i infekcija virusima herpesne skupine (3).

Opći principi respiratornih infekcija u imunosuprimiranih

U evaluaciji plućne patologije u imunosuprimiranih bolesnika treba imati na umu da istodobno mogu biti prisutna različita patološka stanja. Tako se npr. bakterijska ili gljivična infekcija može superponirati na virusnu infekciju ili uz infekciju može biti prisutna neka druga patologija plućnog parenhima kao što su toksične lezije pluća ili maligni proces.

Obrada ovih bolesnika treba biti brza i detaljna. Ako postoji klinička sumnja na infektivno zblivanje na plućima, a ono nije vidljivo na konvencionalnom radiogramu pluća, potrebno je učiniti ranu dijagnostiku kompjutoriziranom tomografijom (CT). Često je potrebno primijeniti invazivne dijagnostičke postupke kako bi se došlo do mikrobiološke dijagnoze. Naime, identifikacija uzročnika omogućava ciljanu mikrobiološku dijagnostiku. Liječenje ovih bolesnika

često je dugotrajno pa poznavanje uzročnika i ciljana terapija smanjuju toksične nuspojave lijekova.

Mikrobiološko je liječenje potrebno započeti što prije pa je inicijalna terapija redovito empirijska. U kreiranju empirijske antimikrobne terapije korisno je poznavanje tipa imunosupresije, epidemioloških podataka i prethodnih mikrobioloških izolata u pojedinog bolesnika. Nakon identifikacije uzročnika antimikrobna se terapija modificira. Da bi liječenje infekcije bilo uspješno, često je potrebna i redukcija imunosupresivne terapije.

Kao što je prethodno navedeno, rizik od infekcije pojedinim patogenima ovisi o vrsti imunosnog deficita, no ovi pacijenti najčešće imaju kombinaciju imunosnih defekata. Spektar uzročnika u imunosuprimiranih bolesnika širok je i uključuje: bakterije, gljive, viruse i parazite.

Bakterijske infekcije

Kada je pneumonija u imunosuprimiranog bolesnika stečena u izvanbolničkim uvjetima, uzročnici su najčešće isti kao i u imunokompetentnih bolesnika (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*) (4). Ipak, pneumonijama u imunosuprimiranih bolesnika češće prethode respiratorne virusne infekcije. Postvirusne su infekcije teže kliničke slike, brže progresije i visokog mortaliteta (5). Uzročnici izvanbolničkih pneumonija u imunosuprimiranih bolesnika češće su rezistentni. To je posljedica česte primjene antimikrobnih lijekova u liječenju i profilaksi infekcija (4, 6).

Budući da su ovi bolesnici usko vezani uz zdravstvene ustanove, hospitalne pneumonije i pneumonije vezane uz pojačanu zdravstvenu skrb češće su u ovih bolesnika. Pri kreiranju empirijske terapije treba o tome voditi brigu.

Infekcije *M. tuberculosis* 20 – 40 puta su češće u imunosuprimiranih bolesnika pa treba razmišljati i o tuberkulozi kao potencijalnom uzročniku u pacijenata s plućnim infiltratima (7). Netuberkulozne mikobakterije potencijalni su uzročnici infekcije pluća u imunosuprimiranih bolesnika, osobito u onih nakon transplantacije pluća (8). One se najčešće prenose donorskim alotransplantatom, a bolest se najčešće prezentira 6 tjedana do 13 mjeseci nakon transplantacije. Najčešći izolirani patogeni jesu *Mycobacterium kansasii* i *Mycobacterium avium* kompleks (9).

Gljivične infekcije

Tri najčešća uzročnika plućnih gljivičnih infekcija u imunosuprimiranih bolesnika jesu *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp. i *Cryptococcus neoformans*.

Pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii* (PJP)

Pneumonija uzrokovana s *Pneumocystis jirovecii* (PJP) najčešća je oportunistička infekcija u bolesnika s AIDS-om i uzrok je znatnog morbiditeta i mortaliteta u imunosupri-

miranih bolesnika. Uzročnik je do 1976. god. bio poznat pod imenom *Pneumocystis carinii*. Ovo je ime bilo zajedničko za tip uzročnika koji je nađen u ljudi i štakora. Nakon što je shvaćeno da je organizam specifičan za pojedinu vrstu domaćina, ime *Pneumocystis jirovecii* predloženo je za uzročnika u ljudi (10). 1980-ih je ovaj mikroorganizam, na temelju strukture ribosomske RNA, strukture stanične stijenke i ključnih enzima svrstan u skupinu gljiva (11).

Pneumocystis često nalazimo u dišnom sustavu zdravih ljudi. Prenosi se kapljičnim putem. Osobe s normalnim imunostim sustavom mogu imati asimptomatsku kolonizaciju pluća i rezervoar su za širenje infekcije na imunokompromitirane bolesnike.

Rizik od razvoja infekcije jest 5 – 15% u bolesnika nakon transplantacije hematogenih matičnih stanica ili solidnih organa (12). Među bolesnicima s transplantacijom najveći rizik od razvoja PJP-a imaju bolesnici nakon transplantacije pluća. Prije široke upotrebe kemoprofilakse učestalost infekcije plućnog transplantata *Pneumocystisom* bila je 88%. Rizik je najveći u prvih šest mjeseci nakon transplantacije kada je imunosupresivno liječenje najintenzivnije (13). Zbog toga je prevencija infekcije *Pneumocystisom* primjenom kombinacije trimetoprim-sulfametoksazol postala rutinski postupak.

Klinička slika PJP-a znatno se razlikuje u bolesnika čija je imunosupresija uzrokovana infekcijom HIV-om od one u bolesnika s drugim tipovima imunosupresije. U imunosuprimiranih bolesnika koji nemaju infekciju HIV-om, PJP se tipično prezentira brzim razvojem teške respiracijske insuficijencije, febrilitetom i suhim kašljem.

Za razliku od ovih bolesnika klinički tijek u bolesnika s HIV-om redovito je postupan. Febrilitet, kašalj i zaduha progrediraju tijekom nekoliko tjedana i obično su prisutni oko 3 tjedna prije javljanja liječniku. U HIV-pozitivnih pacijenata koji imaju infekciju PJP-om tipično nalazimo: manje od 200 CD4+ limfocita/ μ l, povišenu serumsku razinu laktat dehidrogenaze, tešku hipoksiju s A-a O_2 -gradijentom manjim od 35 mmHg, uz pozitivan serumski nalaz 1-D-beta-glukana. U bolesnika s opsežnim plućnim promjenama i posljedično teškom respiracijskom insuficijencijom katkad nije moguće provesti invazivne dijagnostičke postupke. U HIV-pozitivnih bolesnika s tipičnom kliničkom slikom i intersticijskim promjenama na radiogramu pluća prethodno navedene laboratorijske abnormalnosti snažno sugeriraju PJP te je preporuka započeti liječenje i bez mikrobiološke potvrde uzročnika.

Tipični radiološki nalaz jesu difuzni, bilateralni intersticijski plućni infiltrati, ali mogući su i drugi radiološki uzorci kao što su lobarni plućni infiltrati, solitarni ili multipli noduli koji mogu kavitirati te pneumotoraks (14).

Pri kliničkoj sumnji na infekciju ovim uzročnikom potrebno je promptno analizirati respiratorni materijal. Inducirani

iskašljaj prikladan je materijal za analizu koji se dobiva najmanje invazivnim putem. Osjetljivost analize inducirano iskašlja jest 50 – 90% (15). Ako se ne može dobiti inducirani iskašljaj, potrebno je učiniti bronhoskopiju s bronhoalveolarnom lavažom čija je osjetljivost veća od 90%, a katkad i biopsiju pluća (16).

Budući da *Pneumocystis* ne raste na mikrobiološkim podlogama, najčešće se identificira mikroskopskim promatranjem obojenog preparata. Danas se za detekciju *Pneumocystisa* mogu rabiti i testovi lančane reakcije polimerazom (PCR). PCR ima osjetljivost veću od 85% i specifičnost veću od 90% (17). Beta-D-glukan sastojak je gljivičnih stijenki pa tako i *Pneumocystis jirovecii*. Određivanje beta-D-glukana u serumu može se iskoristiti u probiru invazivnih gljivičnih infekcija pa i *Pneumocystisa* (18).

U Sjedinjenim Američkim Državama PJP je najčešći uzrok smrti bolesnika s AIDS-om. U njih, uz današnje mogućnosti liječenja, mortalitet od PJP-a iznosi 10 – 20%. Mortalitet od PJP-a u bolesnika bez infekcije HIV-om iznosi 30 – 50%. Ova još lošija prognoza u HIV-negativnih bolesnika posljedica je zakasnelog postavljanja dijagnoze i započinjanja ciljanog liječenja (19).

Preferirani lijek u liječenju infekcije PCP-om jest trimetoprim-sulfametoksazol. Primjenjuje se u dozi od 15 do 20 mg/kg/dan podijeljeno u tri do četiri dnevne doze. Doziranje se zasniva na dozi trimetoprima. U bolesnika s blagim do srednje teškim stupnjem bolesti može se primijeniti peroralno, a u teških oblika daje se intravenski. Liječenje se provodi barem tri tjedna. U bolesnika koji ne podnose trimetoprim-sulfametoksazol alternativno se mogu primijeniti trimetoprim-dapson, klindamicin-primakin ili atovakon. U teških oblika bolesti mogu se primijeniti pentamidin ili kombinacija klindamicin-primakin. U bolesnika s AIDS-om i teškim PJP-om inicijalno se primjenjuju i kortikosteroidi. Preporučena dužina liječenja u HIV-pozitivnih bolesnika s PJP-om iznosi 21 dan, a 14 dana u ostalih bolesnika (20).

Invazivna aspergiloza

Pod aspergilozom razumijevamo bolest koja je posljedica alergijske reakcije, zahvaćanja dišnih putova ili plućnog parenhima, infekcije kože ili ekstrapulmonalne diseminacije bolesti uzrokovane *Aspergillus* spp. *Aspergillus* spp. najčešći je uzročnik mortaliteta zbog invazivne mikoze u Sjedinjenim Američkim Državama. U *Aspergillus* spp. najčešće je invazivna aspergiloza uzrokovana s *A. fumigatus* (67%), *A. flavus* (13%), *A. niger* (9%) i *A. terreus* (7%) (21).

Aspergillus spp. rasprostranjen je u prirodi i inhalacija konidija je česta, ali u imunokompetentnog domaćina ne uzrokuje bolest. Invazivna je aspergiloza brzo progresivna, često smrtonosna bolest koja se javlja u imunosuprimiranih bolesnika. Rizični faktori za njezin razvoj jesu teška i prolongirana neutropenija, primjena visokih doza kortikosteroida

te druga stanja, odnosno lijekovi, koji rezultiraju kronično oštećenim staničnim imunskim odgovorom. Ako se ne provodi profilaksa antifungicima, invazivna aspergiloza nastaje u 5 – 13% bolesnika nakon transplantacije koštane srži, u 5 – 25% bolesnika nakon transplantacije pluća ili srca i u 10 – 20% nakon intenzivne kemoterapije (22). Invazivna aspergiloza može nastati i u manje imunokompromitiranih bolesnika koji se liječe u jedinicama intenzivnog liječenja, osobito ako imaju i kroničnu opstruktivnu plućnu bolest i primaju kortikosteroidnu terapiju (23).

Najčešće zahvaća pluća. Može se javiti u obliku bronhopneumonije, angioinvazivne aspergiloze, traheobronhitisa ili kronične nekrotizirajuće aspergiloze. Klasični trijas simptoma u bolesnika s plućnom aspergilozom uključuje febrilitet, pleuralnu bol i hemoptize.

U bolesnika nakon transplantacije pluća najčešće se viđa *aspergilusni traheobronhitis*. Kliničkom slikom tipično dominiraju zaduha, kašalj, *wheezing* i povremeno iskašljavanje gnojnog sekreta. Radiološka obrada pluća može biti normalna ili pokazati područja zadebljanja bronhalne stijenke, mrljaste infiltrate i konsolidaciju plućnog parenhima. U ranom stadiju CT pluća može prikazati karakteristični „halo“ znak, centrilobularne čvoriće koje okružuju područja zasjenjenja poput mliječnog stakla (24).

Kronična nekrotizirajuća plućna aspergiloza indolentni je oblik plućne aspergiloze koji je karakteriziran razvojem plućnih infiltrata i kavitacija. Češće se javlja u bolesnika s plućnim bolestima, a ostali rizični faktori jesu šećerna bolest, alkoholizam, primjena kortikosteroida te druga imunosupresivna stanja kao što je AIDS.

Spora progresija ove infekcije rezultat je odnosa bolesnikova imunskog odgovora (koji je dovoljno kompetentan da drži infekciju pod kontrolom, ali ju ne eliminira) i virulentnosti uzročnika. Česti su simptomi kašalj, gubitak tjelesne mase i bol u prsima.

Budući da se *Aspergillus* spp. nalazi posvuda u prirodi, može se normalno naći na sluznici dišnog sustava. S obzirom na to, porast kulture *Aspergillus* nije dokaz bolesti. Definitivnu dijagnozu invazivne aspergiloze postavljamo na temelju pozitivne kulture *Aspergillus* spp. u kombinaciji s histopatološkim dokazom tkivne invazije hifama. Ipak, biopsija pluća često nije izvediva zbog velikog rizika od komplikacija kao što su krvarenje ili pneumotoraks. Zbog toga je racionalno dijagnozu invazivne aspergiloze postaviti na temelju kombinacije neinvazivnih biomarkera (pozitivni galaktomananski test i beta-D-glukan u serumu) i analize sputuma, odnosno bronhoalveolarnog lavata i kliničke vjerojatnosti da je *Aspergillus* uzročnik bolesti. Klinička se vjerojatnost procjenjuje ovisno o rizičnim faktorima domaćina (imunskom statusu, popratnim plućnim bolestima) i kliničkoj slici.

Standardno se sputum ili bronhoalveolarni ispirak boje me-

tenaminskim srebrom (Gomorijeva metoda) ili fluorokromom te se preparat mikroskopski analizira na prisutnost hifa. Također se respiratorni materijal nasaduje na hranjive podloge. *Aspergillus* je brzorastuća gljiva te njezin porast na hranjivoj podlozi možemo očekivati nakon jednog do tri dana inkubacije. Porast uzročnika iz uzoraka koji su primarno sterilni potvrda je invazivne aspergiloze. Ipak, trebamo imati na umu i ograničavajuće faktore kultivacije. U multicentričnoj opservacijskoj studiji pokazano je da mnogi pacijenti s invazivnom aspergilozom imaju negativne kulture. Kultura je bila pozitivna u samo 25 – 50% pacijenata nakon transplantacije matičnih stanica, a koji su imali kriterije za invazivnu aspergilozu (25, 26).

Galaktomanan je polisaharid koji je glavni sastojak stanične stijenke *Aspergillus*, ali je prisutan u stijenci brojnih drugih gljiva. Ukupna je senzitivnost galaktomananskog testa 71%, a specifičnost 89% (26, 14). Ako je pacijentu uzet bronhoalveolarni ispirak, preporučuje se i njega analizirati galaktomananskim testom. Za ranu detekciju invazivne gljivične infekcije u bolesnika koji imaju visoki rizik od razvoja invazivne aspergiloze može se provoditi tjedno testiranje seruma na galaktomanan ili beta-D-glukan (27). Godine 2011. *The American Thoracic Society* (ATS) publicirao je smjernice za liječenje gljivičnih infekcija u odraslih pulmoloških i kritično bolesnih bolesnika (28).

Općenito je pravilo da u bolesnika kod kojih se sumnja ili je dokazana invazivna gljivična infekcija treba promptno započeti antifungalno liječenje. Da bi ono bilo uspješno, najčešće je potrebno smanjiti imunosupresiju i oporaviti neutropeniju. Tri su skupine protugljivičnih lijekova dostupne za liječenje aspergiloze: polieni, azoli i ehinokardini.

U posljednje se vrijeme vorikonazol smatra standardnim lijekom invazivne aspergiloze. Vorikonazol je dostupan u oralnoj i parenteralnoj formulaciji. Savjetuje se započeti liječenje parenteralnom primjenom lijeka, a nakon inicijalnog postizanja kontrole bolesti valja prijeći na peroralnu formulaciju lijeka. Vorikonazol ulazi u brojne interakcije s drugim lijekovima. On uzrokuje mnoge nuspojave kao što su: smetnje vida, halucinacije, neuropatija, produženje QT-intervala, uzrokuje alopeciju, fotosenzitivne kožne reakcije i smetnje koncentracije.

U pacijenata koji ne podnose vorikonazol primjenjuje se amfotericin B. Ne postoje definitivni dokazi da su lipidne formulacije amfotericina učinkovitije od konvencionalnog amfotericina B. Čini se da je jedina prednost lipidnih formulacija njihova manja nefrotoksičnost.

Itrakonazol postoji samo kao oralna formulacija. On se ne preporučuje u inicijalnom liječenju invazivne aspergiloze. Nakon postizanja kontrole bolesti, bilo vorikonazolom ili amfotericinom B, može se nastaviti liječenje itrakonazolom. Primjena kaspofungina u liječenju invazivne aspergiloze uglavnom je rezervirana za bolesnike u kojih nije postignut

zadovoljavajući odgovor na monoterapiju vorikonazolom ili amfotericinom B. Tada se primjenjuje kao dio kombiniranog antifungalnog liječenja. Dostupan je samo u parenteralnoj formulaciji. Njegova je prednost što nije potrebna prilagodba doze pri oštećenju bubrežne funkcije. Nuspojave su rjeđe nego kod ostalih antifungalnih lijekova. Najčešće zabilježena nuspojava jest asimptomatski porast jetrenih enzima.

Antifungalno se liječenje provodi do povlačenja simptoma i znakova infekcije, a u imunosuprimiranih bolesnika antifungalna terapija traje mjesecima, pa i godinama. Kirurško liječenje treba razmotriti pri postojanju velikih nekrotičnih lezija ili kada postoji opasnost od zahvaćanja velikih krvnih žila (28).

Preporuka Američkoga torakalnog društva za inicijalno liječenje invazivne aspergiloze i kronične nekrotizirajuće plućne aspergiloze navedena je u tablici 1.

TABLICA 1. Preporučena inicijalna terapija za invazivnu plućnu aspergilozu i kroničnu nekrotizirajuću plućnu aspergilozu - modificirano prema smjernicama *American Thoracic Society Fungal Working* iz 2011. godine (28)

<p>Invazivna aspergiloza</p>	<p>Primarna terapija: Intravenski vorikonazol (1. dan: 6 mg/kg svakih 12 sati, reverzija imunosupresije (neutropenije), potom 4 mg/kg svakih 12 sati) do poboljšanja, zatim oralni vorikonazol (200 mg svakih 12 sati) ili oralni itraconazol (400 – 600 mg/dan) do rezolucije ili stabilizacije svih kliničkih i radioloških manifestacija ILI Intravenski liposomski amfotericin B (3 – 5 mg/kg/dan) do poboljšanja, potom oralni vorikonazol (200 mg svakih 12 sati) ili oralni itraconazol (400 – 600 mg/dan) do rezolucije ili stabilizacije svih kliničkih i radioloških manifestacija</p> <p>Terapija spasa Intravenski kaspofungin (1. dan 70 mg/dan, potom 50 mg/dan) ili intravenski mikafungin (100 – 150 mg/dan) do poboljšanja, zatim oralni vorikonazol (200 mg svakih 12 sati) ili oralni itraconazol (400 – 600 mg/dan) do rezolucije ili stabilizacije svih kliničkih i radioloških manifestacija ILI Posakonazol (inicijalno 200 mg 4 × na dan, nakon stabilizacije bolesti 400 mg 2 × na dan)</p>
<p>Kronična nekrotizirajuća plućna aspergiloza</p>	<p>Blaga do umjerena bolest: vorikonazol (200 mg svakih 12 sati) ili itraconazol (400 – 600 mg/dan) do rezolucije ili stabilizacije svih kliničkih i radioloških manifestacija. Reverzija imunosupresije Teška klinička slika: razmotriti započinjanje terapije liposomskim amfotericinom B ili parenteralnim vorikonazolom kao što je navedeno za invazivnu aspergilozu. Razmotriti kiruršku resekciju</p>

Virusne infekcije

Citomegalovirusna (CMV) infekcija klinički je najvažnija oportunistička infekcija u imunosuprimiranih bolesnika. CMV je pripadnik betaherpesvirusne grupe. Ostali članovi te grupe, uključujući *herpes simplex* virus (HSV)-1 i *varicella-zoster* virus (VZV) rijetki su uzročnici infekcija donjih dišnih putova (29). Virusne infekcije koje nisu uzrokovane CMV-om mogu se javiti u bilo kojeg bolesnika nakon transplantacije organa, ali najveća incidencija i posljedice nalaze se u bolesnika nakon transplantacije pluća (30). Većina ne-CMV-infekcija izvanbolnička je i javljaju se nekoliko mjeseci nakon transplantacije. Što se tiče izvanbolnički stečenih virusnih infekcija najčešće su uzrokovane respiratornim sincicijskim virusom, virusom parainfluence, adenovirusom i humanim metapneumovirusom (30, 31).

Citomegalovirusna infekcija pluća

Osim direktnih učinaka CMV-infekcije sve je više dokaza o njezinim indirektnim učincima. CMV može inducirati imunosupresiju čime se povećava rizik od bakterijskih i gljivičnih infekcija, a u bolesnika nakon transplantacije pluća CMV-infekcija povezana je s većom učestalošću akutnog i kroničnog odbacivanja transplantiranog organa (32).

CMV-infekcija može se očitovati u rasponu od asimptomatske viremije do CMV-bolesti. Pod asimptomatskom viremijom razumijevamo da postoji dokaz replikacije virusa, ali bez znakova bolesti. CMV-bolest definira se kao infekcija uz prisutne simptome bolesti. Ona se može očitovati kao virusni sindrom (febrilitet, mialgija, artralgija, leukopenija, trombocitopenija) ili kao invazivna tkivna bolest. Pneumonitis je najčešća prezentacija invazivne bolesti. U kliničkom radu CMV-pneumonitis je diferencijalnodijagnostički problem jer je njegova klinička slika vrlo slična akutnom odbacivanju transplantiranog pluća. Oba entiteta imaju slične simptome koji uključuju supfebrilitet, zaduhu, suhi kašalj i pogoršanje plućne funkcije. U diferencijaciji ovih dvaju entiteta donekle nam može pomoći vrijeme nastupa simptoma. Standardni profilaktički režimi uključuju primjenu valganciklovira u posttransplantacijskom periodu. U pacijenata koji primaju CMV-profilaksu CMV-bolest nastaje tipično u roku od 3 mjeseca nakon prestanka terapije. Za razliku od toga reakcije akutnog odbacivanja pluća najčešće nastupaju u ranome posttransplantacijskom periodu kada CMV-infekciju ne očekujemo.

Radiološki nalaz CMV-pneumonitisa uključuje fokalni ili difuzni uzorak mliječnog stakla, ali i konsolidacijske lezije, malele noduse ili kombinaciju navedenoga.

U laboratorijskoj dijagnostici na raspolaganju nam je nekoliko pretraga. Serološko je testiranje obavezno prije same transplantacije kako bi se na osnovi serološkog statusa donora i primatelja procijenio rizik od infekcije transplantiranog organa i potrebna dužina profilakse. Među bolesnicima s presađivanjem solidnih organa bolesnici nakon transplantacije pluća

imaju najveći rizik od razvoja CMV-bolesti. Bolesnici koji su CMV IgG-negativni, a primaju CMV-pozitivni organ (D+/R-) imaju najveći rizik od razvoja CMV-bolesti. Prije primjene antivirusne profilakse on je iznosio 80%. Rizik od CMV-bolesti u D-/R+ iznosi oko 25%, a u D+/R+ bolesnika oko 33% (33).

CMV se može detektirati izolacijom CMV-a na staničnim kulturama, što zahtijeva 14 – 28 dana do evaluacije (34). Uz ove konvencionalne kulture danas su dostupne tehnike kojima se virusni antigeni obilježavaju monoklonskim protutijelima, što omogućava evaluaciju nakon samo 12 – 24 sata kultivacije (35).

PCR je standardni dijagnostički test koji može detektirati malen broj kopija virusa. Za analizu se mogu upotrijebiti serum, minilavak bronha i histološki uzorci tkiva.

Pristup liječenju aktivne CMV-bolesti ovisi o specifičnim kliničkim okolnostima. Prema smjernicama *Transplantation Society International CMV Consensus Group* i *American Society of Transplantation*, lijek izbora je ganciklovir. Odnedavno na tržištu postoji i valganciklovir koji je prolijek visoke bioraspoloživosti. Njime je moguće peroralno liječiti blaže oblike bolesti ako pacijenti imaju intaktan probavni sustav. Najčešća je nuspojava supresija hematopoeze, osobito neutropenija. Važno je napomenuti da i sama CMV-infekcija uzrokuje neutropeniju i trombocitopeniju, no one se obično liječenjem popravne. Također, prije redukcije doze ganciklovira treba razmotriti jesu li neki drugi lijekovi uzrokovali neutropeniju, npr. trimetoprim-sulfametoksazol ili mikofenolat-mofetil koje ti pacijenti redovito uzimaju.

Potrebno je liječiti sve transplantirane bolesnike s CMV-bolešću. Antiviralna terapija provodi se i u bolesnika nakon transplantacije pluća s asimptomatskom viremijom kako bi se pre-

venirao razvoj invazivne bolesti i indirektni učinci CMV-viremije, kao što su reakcije odbacivanja.

U liječenju asimptomatske viremije i blage bolesti rabi se valganciklovir u dozi od 900 mg dva puta na dan. U bolesnika s težim oblicima bolesti liječenje se provodi intravenskim ganciklovirom u dozi od 5 mg/kg svakih 12 sati. U liječenju pneumonitisa bolesnika nakon transplantacije pluća potrebno je uvijek primijeniti parenteralni ganciklovir, jer ne postoji dovoljno znanstvenih dokaza o učinkovitosti valganciklovira u ovog entiteta. Liječenje se provodi najmanje dva tjedna, odnosno do potpune rezolucije kliničkih simptoma te dok virus ne postane nedokaziv senzitivnim mikrobiološkim testovima.

Liječenje ganciklovirom može se intenzivirati dodatkom cimetogalavirusnog imunog globulina, iako postoje ograničeni podaci o njegovoj učinkovitosti u bolesnika nakon transplantacije pluća.

Također, kad god je moguće, imunosupresivna terapija treba biti pažljivo reducirana kako bi se potaknuo razvoj specifične CMV-imunosti (36, 37).

ZAKLJUČAK

Infekcije dišnog sustava važan su uzrok morbiditeta i mortaliteta u imunosuprimiranih bolesnika. Uz patogene koji uzrokuju infekcije u imunokompetentnih bolesnika, u imunosuprimiranih bolesnika infekcije su često uzrokovane mikroorganizmima niskog stupnja virulencije (oportunističkim uzročnicima). U zbrinjavanju ovih bolesnika nužno je što prije postaviti etiološku dijagnozu, što nam omogućava provođenje ciljane antimikrobne terapije.

LITERATURA

1. The committee for The Japanese Respiratory Society guidelines in management of respiratory infections. Pneumonia in immunosuppressed patients. *Respirology* 2004;9:S25–S29.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328.
3. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmsberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science* 1995;270:286.
4. Bonatti H, Pruett TL, Brandacher G i sur. Pneumonia in solid organ recipients: spectrum of pathogens in 217 episodes. *Transplant Proc* 2009;41:371–4.
5. Atasever A, Bacakoglu F, Uysal FE i sur. Pulmonary complications in heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38:1530–4.
6. Bando K, Paradis IL, Similo S i sur. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation: an analysis of risk factors and management. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1995;110:4–14.
7. Cervera C, Agusti C, Angeles Marcos M i sur. Microbiologic features and outcome of pneumonia in transplanted patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;55:47–54.
8. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:22–48.
9. Novick RJ, Moreno-Cabral CE, Stinson EB i sur. Nontuberculous mycobacterial infections in heart transplant recipients: a seventeen-year experience. *J Heart Transplant* 1990;9:357–63.
10. Gigliotti F. *Pneumocystis carinii*: has the name really been changed? *Clin Infect Dis*. 2005;41:1752–5.
11. Edman JC, Kovacs JA, Masur H i sur. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature* 1988;334:519.
12. Gerrard JG. *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-negative im-

- munocompromised adults. *Med J Aust* 1995;162:233.
13. Dummer JS, Montero CG, Griffith BP i sur. Infections in heart-lung transplant recipients. *Transplantation* 1986;41:725.
 14. Crans CA Jr, Boisselle PM. Imaging features of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Crit Rev Diagn Imaging* 1999;40:251.
 15. Pagano L, Fianchi L, Mele L i sur. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with malignant haematological diseases: 10 years' experience of infection in GIMEMA centres. *Br J Haematol* 2002;117:379.
 16. Shelhamer JH, Gill VJ, Quinn TC i sur. The laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections. *Ann Intern Med* 1996;124:585.
 17. Azoulay E, Bergeron A, Chevret S i sur. Polymerase chain reaction for diagnosing *pneumocystis* pneumonia in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* 2009;135:655.
 18. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S i sur. Serum indicators for the diagnosis of *pneumocystis* pneumonia. *Chest* 2007;131:1173.
 19. Su YS, Lu JJ, Perng CL, Chang FY. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41:478–82.
 20. Cooley L, Dendle C, Wolf J i sur. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies. *Intern Med* 2014;44:1350–63.
 21. Perfect JR, Cox GM, Lee JY i sur. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1824–33.
 22. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909–17.
 23. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:22–48.
 24. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;30:782–800.
 25. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985;157:611–4.
 26. Neofytos D, Horn D, Anaissie E i sur. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48:265.
 27. Kontoyannis DP, Marr KA, Park BJ i sur. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50:1091.
 28. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001;97:1604–10.
 29. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA i sur. American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:96–128.
 30. Holt ND, Gould FK, Taylor CE i sur. Incidence and significance of noncytomegalovirus viral respiratory infection after adult lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:416–9.
 31. Gottlieb J, Schulz TF, Welte T i sur. Community-acquired respiratory viral infections in lung transplant recipients: a single season cohort study. *Transplantation* 2009;87:1530–7.
 32. Hopkins P, McNeil K, Kermeen F i sur. Human Metapneumovirus in Lung Transplant Recipients and Comparison to Respiratory Syncytial Virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:876–81.
 33. Bando K, Paradis IL, Similo S i sur. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation: an analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:4–14.
 34. Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP i sur. Cytomegalovirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1017–23.
 35. de Maar EF, Verschuuren EA, Harmsen MC i sur. Pulmonary involvement during cytomegalovirus infection in immunosuppressed patients. *Transpl Infect Dis* 2003;5:112–20.
 36. Hebart H, Kanz L, Jahn G, Einsele H. Management of cytomegalovirus infection after solid-organ or stem-cell transplantation: current guidelines and future prospects. *Drugs* 1998;55:59–72.
 37. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM i sur. Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96:333–60.
 38. Razonable RR, Humar A; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:93–106.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Dr. sc. Gordana Pavliša
voditeljica Jedinice intenzivnog liječenja
Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“
KBC Zagreb
e-mail: gordana_pavlis@net.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

25. 1. 2016. / January 25, 2016

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

23. 2. 2016. / February 23, 2016

