

Zapalenie płuc u pacjenta w immunosupresji.

Opracowali: E. Wojarska - Tręda, A. Stefańska, G. Dubiel

1. Uwagi ogólne

W Stanach Zjednoczonych procent dorosłych pacjentów korzystających z usług służby zdrowia będących w immunosupresji określono na 1,8-3,1% . Brak podobnych szacunków dla krajów europejskich. Układ odpornościowy składa się z w wielu wzajemnie powiązanych elementów, a charakter i głębokość zaburzeń immunologicznych wpływają na podatność na zakażenia przez różne grupy patogenów. Same zakażenia mogą dodatkowo wpływać na działanie elementów układu odpornościowego, przykładowo zakażenie wirusem CMV upośledza funkcję limfocytów T zwiększając ryzyko zakażenia takimi patogenami jak *Pneumocystis jirovecii*. Odra powoduje zaburzenia funkcji limfocytów T i B utrzymujące się nawet 2-3 lata po infekcji i sprzyjające nabyciu innych zakażeń. Zapalenie płuc stanowi około 75% powikłań ze strony układu oddechowego u osób w immunosupresji. Upośledzenie funkcji komórek żernych sprzyja zakażeniom bakteryjnym (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, pałeczki Enterobacteriales) i grzybiczym (*Aspergillus*), upośledzenie funkcji limfocytów B sprzyja zakażeniom *Streptococcus pneumoniae*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*, z kolei upośledzenie funkcji limfocytów T jest czynnikiem ryzyka zakażeń o bardzo szerokiej etiologii: bakteryjnych (*Mycobacterium*, *Legionella*, *Nocardia*), grzybiczych (*Pneumocystis*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*), wirusowych (CMV, VZV, HSV) i pasożytniczych (*Toxoplasma*, *Strongyloides*). Chorzy po splenektomii narażeni są szczególnie na zakażenia bakteriami otoczkowymi (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*), u chorych otrzymujących sterydy, podwyższone jest ryzyko zakażeń bakteryjnych (w tym *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *Mycobacterium*), wirusowych, grzybiczych (*Pneumocystis*, *Aspergillus*) i pasożytniczych.

2. Pacjenci hematoonkologiczni

W przypadku nowotworów układu krwiotwórczego odpowiedź zapalna na zakażenie jest upośledzona zarówno przez sam proces rozrostowy, jak i stosowane w tych przypadkach leczenie: chemioterapię, radioterapię, sterydoterapię. Neutropenia, nieadekwatna odpowiedź zapalna na patogen lub choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) w znacznym stopniu sprzyjają występowaniu zapalenia płuc. Czynnikiem etiologicznymi pneumonii są zarówno bakterie występujące w środowisku jak i szpitalne drobnoustroje wielolekooporne. Pomocna w ustaleniu czynnika etiologicznego może być znajomość miejsca nabycia zakażenia, a w przypadku biorców szpiku - czas po przeszczepie. Podobnie, jak w przypadku pacjentów immunokompetentnych najczęstszym patogenem poza szpitalnego zapalenia płuc (CAP) jest *Streptococcus pneumoniae*.

Mogą to być także *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz bakterie atypowe - *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydothyla pneumoniae* i *Legionella* spp. Wytyczne leczenia poza szpitalnego zapalenia płuc dotyczą pacjentów immunokompetentnych. U pacjentów z neutropenią skale oceny ryzyka tj.: PSI, CURB-65, są nieadekwatne. U chorych z neutropenią zapalenie płuc może mieć bardzo dynamiczny przebieg i wymaga hospitalizacji.

W przypadku zakażenia pneumokokiem i pałeczką legionellozy dostępne są szybkie testy antygenowe z moczu, natomiast diagnostyka pozostałych patogenów sprawia większą trudność. Dlatego tak ważne jest pobranie materiału (krew, płwocina) do badań mikrobiologicznych przed włączeniem szeroko spektralnej antybiotykoterapii. Pamiętać należy, że pobranie odpowiedniej ilości próbek krwi może być kluczowe dla ustalenia czynnika etiologicznego zakażenia. W diagnostyce poza krwią i płwociną do badań mikrobiologicznych oraz obrazem RTG lub TK klatki piersiowej, należy uwzględnić wymaz z noso-gardła w kierunku wirusów grypy, a w przypadku ryzyka zakażenia grzybami pleśniowymi oznaczenie antygeny ściany komórkowej - galaktomannanu. Kolejnym krokiem jest bronchoskopia z pobraniem adekwatnego materiału do badań mikrobiologicznych i molekularnych w kierunku wirusów, bakterii i grzybów pleśniowych.

Pneumonia u pacjentów z chorobami rozrostowymi szpiku ze względu na częsty kontakt z ośrodkami ochrony zdrowia nierzadko wywołwana jest przez patogeny „szpitalne” - głównie pałeczki jelitowe: *Pseudomonas* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii* czy *Proteus* spp. Niestety zwykle drobnoustroje te są wielolekooporne, co znacznie ogranicza wybór dostępnych antybiotyków. W leczeniu empirycznym zapalenia płuc wywołanego drobnoustrojem wielolekoopornym należy rozważyć cefepim (+ metronidazol w zachłystowym zapaleniu płuc) lub piperacylinę z tazobaktamem lub karbapenem wraz z fluorochinolonem - jeśli nie był stosowany w profilaktyce neutropenii - lub z azytromycyną. W przypadku ryzyka zakażenia metacylioopornym gronkowcem złocistym (MRSA) zastosowanie dodatkowo wankomycyny lub linezolidu.

Kolejnymi patogenami zapalenia płuc u pacjentów z neutropenią są grzyby. Powszechnie występujące w środowisku grzyby strzępkowe, zwane też pleśniowymi, dostają się drogą wziewną do pęcherzyków płucnych, a następnie do naczyń krwionośnych. Zniszczenie śródbłonna naczyń prowadzi do krwawienia i zakrzepów, a w następstwie niedokrwienia i martwicy otaczających tkanek. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym grzybiczego zapalenia płuc u chorych z neutropenią jest *Aspergillus fumigatus* rzadziej *A. flavus*, *A. niger* oraz niewrażliwy na amfoterycynę B *A. terreus*. Inne zakażenia grzybami pleśniowymi, naśladujące w obrazie klinicznym aspergilozę to:

mukormykozy, fusariozy, scedosporiozy, inne hialohyfumykozy – grupa NAMF (*Non-Aspergillus Mycetial Fungi*). W diagnostyce zakażeń grzybiczych wykorzystywane są analizy: mikrobiologiczna (hodowla, bakterioskopia bezpośrednia), serologiczna (antygeny i przeciwciała mannan/antymannan, galaktomannan, 1,3-β-D-glukan), obrazowa, histopatologiczna, molekularna (PCR, RT-PCR) i spektrometria mas MALDI-ToF MS. Dodatkowo próbki hodowli grzybów z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych wymagają ostrożnej interpretacji, z rozróżnieniem zanieczyszczenia, kolonizacji i prawdziwego czynnika zakażenia. Uzyskanie materiału do badania z bioptatu tkankowego w przypadku pacjentów hematoonkologicznych jest zwykle niemożliwe z powodu trombocytopenii. Ustalenie właściwego rozpoznania utrudnia dodatkowo fakt, iż w przypadku aspergilozy hodowla grzyba z materiału z dolnych dróg oddechowych jest dodatnia tylko w około 50% przypadków inwazyjnego zakażenia. U pacjentów po przeszczepie szpiku w ciągu pierwszych 3 miesięcy równie częstym czynnikiem etiologicznym zakażenia oprócz *Aspergillus spp.* są *Candida spp.* powodując krwipochodne zapalenia płuc. Do diagnostyki inwazyjnej aspergilozy rekomendowane jest oznaczanie antygeny kropidlaka - galaktomannanu - w surowicy i popłuczynach drzewa oskrzelowego. Nie jest rekomendowane oznaczanie galaktomannanu w surowicy u pacjentów otrzymujących leki przeciw grzybom pleśniowym w leczeniu bądź w profilaktyce. Obiecującym w diagnostyce aspergilozy wydaje się być szybki test immunochromatyczny POC: AspLFD (*Aspergillus lateral-flow device*). Obecnie zaleca się również oznaczanie 1,3-β-D-glukanu w surowicy u chorych wysokiego ryzyka, ale test ten nie jest specyficzny dla *Aspergillus*. Natomiast ujemny wynik tego testu wyklucza aktywną pneumocystozę. Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (PcP) - oportunistyczny drobnoustrój, kolonizujący drogi oddechowe do 30% populacji - jest obserwowane u pacjentów z niedoborem komórek CD4+. Dotyczy to najczęściej pacjentów powyżej 3 miesięcy po przeszczepie szpiku. W wyniku stosowanej profilaktyki trimetoprimem z sulfometoksazolem, zapalenia płuc *Pneumocystosis* (PcP) są rzadkie, ale ich przebieg często jest krytycznie ciężki, wymagający wentylacji zastępczej i obarczony jest wysoką śmiertelnością.

W ostatnich latach zaobserwowano istotny wzrost występowania zagrażających życiu zakażeń o etiologii wielodrobnoustrojowej, w tym drobnoustrojami oportunistycznymi tj. *Pneumocystis jiroveci* u pacjentów po leczeniu rytuksymabem, u których stosowano również inne leki immunosupresyjne.

Innymi patogenami wywołującymi zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych są wirusy: grypy, paragrypy, syncytialny wirus oddechowy (RSV) czy też adenowirusy i HHV-6. Objawy kliniczne i wyniki diagnostyki obrazowej mogą być podobne, jak w przypadku zakażeń bakteryjnych i co za tym idzie zakażenia wirusowe są niedoszacowane, jako przyczyna śmiertelnego zapalenia płuc u pacjentów z limfopenią lub dysfunkcją limfocytów. Etiologię wirusem grypy należy podejrzewać

zwłaszcza w okresie jesienno-zimowym i empirycznie włączyć inhibitor neuraminidazy. Wysokim ryzykiem chorobowości i śmiertelności u pacjentów w immunosupresji - zwłaszcza po HSCT - obarczone są zakażenia lub ujawnienie się latentnych postaci zakażeń wirusami rodziny *Herpesviridae* HSV (HHV1, HHV2), VZV (HHV3), EBV (HHV4), CMV (HHV5) i human herpesvirus 6A, 6B, 7 (HHV6-A, HHV6-B, HHV7). W ciągu 3 miesięcy po przeszczepie szpiku zapalenie płuc jest najczęstszą manifestacją zakażenia wirusem CMV. Uaktywnienie wirusa i jego replikacja wywołuje inwazję w organie docelowym (płuca, przewód pokarmowy, rzadziej OUN i siatkówka oka) i wpływa na modulację odpowiedzi immunologicznej. Replikacja CMV koreluje z częstością występowania choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD), nawrotami choroby hematologicznej oraz śmiertelnością bez nawrotów po alloHSCT. Pomimo, że stosowanie profilaktyki czy też leczenia z wyprzedzeniem lekami p/wirusowymi, zmniejszyło zapadalność na choroby wywołane przez CMV, to wyniki tej terapii pozostają niezadowalające. Nadal występujące zakażenia CMV oraz działania niepożądane leków stosowanych zapobiegawczo, przyczyniają się bezpośrednio do wzrostu chorobowości i śmiertelności biorców szpiku.

Niejednokrotnie pacjenci z chorobami układu rozrostowego szpiku poddawani są radioterapii zmian nowotworowych w klatce piersiowej lub przed przeszczepem (TBI, TMI), a w konsekwencji narażeni na popromienne zapalenie płuc – pneumonitis (faza ostra) lub zwłóknienie – fibrosis (faza późna). Objawy pneumonitis nie są charakterystyczne i obejmują duszność, niewysoką gorączkę i kaszel. Badania obrazowe często wykazują niejednorodną konsolidację w obszarze promieniowania oraz zmiany anatomiczne. Podstawą terapii są wysokie dawki glikokortykoidów, powodujące ustąpienie objawów u większości pacjentów. Pneumonitis może być też skutkiem ubocznym biologicznych terapii inhibitorami punktów kontrolnych - leków aktywujących układ odpornościowy - co może wywoływać choroby autoimmunologiczne, prowadząc również do niezliczonych zdarzeń niepożądanych związanych z odpornością. Pneumonitis najczęściej towarzyszy objawom klinicznym ze strony innych narządów (skóra, przewód pokarmowy, wątroba). Mimo, iż nie występuję często - 1% zgłaszanych działań niepożądanych - to jest to stan zagrażający życiu i wymaga różnicowania z pneumonią o charakterze infekcyjnym. W diagnostyce należy uwzględnić obraz tomografii komputerowej oraz wynik badania mikrobiologicznego z dolnych dróg oddechowych. W trakcie ustalania przyczyny duszności, kaszlu oraz gorączki, należy rozważyć modyfikację/przerwanie immunoterapii, włączenie antybiotykoterapii empirycznej (do momentu wykluczenia etiologii bakteryjnej) oraz zastosowanie glikokortykoidów.

Diagnostyka i leczenie przyczynowe objawów klinicznych zapalenia płuc u pacjentów hematoonkologicznych, pacjentów hematoonkologicznych z neutropenią, wymaga różnicowania

między zakażeniem, działaniami niepożądanymi oraz skutkami ubocznymi chemio- radio- immunoterapii, a także progresją choroby. U pacjentów po przeszczepach szpiku (HSCT) zmiany w płucach mogą być także objawem ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD). W tej szczególnej grupie pacjentów, w wielu przypadkach nie udaje się ustalić przyczyny niewydolności oddechowej. W badaniach *post mortem* najczęstszym rozpoznaniem jest DAD (Diffuse Alveolar Damage) oraz DAH (Diffuse Alveolar Hemorrhage).

3. Pacjenci po przeszczepach narządów litych

Zapalenie płuc stanowi jedno z częstszych powikłań infekcyjnych u biorców przeszczepów narządów litych. We wczesnym okresie pooperacyjnym dominują zakażenia szpitalne o etiologii bakteryjnej (najczęściej wywołane przez pałeczki Gram-ujemne), w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną. W okresie tym mogą się też ujawniać infekcje pochodzące z przeszczepionego narządu. Większość epizodów zapalenia płuc rozwija się jednak w późniejszym okresie, w jednym z badań wieloośrodkowych 70,4% epizodów zapalenia płuc miało miejsce > 6 miesięcy od transplantacji. Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc zależy od rodzaju przeszczepionego narządu oraz głębokości immunosupresji. Przebieg zakażenia może być bardzo różny, od postaci stosunkowo łagodnych do ciężkich zakażeń zagrażających życiu. Złożona jest również etiologia obejmująca zarówno bakterie, wirusy jak też patogeny grzybicze. Obecność nacieków w tkance płucnej obserwuje się także w trakcie infestacji pasożytniczych (*Toxoplasma*, *Strongyloides*). W grupie 60 pacjentów po transplantacji nerki zapalenie płuc o ciężkim przebiegu (wymagające przyjęcia do OIT) było wywołane głównie przez grzyby i wirusy w pierwszym roku po transplantacji, a przez bakterie i wirusy powyżej roku od transplantacji. Autorzy ustalili schemat antybiotykoterapii empirycznej w swoim ośrodku polegający na stosowaniu trimetoprimu z sulfometoksazolem łącznie z gancyklowirem i moksifloksacyną w przypadku zapalenia płuc < 12 miesięcy od zabiegu i moksifloksacyny z gancyklowirem w przypadkach zapaleń płuc o późniejszym początku. U biorców przeszczepów płuc infekcje stanowią główną przyczynę zgonów w okresie 30 dni-rok po zabiegu operacyjnym. W pierwszym miesiącu po transplantacji dominują zakażenia szpitalne, oraz zakażenia drobnoustrojami wcześniej kolonizującymi dawcę lub biorcę. W późniejszym okresie (do pół roku od zabiegu) dominują zakażenia oportunistyczne oraz reaktywacje zakażeń latentnych. Stosowanie profilaktyki (ukierunkowanej głównie na *Pneumocystis carinii* i CMV w uzasadnionych przypadkach) może wpływać na zmianę epidemiologii obserwowanych zakażeń. Zakażenie wirusem grypy wiąże się z wyższą śmiertelnością u biorców przeszczepów w porównaniu do populacji ogólnej. Szczepienie przeciw grypie nie stanowi pewnej ochrony przed zachorowaniem, może jednak wpływać na ciężkość przebiegu zakażenia. Skuteczność profilaktyki przeciwgrzybiczej (worykonazol, posakonazol)

udowodniono u biorców przeszczepów wątroby i płuc. Zapalenie płuc wymaga diagnostyki różnicowej z chorobami nieinfekcyjnymi (np. zatorowość płucna, zmiany nowotworowe), zmianami polekowymi, posttransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną (PTLD). Mało poznanym aspektem jest wpływ mikrobioty biorcy na tolerancję przeszczepu i jego funkcję oraz stan układu immunologicznego. Ze względu na zróżnicowaną i trudną do przewidzenia etiologię, kluczowe dla podjętej terapii jest ustalenie etiologii zakażenia. Zakres wykonanych badań diagnostycznych uzależniony jest od stanu pacjenta, czynników ryzyka zakażenia patogenami wielolekoopornymi i głębokości immunosupresji wpływającej na ryzyko zakażenia patogenami oportunistycznymi. Zaleca się pobranie posiewów krwi, posiewów materiału z dróg oddechowych (plwocina, aspirat) na badanie mikrobiologiczne, w tym w kierunku prątków gruźlicy i prątków atypowych oraz grzybów. Wykonanie preparatu barwionego metodą Grama pozwala w niektórych przypadkach podejrzewać etiologię zakażenia jeszcze przed otrzymaniem wyników posiewów. Diagnostyka wirusologiczna obejmują najczęściej CMV oraz wirusa grypy. Diagnostykę można uzupełnić o oznaczenie antygenu Legionella w moczu i galaktomannanu w surowicy. Badania obrazowe, w tym szczególnie tomografia komputerowa mogą sugerować konkretną etiologię zakażenia jak *Pneumocystis* lub CMV w przypadku symetrycznych zmian rozsianych czy gruźlicę w przypadku zmian guzkowych z towarzyszącą limfadenopatią. W przypadku braku poprawy lub pogorszenia stanu pacjenta po 24-48 godzinach terapii empirycznej, American Society of Transplantation zaleca bardziej inwazyjne podejście diagnostyczne obejmujące wykonanie bronchoskopii z BAL, a w przypadku, gdy nadal nie udaje się ustalić etiologii zakażenia – wykonanie biopsji płuca. Wybór antybiotyku w terapii empirycznej uzależniony jest od wielu czynników, takich jak stan chorego, ryzyko zakażenia patogenami lekoopornymi (w tym *Pseudomonas aeruginosa* i metycylinoopornym *Staphylococcus aureus*), ryzyko zakażenia wirusem grypy. U pacjentów w dobrym stanie klinicznym, leczonych ambulatoryjnie, stosowany jest najczęściej doustny beta-laktam z antybiotykiem o działaniu na patogeny wewnątrzkomórkowe (makrolid lub fluorochinolon). U pacjentów w głębokiej immunosupresji z ciężkim, zagrażającym życiu zakażeniem leczenie powinno obejmować też najbardziej prawdopodobne w indywidualnej ocenie danego przypadku patogeny oportunistyczne (np. *Pneumocystis*, *Aspergillus*, *Mycobacterium*).

4. HIV/AIDS

W Polsce, od wdrożenia badań w 1985 r. do 30 września 2019 r., stwierdzono zakażenie HIV u 25020 osób. Wiele osób nie jest świadomych zakażenia, ilość wykonywanych badań w Polsce w kierunku zakażenia HIV to 1/10 średniej europejskiej. Choroby płuc to najczęściej występujące powikłania zakażenia HIV. Najpowszechniej występującą chorobą dolnych dróg oddechowych jest

zapalenie płuc, które może być przyczyną hospitalizacji w Oddziale Chorób Wewnętrznych, Pulmonologii lub Chorób Zakaźnych. Poza szpitalne bakteryjne zapalenia płuc nawracające z częstością wyższą niż jeden epizod w ciągu 12 miesięcy jest chorobą wskazującą na AIDS – stanowi wskazanie do wykonania badania w kierunku zakażenia HIV.

Najczęstsza etiologia zapalenia płuc to zakażenie bakteryjne oraz zakażenie grzybicze - *Pneumocystis jiroveci*. Inne przyczyny nacieków zapalnych w płucach to m.in. zakażenia wirusowe, inne infekcje grzybicze, nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc, mięsak Kaposiego i chłoniaki nieziarnicze. Czynniki etiologiczne bakteryjnego zapalenia płuc u osób żyjących z HIV są zbliżone do obserwowanych w populacji osób niezakażonych. Najczęstsze bakteryjne przyczyny zapalenia płuc to *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. U pacjentów nieleczonych z powodu zakażenia HIV występuje zwiększone ryzyko pneumokokowego zapalenia płuc oraz bakteriemii pneumokokowej. Z tego powodu zaleca się szczepienie przeciwko pneumokokom. U osób stosujących narkotyki dożylnie występuje zwiększone ryzyko zakażenia *Staphylococcus aureus*. Ponadto przyjmowanie środków psychoaktywnych zwiększa ryzyko występowania zachłystowego zapalenia płuc.

W przypadku podejrzenia zapalenia płuc konieczna jest diagnostyka obrazowa – rtg klatki piersiowej lub tomografia klatki piersiowej. Przed wdrożeniem antybiotykoterapii empirycznej należy zabezpieczyć materiał do badań mikrobiologicznych (posiew krwi, posiew płwociny), co umożliwi leczenie celowane. Zalecana terapia empiryczna w przypadku pacjentów leczonych ambulatoryjnie to antybiotyk beta laktamowy + antybiotyk z grupy makrolidów (azytromycyna lub klarytromycyna) - doustnie. Amoksycylina lub amoksycylina z kw.klawulanowym powinny być stosowane w maksymalnych dawkach. W przypadku uczulenia na antybiotyki beta-laktamowe pacjenci powinni otrzymać lewofloksacynę lub moksyfloksacynę. Czas leczenia to około 7-10 dni, można rozważyć wcześniejsze zaprzestanie stosowania antybiotykoterapii po 48-72 godzinach bez gorączki i po stabilizacji stanu klinicznego. Pacjenci hospitalizowani: antybiotyk betalaktamowy + antybiotyk z grupy makrolidów (azytromycyna lub klarytromycyna) – leczenie dożylne. Pacjenci uczuleni na antybiotyki beta-laktamowe powinni otrzymać lewofloksacynę 750mg i.v. dziennie lub moksyfloksacynę 400mg i.v. raz dziennie. U pacjentów z podejrzeniem zapalenia płuc o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*: antybiotyk beta-laktamowy (ceftazydym, cefaperazon, cefepim, piperacylina) + ciprofloksacyna 400mg i.v. co 8-12godzin i.v. lub lewofloksacyna 750mg i.v. raz dziennie. Pneumocystozowe zapalenie płuc (PCP) jest najczęściej występującą chorobą definiującą AIDS. Aktualnie choroba ta dotyczy głównie osób niezdiagnozowanych, nieleczonych lub leczonych nieskutecznie, osób niestosujących profilaktyki. Ryzyko rozwoju PCP jest wyższe u osób, które wcześniej chorowały na tę postać zapalenia płuc, z liczbą limfocytów CD4+ niższą niż 200/ μ l, grzybicą

jamy ustnej, wysoką wiremią HIV-RNA, leukoplakią włochatą, nawracającymi zapaleniami płuc. W obrazie klinicznym dominuje duszność wysiłkowa, a następnie spoczynkowa, bezproduktywny kaszel, gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej, często grzybica jamy ustnej. W rtg klatki piersiowej stwierdza się obustronne nacieki śródmiąższowe lub obraz prawidłowy (około 1/3 pacjentów). W badaniu tomografii komputerowej płuc opisywany jest obraz tzw. matowej szyby. W badaniach laboratoryjnych może być obserwowana podwyższona leukocytoza, wzrost aktywności LDH, w gazometrii hipoksemia. W próbkach pobranych z odkrztuszonej płwociny, popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych, na drodze biopsji przezoskrzelowej można stwierdzić obecność cyst i/lub trofozoitów *Pneumocystis jiroveci*. Diagnostyka z wykorzystaniem badania PCR cechuje się wysoką czułością i niższą specyficznością. Obecność PCP-DNA w badanym materiale może oznaczać kolonizację lub subkliniczną infekcję. Leczenie polega na stosowaniu trimetoprymu z sulfametaksazolem (TMP/SMX) 120mg/kg/dobę w 3 dawkach podzielonych przez 21 dni. Objawy uboczne występujące najczęściej to osutka na skórze, supresja szpiku kostnego. Alternatywnie w leczeniu mogą być stosowane: pentamidyna, atawaquone, klindamycyna + primaquine. Pacjenci z ciężką lub średniociężką postacią choroby powinni otrzymać sterydoterapię w ciągu pierwszych 72h. U osób żyjących z HIV, u których liczba limfocytów CD4+ obniżyła się <200/μl lub odsetek limfocytów CD4+ jest niższy niż 14% należy włączyć profilaktykę PCP. Preferowany schemat to TMP/SMX 960mg/dobę. Można rozważyć zakończenie profilaktyki wtórnej, gdy liczba limfocytów CD4+ utrzymuje się powyżej 200 kom/μl przez 3 miesiące lub gdy niewykrywalna wiremia HIV-RNA utrzymuje się przez 6 miesięcy. Rozpoznanie gruźlicy to kolejna sytuacja kliniczna, która zobowiązuje do wykonania diagnostyki w kierunku zakażenia HIV. Współzakażenie HIV i *Mycobacterium tuberculosis* powoduje progresję choroby i zwiększa ryzyko zgonu. Obraz kliniczny, wyniki badań obrazowych są zróżnicowane w zależności od stopnia deficytu immunologicznego. U chorych z wysoką liczbą limfocytów obserwowany jest typowy przebieg - gorączka, kaszel, duszność wysiłkowa, spadek masy ciała, poty nocne. W rtg klatki piersiowej zmiany guzkowe są zlokalizowane głównie w szczytach górnych płatów płuc. Rozsiana choroba występuje częściej u pacjentów z niską liczbą limfocytów CD4+. W rtg klatki piersiowej może wystąpić zagęszczenia śródmiąższowe rozsiane lub dotyczące dolnych płatów, wysięki w opłucnej, powiększenie przywnękowych i/lub śródpiersiowych węzłów chłonnych. U chorych ze znacznym upośledzeniem odporności (limfocyty CD4+ poniżej 50 komórek/μl) obraz rtg płuc może nie wykazywać zmian. U osób żyjących z HIV częściej występują poza płucne lokalizacje gruźlicy (izolowane manifestacje lub towarzyszące gruźlicy płuc). Zakażenie gruźlicze może dotyczyć węzłów chłonnych, układu kostnego, mózgu, opon mózgowo-rdzeniowych, przewodu pokarmowego. Złotym standardem diagnostyce gruźlicy są badania bakteriologiczne, obejmujące ocenę preparatów bezpośrednich, posiewy na podłożach stałych oraz płynnych wzbogaconych, a następnie ocenę lekowrażliwości. Badanie molekularne umożliwia szybkie

różnicowanie między *Mycobacterium tuberculosis*, a innymi prątkami kwasoopornymi, a także stwierdzenie genu oporności na rifampicynę. Materiałem do badania jest płwocina, popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe; przy podejrzeniu gruźlicy o lokalizacji pozapłucnej materiał do badań należy pobrać z miejsc zmienionych chorobowo. Uzupelnieniem badań mikrobiologicznych są badania obrazowe (rtg klp, tk klp). Zasady leczenia są zbliżone do zasad leczenia osób niezakażonych, należy zwrócić uwagę na interakcję leków przeciwgruźliczych i antyretrowirusowych. Rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej jednocześnie z terapią przeciwgruźliczą może spowodować pogorszenie stanu klinicznego pacjenta w związku z wystąpieniem zespołu rekonstrukcji immunologicznej. U osób z AIDS, poza PCP, mogą również rozwijać się inne zakażenia grzybicze wywoływane przez *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum*. U chorych z płucną postacią zakażenia kryptokokowego występuje gorączka, kaszel, duszność, krwioplucie. W rtg ogniskowe lub rozsiane nacieki śródmiąższowe. Izolowana postać płucna występuje rzadko. W przebiegu kryptokokozy dochodzi do podostrego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, uszkodzenie nerwu wzrokowego, zmiany skórne, zmiany kostne. Inwazyjna aspergiloza nie należy do chorób wskaźnikowych AIDS, może wystąpić u w trakcie glikokortykosteroidoterapii lub chorych z neutropenią. Zakażeniom sprzyjają prace remontowo-budowlane.

5. Przewlekła sterydoterapia

Sterydoterapia stanowi jedną z częstszych przyczyn immunosupresji. Około 1,2% populacji w Stanach Zjednoczonych i 0,75% w Wielkiej Brytanii stosuje przewlekle sterydy. Wpływ sterydów na funkcję układu odpornościowego jest wielokierunkowy, wynika z hamowania szlaku cyklooksygenazy i lipoksygenazy, wpływu na odporność komórkową i humoralną. Ryzyko infekcji u pacjentów leczonych sterydami jest zależne do dawki i dotyczy szczególnie osób zażywających dawkę odpowiadającą > 10 mg prednizonu na dobę (lub skumulowaną dawkę > 700 mg prednizonu). Ryzyko względne nabycia zakażenia dolnych dróg oddechowych wynosi u osób przewlekle zażywających sterydy 5,84 (95% CI 5.61–6.08) w porównaniu z populacją ogólną. Wziewnie sterydy stosowane są powszechnie w leczeniu takich chorób jak astma oskrzelowa czy POCHP. W badaniu TORCH pacjenci otrzymujący steroidy wziewnie byli o 63% bardziej narażeni na wystąpienie zapalenia płuc niż grupa leczona salmeterolem oraz grupa otrzymująca placebo. Zapalenie płuc odpowiadało za 20% ciężkich zaostrzeń choroby. Najczęściej izolowanymi patogenami były *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Nie odnotowano zakażeń wywołanych przez patogeny oportunistyczne. W metaanalizie 43 badań wziewne stosowanie budesonidu lub fluticazonu wiązało się ze wzrostem ryzyka zapalenia płuc, jednak bez istotnego wpływu na śmiertelność u pacjentów z POCHP. U 11-17% pacjentów z zespołem Cushinga obserwuje się występowanie infekcji oportunistycznych, takich jak pneumocystoza, nokardioza, aspergiloza. Przy

kortyzolemii ponad 2430 nmol/l sugeruje się profilaktykę antybiotykową celem zapobiegania zakażeniu *Pneumocystis jiroveci*. Śmiertelność u chorych z pneumocystozą w przebiegu zespołu Cushinga sięga 60-65% i jest wyższa niż w przypadku pneumocystozy związanej z zakażeniem HIV lub u biorców przeszczepów. Systemowe stosowanie sterydów sprzyja reaktywacji latentnego zakażenia prątkiem gruźlicy oraz rozwojowi inwazyjnych zakażeń grzybiczych, głównie aspergilozy.

6. Badania obrazowe w zapaleniu płuc w immunosupresji.

Zdjęcie klatki piersiowej ma małe znaczenie w diagnostyce różnicowej u pacjentów z zapaleniem płuc w przebiegu immunosupresji. Tomografia komputerowa pozwala lepiej zróżnicować patologię dotyczącą miąższu płuca oraz opłucnej i jamy opłucnowej. Choć badanie tomograficzne może sugerować konkretną etiologię zakażenia, objawy radiologiczne różnych schorzeń pokrywają się częściowo ze sobą, sama diagnostyka obrazowa nie jest w stanie zastąpić diagnostyki mikrobiologicznej. Objaw matowego szkła, obserwowany często w tomografii komputerowej, jest objawem niespecyficznym, obecnym zarówno w przy zajęciu przez proces chorobowy pęcherzyków płucnych jak i tkanki śródmiąższowej. Obraz płatowego zapalenia płuc towarzyszy zwykle zakażeniom *S.pneumoniae*. Obraz odoskrzelowego zapalenia płuc towarzyszy zakażeniom wywołanym przez *S.aureus* i *H.influezae*. Zakażenia wywołane przez wirusy i *M.pneumoniae* mają często postać obustronnych nacieków pęcherzykowo-śródmiąższowych. Dla inwazyjnej aspergillozy charakterystyczny jest obraz konsolidacji otoczonych obszarem zagęszczeń o charakterze matowego szkła (objaw halo) oraz klinowe konsolidacje w obwodowych obszarach płuc. W zapaleniu płuc wywołanym przez *Pneumocystis* obserwuje się zazwyczaj obustronne, okołownękowe nacieki typu matowego szkła, którym może towarzyszyć obraz pułapki powietrznej (pneumotocele). Obraz ten jest trudny do różnicowania z wirusowym zapaleniem płuc. Aż w 39% przypadków pneumocystozy zdjęcie klatki piersiowej nie wykazuje istotnych odchyleń. W nokardiozie obserwuje się tworzenie kawitacji z częstym zajęciem opłucnej i rozwojem ropniaka. Kawitacje powstają także w zakażeniach wywołanych przez mykobakterie, gronkowca złocistego i pałeczki Gram-ujemne.

Literatura:

George M.P., Masur H., Norris K.A., Palmer S.M., Clancy C.J., McDyer J.F. 2014. Infections in the Immunosuppressed Host. *AnnalsATS* Volume 11 Supplement 4:212-20

Harpaz R., Dahl R., Dooling K. 2016. The Prevalence of Immunocompromised Adults: United States, 2013. *JAMA*. 316(23):2547-2548. doi:10.1001/jama.2016.16477

Mina M.J., Metcalf J.E., Swart R.L., Osterhaus A.D.M.E, Grenfell B.T. 2015. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*. 348(6235): 694–699. doi:10.1126/science.aaa3662.

Peck K.R., Kim T.J., Lee M.A., Lee K.S., Han J. 2018. Pneumonia in immunocompromised patients: updates in clinical and imaging features. *Precision and Future Medicine* 2(3): 95-108

Scott E. Evans, David E. Ost, Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Curr Opin Pulm Med*. 2015 May ; 21(3): 260–271.

Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz, Michael J. Boeckh, James I. Ito, Craig A. Mullen, Issam I. Raad, Kenneth V. Rolston, Jo-Anne H. Young, John R. Wingard . Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(4):e56–93

Thomas F. Patterson, George R. Thompson III,² David W. Denning,³ Jay A. Fishman,⁴ Susan Hadley,⁵ Raoul Herbrecht,⁶ Dimitrios P. Kontoyiannis, Kieren A. Marr, Vicki A. Morrison, M. Hong Nguyen, Brahm H. Segal, William J. Steinbach, David A. Stevens, Thomas J. Walsh, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, John E. Bennett. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*

A.J. Ullmann. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection* 24 (2018) e1ee38

Beatriz P. Braga, Sergio Prieto-González, José Hernández-Rodríguez Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis in immunocompromised patients with systemic autoimmune diseases. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(12):502–507

Jean-Jacques Tudesq, Guillaume Cartron, Sophie Rivière, David Morquin, Laura Lordache, Alfred Mahr, Valérie Pourcher, Kada Klouche, Diane Cerutti, Alain Le Quellec, Philippe Guilpain, Clinical and microbiological characteristics of the infections in patients treated with rituximab for autoimmune and/or malignant hematological disorders. *Autoimmunity Reviews* 17 (2018) 115–124

Sakara Hutspardol, Mohammed Essa, Susan Richardson, Tal Schechter, Muhammad Ali, Joerg Krueger, Hisaki Fujii, R. Maarten Egeler, Adam Gassas. Significant Transplantation-Related Mortality from Respiratory Virus Infections within the First One Hundred Days in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21 (2015) 1802-1807

Ella J. Ariza-Heredia, Lior Neshet, Roy F. Chemaly. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review. *Cancer Letters* 342 (2014) 1–8

Shawna T. Chan, Aaron C. Logan. The clinical impact of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: Why the quest for meaningful prophylaxis still matters. *Blood Reviews* 31 (2017) 173–183

Trevor J. Bledsoe, Sameer K. Nath, Roy H. Decker. Radiation Pneumonitis. *Clinics in Chest Medicine*. Volume 38, Issue 2, June 2017, Pages 201-208

Mohsin Shah, Eva Rajha, Courtney DiNardo, Erin Muckey, William G. Wierda, Sai-Ching J. Yeung, Adverse Events of Novel Therapies for Hematologic Malignancies: What Emergency Physicians Should Know. *Annals of Emergency Medicine* 2019

Dulek D.E., Mueller N.J. 2019. Pneumonia in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 33:135-45

Fishman J.A. 2017. Infection in Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 17: 856–879

- Giannella M, Muñoz P, Alarcón Jm, Mularoni A, Grossi P, Bouza E. 2014. Pneumonia in solid organ transplant recipients: a prospective multicenter study. *Transpl Infect Dis*. 16(2):232-241. Nosotti M., Tarsia P., Morlacchi L.C. 2018. Infections after lung transplantation. *J Thorac Dis* 10(6):3849-3868
- Perez-Romero P., 1, Aydillo T.A., Perez-Ordon A., Mun P., Moreno A., Lo'pez-Medrano F., Bodro M., Montejo M., Gavalda J., Farin M., Pachon J., Cordero E. ,The Novel influenza A (H1N1) Study Group of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). 2012. Reduced incidence of pneumonia in influenza-vaccinated solid organ transplant recipients with influenza disease. *Clin Microbiol Infect* 18: 533–540
- Tu G., Ju M., Zheng Y., Xu M., Rong R., Zhu D., Zhu T., Luo Z. 2015. Early- and late-onset severe pneumonia after renal transplantation. *Int J Clin Exp Med*. 8(1):1324-1332
- Biennu AL, Traore K, Plekhanova I, et al. Pneumocystis pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. *Int J Infect Dis* 2016; 46:11–7
- Crim C., Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B., Ferguson G.T., Jenkinse C., Jones P.W., Willits L.R., Yates J.C., Vestbo J. 2009. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J*. 34: 641–647
- Festic E., Scanlon P.D. 2015 Incident Pneumonia and Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Double Effect of Inhaled Corticosteroids? *Am J Respir Crit Care Med*. 191(2):141–148
- Gabalec F., Zavřelová A., Havel E., Cerman J., Radocha J., Svilias I., Čáp J. 2011. Pneumocystis pneumonia during medicamentous treatment of Cushing's syndrome – a description of two cases. *ACTA MEDICA (Hradec Králové)* 54(3):127–130
- Kew K.M., Seniukovich A. 2014. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
- Lionakis M.S., Kontoyiannis D.P. 2003. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 362: 1828–38
- Rostaing L, Malvezzi P. 2016. Steroid Based Therapy and Risk of Infectious Complications. *PLoS Med* 13(5): e1002025. doi:10.1371/journal.pmed.1002025
- Franquet T.2001. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur. Respir. J*. 18:196-208
- Peck K.R., Kim T.J., Lee M.A., Lee K.S., Han J. 2018. Pneumonia in immunocompromised patients: updates in clinical and imaging features. *Precision and Future Medicine* 2(3):95-108
- Roychowdhury M, Pambuccian SE, Aslan DL, Jessurun J, Rose AG, J Manivel C, Gulbahce HE. 2005. Pulmonary Complications After Bone Marrow Transplantation: An Autopsy Study From a Large Transplantation Center. *Arch Pathol Lab Med*129 (3), 366-71
- Bloos, F., Held, J., Schlattmann, P. *et al.* (1,3)-B-D-glucan-based diagnosis of invasive *Candida* infection versus culture-based diagnosis in patients with sepsis and with an increased risk of invasive *Candida* infection (CandiSep): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 19, 472 (2018).

Dzierżanowska D, Gil L, Jakubas B, Kyrz-Krzemień S, Styczyński J; Epidemiologia i diagnostyka mikrobiologiczna inwazyjnej choroby grzybiczej Postępy Nauk Medycznych 6/2015, s. 403-409