

Zapalenie płuc u pacjenta z niedoborem odporności wymaga szerokiej diagnostyki. Zakażenia bakteryjne są diagnozowane przy użyciu metod zapobiegających kontaminacji materiału wydzieliny górnych dróg oddechowych. Do wykrycia zakażeń grzybiczych stosuje się metody serologiczne, wykrywanie antygeny *Aspergillus spp.* lub *Candida spp.* oraz metody inwazyjne. Zakażenie *Pneumocystis carinii* może być stwierdzone po wykryciu antygeny w teście DFA na materiale wydzieliny dróg oddechowych. PCR dla DNA lub antygen pp65 są wiarygodnymi badaniami w diagnostyce zakażenia CMV. Leczenie jest często empiryczne, a jego rodzaj wybierany w zależności od typu immunosupresji oraz wyniku badania radiologicznego. Naciek segmentalny sugeruje zakażenia bakteryjne. Leczenie rozpoczyna się od cefalosporyny III generacji, naciek śródmiąższowy wskazuje na zakażenie wirusowe, *Pneumocystis carinii* lub *Chlamydia* i w terapii często stosuje się kombinację makrolidu, kotrimoksazolu oraz acyklowiru lub gancyklowiru.

Słowa kluczowe: zapalenie płuc, niedobór odporności.

Broad diagnostic process is usually required for pneumonia in immunocompromised patient. Protected bronchoscopic or non-bronchoscopic methods (PBS or PBL) should be used for bacterial infection. Detection of galactomannan antigen can be used for Aspergillus, when infection caused by Candida albicans is suspected invasive methods, lung biopsy or videothoracoscopy, are most useful. DFA is used for detection of Pneumocystis carinii infection. PCR-DNA or detection of pp65 antigen are reliable methods for detection of CMV. X-ray picture of the lung can be helpful when treatment is empirical. When infiltrate is localised, common bacterial pulmonary pathogens should be suspected and III generation cephalosporin might be a drug of choice. Fungal infection usually produce nodular infiltrate. When diffuse abnormalities have occurred viral, Chlamydial or Pneumocystis carinii infection can be suspected and combination of trimethoprim/sulfamethoxazol, erythromycin and antiviral drug is used.

Key words: pneumonia, immunodeficiency.

Diagnostyka i leczenie zapalenia płuc u pacjenta z niedoborem odporności

Diagnosis and treatment of pneumonia in the immunocompromised patient

Tomasz Ozorowski¹, Rodryg Ramlau², Elżbieta Nowak²

WSTĘP

Populacja pacjentów z niedoborem odporności stale się powiększa i staje się coraz bardziej zróżnicowana. Obejmuje przede wszystkim chorych na nowotwór leczonych chemicznie, poddanych przeszczepowi narządu, zakażonych wirusem HIV.

Wtórne zakażenia układu oddechowego, w tym również grzybice, są najczęstszą udokumentowaną przyczyną zgonów chorych na nowotwór złośliwy.

Etiologia zapaleń płuc obejmuje:

- ▶ bakterie,
- ▶ grzyby,
- ▶ wirusy,
- ▶ pierwotniaki

i jest zależna od typu niedoboru odporności. Obraz kliniczny zapaleń płuc jest często nieswoisty i wymaga szeroko zakrojonej diagnostyki.

Proces diagnostyczny nowych zagęszczeń w obrazie radiologicznym pól płucnych powinien uwzględniać również przyczyny inne niż infekcje: zawał płuca, indukowane lekami *pneumonitis*, efekt uboczny naświetlania, krwotok pęcherzykowy. W grupie pacjentów z nowotworami hematologicznymi ok. 40 proc. nowych zagęszczeń ma etiologię niezakaźną.

Obraz radiologiczny i określony niedobór odporności są pomocne w wyborze dalszych badań diagnostycznych. Naciek segmentalny sugeruje przede wszystkim etiologię bakteryjną, zakażenia grzybicze są najczęstszą przyczyną nacieku ogniskowego, natomiast rozlane zmiany śródmiąższowe wskazują na zakażenia wirusowe, *Pneumocystis carinii*, zakażenia *Chlamydia* oraz etiologię niezakaźną.

DIAGNOSTYKA BAKTERYJNA

Posiew płwociny jest najmniej wiarygodnym materiałem; przydatność tego badania w diagnostyce zapaleń płuc w tej grupie chorych jest kwestionowana. Płwocina ulega często zanieczyszczeniu drobnoustrojami jamy ustnej i gardła, a pacjenci z niedoborem

odporności wskutek długotrwałej hospitalizacji są ponadto skolonizowani szczepami szpitalnymi. Bezwzględnie konieczna jest ocena preparatu bezpośredniego, określająca wartość diagnostyczną płwociny. Interpretacja wyniku posiewu możliwa jest, gdy stwierdzono >25 leukocytów i <10 komórek nabłonka płaskiego w polu widzenia mikroskopu [3]. Materiał otrzymany w trakcie bronchoskopii poprzez szczoteczkiowanie lub płukanie oskrzelikowo-pęcherzykowe jest wiarygodny, jeżeli została zastosowana metoda zapobiegająca zanieczyszczeniu wydzieliny górnych dróg oddechowych (PBS – *Protected Specimen Brushing*, PBL – *Protected Bronchoalveolar Lavage*) [4]. Diagnostyka zakażeń *Legionella pneumophila* obejmuje badanie wydzieliny dróg oddechowych: posiew (czułość ok. 50 proc.), immunofluorescencję bezpośrednią przy użyciu przeciwciał (DFA, czułość 25–75 proc.), PCR i sondę DNA, ponadto wykrycie antygeny w moczu (czułość 80–90 proc.) i wzrostu miana przeciwciał w surowicy [5]. Zakażenie *Chlamydia pneumoniae* jest diagnozowane głównie przez określenie miana przeciwciał w surowicy. Przeciwciała IgM pojawiają się dopiero ok. 3 tyg. od początku ostrej infekcji i spadają w ciągu następnych 2–6 mies. [9].

DIAGNOSTYKA WIRUSOLOGICZNA

Zapalenie płuc powodowane przez CMV jest diagnozowane przy użyciu PCR dla CMV DNA lub wykrycie antygenem CMV poprzez stwierdzenie obecności antygeny pp65 w neutrofilach krwi obwodowej [2]. Obie metody mają wysoką wartość diagnostyczną i mimo wysokiego kosztu ich wykonanie u pacjentów z rozsianymi zmianami śródmiąższowymi jest korzystne ekonomicznie, gdyż wskazuje lub wyklucza konieczność wdrożenia kosztownego leczenia gancyklowirem. Diagnostyka zapaleń płuc powodowanych przez wirusy *Herpes simplex* i *Varicella-zoster* obejmuje posiew komórkowy i wzrost miana przeciwciał. Ze względu na małą dostępność badań i trudności w interpretacji, diagnoza jest stawiana najczęściej po stwierdzeniu towarzyszących zmian skórno-słuzówkowych.

¹ Zespół ds. Kontroli Zakażeń Wielkopolskiego Centrum Chorób Płuc i Gruźlicy w Poznaniu

² Oddział Onkologii Wielkopolskiego Centrum Chorób Płuc i Gruźlicy w Poznaniu

DIAGNOSTYKA GRZYBICZA

U pacjenta z neutropenią i gorączką lub nowymi zmianami płucnymi zakażenie grzybicze często jest podejrzewane dopiero wtedy, gdy nie uzyskano poprawy klinicznej po zastosowaniu antybiotyku o szerokim działaniu. Pozytywny wynik posiewu płwociny i BAL dla *Aspergillus spp.* może oznaczać kolonizację i jedynie gdy nakłada się na charakterystyczny obraz kliniczny może być wskazaniem do leczenia amfoterycyną. Komercyjnie dostępny jest test wykrywający obecność antygeny *Aspergillus* (galaktomanian) w surowicy i moczu [7]. Mimo opisywanych wyników fałszywie dodatnich (u pacjentów leczonych cyklofosfamidem i z wysokimi wartościami CRP), stwierdzenie antygeny w surowicy u chorego z czynnikami ryzyka do wystąpienia zakażenia *Aspergillus spp.* może stanowić wskazanie do leczenia amfoterycyną. Zapalenie płuc powodowane przez *Candida spp.* jest niezmiernie rzadkie. Obecność w płwocinie *Candida spp.* może wskazywać jedynie na kolonizację, podobnie jak wynik bronchoskopii, jeżeli nie jest stosowana metoda ochraniająca przed kontaminacją (PBS lub PBL). Posiewy krwi, nawet przy obecnej kandydemii, są rzadko dodatnie. Ostatecznie diagnoza jest stawiana przy zastosowaniu metod inwazyjnych, biopsji płuca, często przy użyciu wideotorakoskopii.

Diagnostyka zakażenia *Pneumocystis carinii* (klasyfikowanego aktualnie jako grzyb) opiera się na bezpośredniej immunofluorescencji przy użyciu przeciwciał (DFA). DFA wykonane na materiale uzyskanym przez BAL ma wysoką czułość >80 proc. Płwocina uzyskana metodą prowokacji jest również materiałem wiarygodnym z czułością >55 proc. [8].

LECZENIE

Bakteryjne zapalenia płuc u pacjentów z neutropenią często są zakażeniami szpitalnymi, powodowanymi przez *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*. Laboratorium mikrobiologiczne powinno okresowo opisywać mapę epidemiologiczną szpitala, obejmującą m.in. częstość występowania bakterii Gram-ujemnych produkujących β -laktamazy o rozszerzonym działaniu (ESBL – nie należy stosować cefalosporyn wszystkich generacji), oporności na fluorochinolony i aminoglikozydy oraz odsetek gronkowców złocistych opornych na metycylinę (MRSA – konieczne zastosowanie wankomycyny). Leczenie w monoterapii może być stosowane przy użyciu cefalosporyn III generacji, głównie ceftrazymu, cefalosporyn IV generacji (cefepim) i nierzadko karbapenemu. U pacjentów z niedoborem odporności typu humoralnego częściej dochodzi do zakażenia *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* a więc cefalosporyna II generacji (cefuroksym) lub penicylina z inhibitorem β -laktamazy może być wystarczająca. Leczenie przy użyciu kombinacji antybiotyków dotyczy penicylin o rozszerzonym spektrum, piperacyliny, tikarcyliny i aminoglikozydu.

Leczenie zakażeń grzybiczych często jest empiryczne, a decyzja o zastosowaniu amfoterycyny jest podejmowana, gdy nie uzyskano

Tab. Zależność etiologii zapaleń płuc od typu niedoboru odporności oraz leczenie z wyboru

Typ niedoboru odporności	Etiologia zapaleń płuc	Leczenie I rzutu
granulocytopenia	bakterie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> grzyby <i>Aspergillus spp.</i> <i>Zygomycetes</i> <i>Fusarium spp.</i> <i>Trichosporon beigelii</i>	cefalosporyna III lub IV generacji, piperacylina/tazobaktam, karbapenem amfoterycyna
komórkowy (limfocyty T)	<i>Mycobacterium spp.</i> <i>Nocardia asteroides</i> , <i>Legionella spp.</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Salmonella spp.</i> CMV <i>Varicella-zoster</i> <i>Herpes simplex</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>	leczenie trójlekowe kotrimoksazol erytromycyna \pm rifampicyna ampicylina lub penicylina ceftriakson, chinolon, kotrimoksazol gancyklowir acyklowir acyklowir pirymetamina, sulfadiazyna kotrimoksazol amfoterycyna amfoterycyna amfoterycyna thiabendazol
humoralny (limfocyty B)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	penicylina ampicylina, ceftriakson, cefotaksym

poprawy klinicznej po leczeniu antybiotykiem. Zaletą tego postępowania jest szybkie wdrożenie skutecznego leczenia ale pozostawia niepewność co do diagnozy i konieczności długotrwałego stosowania toksycznego leku. Inwazyjne zakażenie *Aspergillus spp.* jest leczone amfoterycyną B w dawce dobowej 0,7–1,5 mg/kg do łącznej dawki 2–4 g w zależności od odpowiedzi klinicznej. Nierozstrzygnięta jest przydatność kombinacji leczenia z flucytozyną w celu zmniejszenia toksyczności. Niezmiernie istotne jest zastosowanie długiej terapii, czasami trwającej kilka miesięcy. Skuteczność itraconazolu w leczeniu zakażeń *Aspergillus* jest mniejsza [6], lek ten nie powinien być stosowany w leczeniu zakażeń inwazyjnych w grupie chorych z niedoborem odporności.

Lekiem z wyboru w leczeniu zakażenia *Pneumocystis carinii* jest trimetoprim z sulfametoksazolem w 3–4 dawkach dobowych 20 mg/kg/dobę trimetoprimu i 100 mg/kg/dobę sulfametoksazolu. W leczeniu zakażeń wirusowych stosowane są 2 leki: gancyklowir w terapii CMV i acyklowir w terapii zakażeń wirusami z grupy *Herpes*.

Zapalenia płuc u pacjentów z niedoborem odporności często są leczone empirycznie. Jeżeli w obrazie radiologicznym widoczne są rozsiane zmiany śródmiąższowe, leczenie może być rozpoczęte od erytromycyny i trimetoprimu z sulfametoksazolem oraz można rozważyć dodanie acyklowiru lub gancyklowiru (rzadziej stosowanego w terapii empirycznej ze względu na wysoki koszt). Leczenie zapalenia płuc ze zmianami zlokalizowanymi w pierwszym rzucie odbywa się przy pomocy antybiotyku o szerokim spektrum i zastosowaniem w 3–4 dobie amfoterycyny, jeżeli nie uzyskano poprawy klinicznej.

PIŚMIENICTWO

1. American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors. J Clin Oncol 1996; 14: 1957-60.
2. Boeckh M, Stevens-Ayers T, Bowden RA. Cytomegalovirus pp65 Antigenemia After Autologous Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. J Infect Dis 1996; 174: 907-12.
3. Guckian JC, Christensen WD. Quantitative culture and gram stain of sputum in pneumonia. Am Rev Respir Dis 1978; 118: 997-1105.
4. Meduri GU. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Infectious Dis Clin North Am 1993; 7: 295-327.
5. Henry JB. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Saunders 1995.
6. Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy J. The use of antibiotics. Butterworth & Heinemann, 1997.
7. Rogers TR, Hynes KA, Barnes RA. Value of antigen detection in predicting invasive pulmonary aspergillosis. Lancet 1990; 336: 1210-13.
8. Santamauro JT, Stover DE. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Med Clin North Am 1997; 81: 299-318.
9. Tietz NW. Clinical Guide to Laboratory Tests. Saunders 1995.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Rodryg Ramlau**
Wielkopolskie Centrum Chorób Płuc i Gruźlicy
Oddział Onkologii
ul. Szamarzewskiego 62
60-569 Poznań
tel./fax (061) 8470328
e-mail: rramlau@poczta.onet.pl

Praca została zaprezentowana podczas V Konferencji Naukowo-Szkoleniowej *Rak płuca*, która odbyła się w Gdańsku, w październiku 2000 r. pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego.