

Zapalenie płuc u chorych w opiece paliatywnej. Część II – postępowanie w atypowych i grzybiczych zapaleniach płuc

Pneumonia in palliative care patients. Part 2 – management of atypical and fungal pneumonia

Piotr Jan Nowak¹, Anna Zasowska-Nowak²

¹Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Atypowe i grzybicze zapalenie płuc występuje rzadziej niż zapalenie typowe. Pomimo to jego potencjalnie ciężki przebieg, możliwe powikłania i trudności w rozpoznaniu mogą być wyzwaniem dla lekarza. Terapia antybiotykiem β -laktamowym nie prowadzi do wyleczenia. W wypadku etiologii grzybiczej żaden z zalecanych schematów empirycznej antybiotykoterapii pozaszpitalnego lub szpitalnego zapalenia płuc nie jest skuteczny. Pacjenci objęci opieką paliatywną są bardziej narażeni na wystąpienie zapalenia płuc niż osoby z populacji ogólnej, a upośledzenie odporności i zmiany organiczne w płucach predysponują ich do zakażeń florą atypową. Artykuł zawiera informacje dotyczące źródeł zakażenia, objawów, rozpoznania oraz leczenia atypowego i grzybiczego zapalenia płuc przydatne w praktyce lekarza medycyny paliatywnej.

Słowa kluczowe: atypowe zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc.

Abstract

Atypical and fungal pneumonia occur less frequently than typical pneumonia. However, its potentially severe course, possible complications, and difficult diagnosis may be challenging for a physician. Treatment with β -lactam antibiotic will not lead to recovery. None of the regimens of empiric antibiotic therapy advised in community- or hospital-acquired pneumonia are therapeutic in a disease of fungal etiology. Palliative care patients are at higher risk of pneumonia than the general population, while impaired immunity together with structural changes in lungs predispose to infection with atypical flora. The following article presents information concerning routes of infection, signs and symptoms, diagnosis and treatment of atypical and fungal pneumonia useful in palliative medicine practice.

Key words: atypical pneumonia, fungal pneumonia, palliative care.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Zasowska-Nowak, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel.: +48 78 267 23 96, e-mail: anna.zasowska-nowak@umed.lodz.pl

WSTĘP

Etiologia zapalenia płuc u chorych objętych opieką paliatywną jest zróżnicowana i zależy m.in. od wieku, obecności czynników ryzyka oraz miejsca nabycia zakażenia. Czynniki ryzyka wystąpienia zapalenia płuc przedstawiono w tabeli 1. Pozaszpitalne oraz szpitalne bakteryjne zakażenia układu oddechowego, w tym zapalenia płuc, najczęściej są wywoływane przez bakterie zwane typowymi, czyli takie, których hodowla i identyfikacja są możliwe

w każdym laboratorium mikrobiologicznym, a czas oczekiwania na wynik badania nie powinien być dłuższy niż 48 godzin [1]. Najczęstsze czynniki etiologiczne zapaleń płuc zebrano w tabeli 2. Jednym z czynników etiologicznych pozaszpitalnych zapaleń płuc są tzw. bakterie atypowe, które do hodowli oraz oceny mikrobiologicznej wymagają szczególnych warunków laboratoryjnych, a wynik badania uzyskuje się zazwyczaj po upływie kilku tygodni [2]. W diagnostyce zakażeń atypowych wykorzystuje się inne metody niż hodowla na odpowiednim pod-

Tabela 1. Czynniki ryzyka wystąpienia zapalenia płuc (na podstawie [1, 2])

Czynniki ryzyka pozaszpitalnego zapalenia płuc	
wszystkie grupy wiekowe	wiek > 60 lat
<ul style="list-style-type: none"> niewydolność krążenia przewlekła obturacyjna choroba płuc otępienie padaczka przebywanie w dużych skupiskach ludzkich 	<ul style="list-style-type: none"> alkoholizm immunosupresja pobyt w domu opieki dla przewlekle chorych
Czynniki ryzyka szpitalnego zapalenia płuc	
<ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja unieruchomienie leczenie antybiotykami drogą dożylną w ciągu ostatnich 90 dni obecność strukturalnych zmian w płucach (guzy, rozstrzenie oskrzeli) 	

łożu, w tym serologiczne (mające jednakże głównie znaczenie epidemiologiczne) oraz molekularne (takie jak reakcja łańcuchowa polimerazy – PCR). Do bakterii atypowych wywołujących zakażenia dolnych dróg oddechowych zalicza się *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Legionella pneumophila*. Innymi czynnikami etiologicznymi zapaleń płuc, występującymi szczególnie często w grupie chorych z upośledzeniem odporności, są grzyby.

W artykule autorzy przedstawiają metody diagnostyczne i terapeutyczne wykorzystywane w przypadku zapaleń płuc o etiologii innej niż wywołane przez bakterie typowe. Szczególnie wnikliwie omówione zostaną zagadnienia związane z diagnostyką i leczeniem zakażeń wywołanych przez bakterie atypowe, grzyby z rodzaju *Aspergillus* sp. oraz *Pneumocystis jirovecii*.

BAKTERIE ATYPOWE

Bakterie, takie jak *Ch. pneumoniae*, *M. pneumoniae* i *L. pneumophila*, nazywane są atypowymi m.in. z uwagi na odmienną przebiegu klinicznego wywołanych przez nie zakażeń dróg oddechowych oraz brak odpowiedzi na rutynowo stosowaną antybiotykoterapię [3]. Atypowe zapalenie płuc, będące w przeważającej większości przypadków wynikiem zakażenia jedną spośród wyżej wspomnianych bakterii, jest rozpoznawane zarówno u chorych na szpitalne, jak i pozaszpitalne zapalenie płuc. W odróżnieniu od zakażeń wywołanych przez typowe patogeny, takie jak *Streptococcus pneumoniae*, w diagnostyce zakażeń atypowych rutynowo wykonywane badanie radiologiczne płuc ani bakteriologiczne badanie płwociny nie mają istotnego znaczenia dla ustalenia rozpoznania. Drobnoustroje atypowe, takie jak *Ch. pneumoniae* czy *M. pneumoniae*, mogą być co prawda izolowane w hodowli, jednak badanie takie wymaga zastosowania specjalnych metod i w praktyce nie jest wykonywane [1]. Powszechne badania serologiczne mają z kolei raczej znaczenie epidemiologiczne niż terapeutyczne. Znamienne wzrost miana przeciwciał immunoglobuliny (Ig) M lub wykazanie 4-krotnego wzrostu miana

Tabela 2. Najczęstsze czynniki etiologiczne szpitalnych i pozaszpitalnych zapaleń płuc (na podstawie [1])

Etiologia pozaszpitalnego zapalenia płuc	Etiologia szpitalnego zapalenia płuc
<ul style="list-style-type: none"> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> wirusy (RS, rynowirusy) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Legionella pneumophila</i> niezidentyfikowane 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium</i> sp. wirusy

przeciwciał IgG skierowanych przeciwko antygenom odpowiedniego drobnoustroju, upoważniające do postawienia diagnozy, obserwuje się dopiero po upływie przynajmniej ok. 7 dni od chwili zakażenia (IgM) lub 7–10 dni (IgG) [1]. Dane wskazują natomiast na przewagę badań molekularnych, takich jak PCR czy *real-time* PCR, nad badaniami serologicznymi z uwagi na ich istotnie wyższą czułość i swoistość w diagnostyce zakażeń atypowych oraz możliwość ustalenia rozpoznania już na wczesnym etapie choroby [1]. W Polsce badania te nie są jednak rutynowo stosowane.

Wykaz antybiotyków skutecznych w leczeniu zapaleń płuc wywołanych przez bakterie atypowe wraz z dawkowaniem przedstawiono w tabeli 3.

ZAPALENIE PŁUC WYWOŁANE PRZEZ CHLAMYDIA PNEUMONIAE (CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE)

O powszechnym występowaniu *Ch. pneumoniae* w środowisku świadczy obecność swoistych przeciwciał w surowicy ok. 40–70% osób w populacji ogólnej. Z uwagi na silne powinowactwo do komórek nabłonka dróg oddechowych *Ch. pneumoniae* sta-

Tabela 3. Wykaz antybiotyków skutecznych w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc o etiologii *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Legionella pneumophila* (na podstawie [10])

Antybiotyk	Dawkowanie
azytromycyna	1500 mg w ciągu 5 dni: 500 mg 1 × dziennie w pierwszej dobie, następnie 250 mg 1 × dziennie przez kolejne 4 dni
klarytromycyna	500 mg 2 × dziennie przez 10 dni p.o.
doksycyklina	100 mg 2 × dziennie przez 7–21 dni p.o.
tetracyklina	250 mg 4 × dziennie przez 7–21 dni p.o.
lewofloksacyna	750 mg 1 × dziennie przez 5–10 dni p.o./i.v. lub 500 mg 1 × dziennie przez 7–14 dni p.o./i.v.
moksyfloksacyna	400 mg 1 × dziennie przez 10 dni p.o.

nowi dość częsty czynnik etiologiczny zapaleń gardła, krtani, zatok obocznych nosa, ucha środkowego oraz oskrzeli. Badania epidemiologiczne pokazują, że może odpowiadać za ok. 2,2–8,1% przypadków pozaszpitalnych zapaleń płuc [4].

Szacuje się, że ok. 70% zakażeń górnych dróg oddechowych o etiologii *Ch. pneumoniae* stanowią zakażenia bezobjawowe lub przebiegające ze słabo wyrażoną ekspresją objawów klinicznych, niejednokrotnie błędnie rozpoznawane jako infekcja wirusowa. U ok. 10% zakażonych osób stwierdza się kliniczne cechy zapalenia płuc, jednak rzadko ma ono gwałtowny przebieg prowadzący do niewydolności oddechowej i zgonu (wyjątek stanowią pacjenci z innymi chorobami współistniejącymi, takimi jak zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu oraz osoby z chorobami przewlekłymi) [4, 5].

Źródło zakażenia *Ch. pneumoniae* stanowią osoby chore. Do transmisji dochodzi drogą kropelkową poprzez inhalację aerozolu zawierającego patogen bytujący w wydzielinach błony śluzowej dróg oddechowych. Zakażenie szczególnie szybko rozprzestrzenia się w dużych skupiskach ludzkich [2].

Zapalenie płuc wywołane przez *Ch. pneumoniae* najczęściej rozwija się stopniowo, charakteryzuje je łagodny, ale długotrwały przebieg [3]. W początkowym okresie zakażenia dominują objawy grypopodobne z towarzyszącym zapaleniem gardła, krtani i/lub zatok obocznych nosa. Chorzy najczęściej skarżą się na chrypkę, ból gardła oraz podwyższoną temperaturę ciała. Po 1–4 tygodniach rozwija się zapalenie płuc, którego najważniejszym objawem jest kaszel utrzymujący się przez kilka tygodni. W odróżnieniu od typowych zapaleń płuc u chorych nie obserwuje się ropnej płwociny i gorączki (temperatura ciała jest zazwyczaj nieco podwyższona lub utrzy-

muje się w granicach normy), a zmiany osłuchowe są słabo wyrażone. W badaniach laboratoryjnych może się zaznaczyć niewielki wzrost parametrów zapalnych przy zazwyczaj prawidłowej leukocytozie [2]. Obraz radiologiczny płuc u chorych z zakażeniem dolnych dróg oddechowych o etiologii *Ch. pneumoniae* nie jest swoisty, a w wielu przypadkach zmiany zapalne są zlokalizowane obustronnie [6], z obecnością nieregularnych nacieków zapalnych lub zmian w tkance śródmiąższowej, umiejscowionych zazwyczaj w środkowych lub dolnych polach płucnych.

W diagnostyce różnicowej wykorzystywane jest oznaczenie miana swoistych przeciwciał przeciwko *Ch. pneumoniae* w klasie IgM (przy wartości miana $\geq 1/16$ prawdopodobieństwo aktywnego zakażenia jest duże, jednak przeciwciała powstają zazwyczaj 1–2 tygodnie od zakażenia) i IgG (duże prawdopodobieństwo aktywnego zakażenia, gdy miano $\geq 1/512$ lub stwierdza się 4-krotny wzrost miana przeciwciał pomiędzy dwoma oznaczeniami w odstępie 2–4 tygodni) [7]. Bakterie z rodzaju *Chlamydia* są pasożytami wewnątrzkomórkowymi, niemającymi ściany komórkowej, z tego względu możliwości ich wyhodowania w klasycznych posiewach materiału biologicznego są bardzo ograniczone.

Ze względu na trudności diagnostyczne związane z identyfikacją patogenu leczenie atypowego zapalenia płuc wywołanego przez *Chlamydia pneumoniae* rozpoczyna się przeważnie na podstawie obrazu klinicznego. W leczeniu wykazano skuteczność makrolidów, tetracyklin (doksycyklina) oraz tzw. fluorochinolonów płucnych (lewofloksacyna, moksyfloksacyna) stosowanych przez 10–14 dni [8, 9]. Zakażenie bakteriami *Chlamydia* nie poddaje się leczeniu β -laktamami.

ZAPALENIE PŁUC WYWOŁANE PRZEZ MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Obraz kliniczny zapalenia płuc o etiologii *M. pneumoniae* jest niecharakterystyczny, ze słabo wyrażonymi objawami ze strony dolnych dróg oddechowych oraz obecnością objawów towarzyszących, takich jak bóle mięśni, powiększenie szyjnych węzłów chłonnych, nieproduktywny kaszel czy osłabienie, utrudniających odróżnienie tego typu zakażenia od infekcji wirusowych oraz spowodowanych przez inne bakterie atypowe [2].

Źródłem zakażenia *M. pneumoniae* są osoby chore. Patogen obecny w wydzielinach błony śluzowej układu oddechowego jest przenoszony drogą kropelkową, a okres inkubacji choroby od momentu zakażenia wynosi 1–3 tygodni. Zakażenie szczególnie często dotyczy dzieci w wieku szkolnym oraz młodych dorosłych, ze zwiększoną częstością występo-

wania w okresie jesiennym oraz wśród osób przebywających w dużych skupiskach ludzkich.

Obraz kliniczny zakażenia jest zróżnicowany – od infekcji przebiegających z łagodnym początkiem i słabo wyrażonymi objawami ze strony górnych dróg oddechowych, które z upływem czasu przybierają na sile, ostatecznie manifestując się wysoką gorączką i uporczywym kaszlem, aż po ciężkie zapalenie płuc, charakteryzujące się ostrym przebiegiem z obecnością objawów pozapłucnych, takich jak zmiany skórne o charakterze rumieniowym (*erythema nodosum*, zespół Stevensa-Johnsona), zaburzenia ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, ostre zapalenie wątroby), nerwowego (aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie mózgu) albo sercowo-naczyniowego (choroba Kawasaki, powikłania zakrzepowo-zatorowe, zapalenie osierdza) [2, 10]. Najczęściej jednak objawy zakażenia są łagodne lub umiarkowanie nasilone, z tendencją do samoograniczenia się i ustępowania niezależnie od wdrożonego leczenia przyczynowego. Niekiedy objawy nieleczonego zakażenia mogą się utrzymywać nawet do kilku tygodni lub miesięcy [11, 12], a w skrajnych przypadkach ciężki przebieg choroby może prowadzić do wystąpienia niewydolności oddechowej lub ciężkich powikłań neurologicznych skutkujących zwiększonym ryzykiem zgonu [10].

W badaniu przedmiotowym zazwyczaj dominują cechy świadczące o stanie zapalnym zlokalizowanym w oskrzelach, takie jak fuczenia i/lub świsty. Zmiany radiologiczne w płucach nie są swoiste i stwierdza się je najczęściej w dolnych polach płucnych, mają charakter rozszianych zmian śródmiąższowych, których nasilenie niejednokrotnie odbiega od stanu klinicznego chorego [10, 13]. Badanie płuc wykonane przy użyciu tomografii komputerowej może uwidocznić zmiany radiologiczne tworzące obraz pączkującego drzewa (*tree-in-bud-appearance*), świadczące o aktywnym procesie zapalnym w oskrzelikach [10].

Mycoplasma pneumoniae jest patogenem zewnątrzkomórkowym, bakterią o bardzo małych rozmiarach (stanowiących ok. 5% rozmiarów typowej bakterii), niemającą ściany komórkowej. Jest organizmem niezwykle wrażliwym na wysychanie, którego hodowla jest powolna (wzrost trwa ok. 3 tygodni) i trudna, pomimo istnienia standardowych podłoży używanych do jego identyfikacji (np. podłoże agarowe SP4). Wzrost patogenu powodującego fermentację glukozy i powstawanie mikroskopijnych, sferycznych kolonii o średnicy ok. 100 μm stanowi przesłankę przemawiającą za obecnością *M. pneumoniae* [14]. Pozytywny wynik posiewu mikrobiologicznego płwociny jest w 100% specyficzny i uważany za złoty standard postępowania diagnostycznego [10]. Jednakże z uwagi na czas trwania hodowli, koszty

i ograniczoną dostępność, użyteczność tego badania jako jedynej rutynowej metody stosowanej w diagnostyce zakażeń *M. pneumoniae* jest ograniczona [10, 14].

Wynik posiewu bakteriologicznego płwociny lub innego materiału biologicznego pobranego od chorego z dużym prawdopodobieństwem może być fałszywie ujemny. Metodą najczęściej stosowaną w celu identyfikacji patogenu jest oznaczenie miana przeciwciał przeciwko *M. pneumoniae* w klasach IgM i IgG w surowicy, zwykle przy użyciu testów immunoenzymatycznych (ELISA). Poważną wadą badań serologicznych jest jednak ich słaba czułość i swoistość, dość duży odsetek wyników fałszywie dodatnich obserwowanych u nosicieli *M. pneumoniae* oraz brak możliwości identyfikacji ostrego zakażenia *M. pneumoniae* [10]. Jednoznaczne potwierdzenie aktywnego zakażenia wymaga stwierdzenia serokonwersji w przynajmniej 2 próbkach krwi pobranych w odstępie 2–4 tygodni (miano przeciwciał IgM $\geq 1/160$ lub 4-krotny wzrost miana IgG w ciągu 2–4 tygodni wskazują na duże prawdopodobieństwo aktywnego zakażenia) [15].

Ze względu na trudności diagnostyczne leczenie rozpoczyna się przeważnie na podstawie podejrzenia klinicznego zakażenia *M. pneumoniae*. W leczeniu przyczynowym skuteczne są makrolidy (obserwuje się jednak narastającą oporność *M. pneumoniae* na makrolidy, stanowiącą istotny problem stwierdzany w przypadku ok. 9% zakażeń o etiologii *M. pneumoniae* występujących we Francji, ok. 13–27% zakażeń w USA oraz nawet 98% zakażeń stwierdzanych u mieszkańców Pekinu [10, 16]) lub tzw. fluorochinolony płucne (lewofloksacyna, moksyflokscyna), lub doksycyklina [16]. Leczenie trwa zwykle 10 dni. W przypadku zastosowania azytromycyny u pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc wywołanym przez *M. pneumoniae* równie skuteczne jest leczenie 5-dniowe [17]. Zakażenie *Mycoplasma* nie poddaje się leczeniu β -laktamami (tab. 3).

ZAPALENIE PŁUC WYWOŁANE PRZEZ *LEGIONELLA PNEUMOPHILA*

Legionella pneumophila jest czynnikiem etiologicznym ok. 0,4% pozaszpitalnych zapaleń płuc wymagających leczenia w warunkach domowych, ok. 4% zapaleń płuc wymagających hospitalizacji oraz u nawet 18% chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii [1]. Zapalenie płuc wywołane przez ten patogen niezwykle rzadko jest wynikiem kontaktu z osobą chorą. Bakterie *L. pneumophila* do dróg oddechowych inhalowane są wraz ze skażonym aerozolem wodnym, a zapalenie płuc rozwija się zazwyczaj po ok. 10 dniach od ekspozycji. Rezerwuarem *Legionella* sp. i źródłem zakażenia są instalacje

cje wodociągowe budynków (np. wysokościowych), jacuzzi, fontanny, prysznice oraz wszelkie urządzenia generujące wodne aerozole, z tego też powodu część zachorowań wiąże się z wakacyjnymi podróżami. Innym istotnym źródłem zakażeń są wielorazowe zbiorniki z wodą stosowane do nawilżania tleno stosowanego w tlenoterapii [18]. Zakażenie może mieć charakter epidemiczny, szczególnie często występuje u chorych z niedoborami odporności komórkowej [1]. Do innych czynników ryzyka zalicza się wiek powyżej 50. roku życia, palenie wyrobów tytoniowych, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, cukrzycę, niewydolność nerek lub wątroby oraz zaawansowaną chorobę nowotworową.

Zapalenie płuc wywołane przez *L. pneumophila* zazwyczaj charakteryzuje się ciężkim przebiegiem, z współwystępowaniem takich objawów, jak uogólnione bóle mięśni, rzadziej bóle głowy, nudności lub biegunka. Należy je podejrzewać u osób, u których stwierdzono nieskuteczność zastosowanej uprzednio antybiotykoterapii z użyciem β -laktamów, pacjentów, u których w przebiegu zapalenia płuc doszło do ciężkiej niewydolności oddechowej, immunoniekompetentnych oraz osób z dodatnim wywiadem dotyczącym ekspozycji na wspomniane powyżej źródła zakażenia w ciągu poprzedzających 10 dni. Inne zaburzenia mogące wskazywać na zakażenie *Legionella* sp. to biegunka, zaburzenia neurologiczne (np. splątanie), gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$, a w badaniach laboratoryjnych hiponatremia, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych oraz hematuria [2, 19].

Zmiany radiologiczne płuc nie są swoiste, stosunkowo często wieloogniskowe i obustronne, utrzymujące się zazwyczaj dłużej niż objawy kliniczne. Może im towarzyszyć obecność płynu w jamie lub jamach opłucnowych [20].

W organizmie człowieka bakterie *Legionella* namnażają się w makrofagach płucnych. Jako pasożyty wewnątrzkomórkowe są niemożliwe do wyhodowania w klasycznych posiewach materiału biologicznego [2]. Zakażenie *L. pneumophila* można potwierdzić, oznaczając antygen *L. pneumophila* w moczu oraz wykonując jednocześnie specjalny posiew płwociny lub płynu opłucnowego w kierunku *Legionella* (podłoże BYCE-agar). Posiew wykrywa wszelkie gatunki i serogrupy *Legionella* mogące wywołać chorobę, wzrost trwa jednak ponad 5 dni, a procedura jest technicznie trudna. Oznaczenie antygeny jest szybkie i łatwe, jednak dotyczy tylko *L. pneumophila* serogrupy 1, która jest przyczyną prawdopodobnie ok. 80% zakażeń [2].

W leczeniu zakażeń wywołanych przez *L. pneumophila* skuteczne są makrolidy, fluorochinolony, doksycyklina oraz kotrimoksazol [2]. W ciężkich i opornych przypadkach należy rozważyć leczenie skojarzone azytromycyną z rifampicyną. Antybio-

tykoterapia powinna być kontynuowana zwykle przez 14–21 dni, natomiast w przypadku stosowania azytromycyny – 5–10 dni [2] (tab. 3).

ZAPALENIE PŁUC WYWOŁANE PRZEZ *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

Zapalenie płuc wywołane przez grzyb *Pneumocystis jirovecii* (dawniej *Pneumocystis carinii* – zaliczany błędnie do pierwotniaków) dotyczy przede wszystkim osób z upośledzoną odpornością komórkową i humoralną. Czynniki ryzyka wystąpienia zakażenia są nowotwory, zwłaszcza nowotwory szpiku kostnego, stan po przeszczepieniu szpiku, stosowanie leków immunosupresyjnych, w tym glikokortykosteroidów, leków przeciwnowotworowych (fludarabina, winkrystyna, cyklofosfamid), oraz ciężkie niedożywienie. Pneumocystozowe zapalenie płuc jest jedną z chorób wskaźnikowych AIDS. Źródłem zakażenia *P. jirovecii* są najczęściej osoby zdrowe będące nosicielami patogenu, który w drogach oddechowych ludzi występuje dość powszechnie [2].

Objawami zakażenia *P. jirovecii* są duszność, gorączka oraz suchy kaszel. Typowym obrazem w badaniu radiologicznym płuc są zmiany o charakterze obustronnych, odwnękowych, siatkowatych zacienień, często jednak obraz radiologiczny jest niecharakterystyczny. Badanie płuc przy użyciu tomografii komputerowej może wykazać odwnękowe zacienienia o charakterze „matowej szyby” lub zacienienia siatkowate oraz w 1/3 przypadków różnego kształtu i wielkości pneumatocele (komory wypełnione powietrzem podobne do pęcherzy rozedmowych) – w związku z powyższym u chorych na pneumocystozowe zapalenie płuc istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia odmy opłucnowej [2].

Z uwagi na brak możliwości wyhodowania *P. jirovecii* w posiewie płwociny [21] rozpoznanie choroby opiera się na mikroskopowym stwierdzeniu cyst w barwionym (np. barwienie Giemsa) rozmazie indukowanej płwociny (płwocina odrznięta samoistnie jest niediagnostyczna). Sekrecja płwociny jest indukowana poprzez kilkuminutową inhalację hipertonicznego roztworu chlorku sodu (10% NaCl). Do badania mikroskopowego można również wykorzystać popłuczyny oskrzelowe pobrane podczas bronchoskopii. Patogen jest wykrywalny w płwocinie jeszcze w ciągu kilku pierwszych dni po włączeniu leczenia, z tego też względu nie ma konieczności opóźniania włączenia leczenia empirycznego w celu pobrania próbki płwociny przed jego rozpoczęciem [2]. Oznaczenie obecności materiału genetycznego *P. jirovecii* w popłuczynach oskrzelowych metodą PCR charakteryzuje się wyższą czułością diagnostyczną, jednak wiąże się z większą liczbą wyników fałszywie dodatnich w wypadku osób skolonizowa-

nych patogenem, u których nie jest on przyczyną choroby [22].

Leczenie trwa 21 dni. Lekiem pierwszego rzutu jest kotrimoksazol (sulfametoksazol i trimetoprim) w dawce: trimetoprim 20 mg/kg m.c./dobę + sulfametoksazol 75 mg/kg m.c./dobę, w 3 dawkach podzielonych. W ciężkich zakażeniach lek jest stosowany dożylnie, w chorobach o lekkim i umiarkowanie ciężkim przebiegu – drogą doustną. Dawkowanie leku wymaga redukcji w zależności od stopnia wydolności nerek. Alternatywne leczenie przedstawiono w tabeli 4.

Warto wspomnieć, że w pierwszych dniach leczenia może dojść do pogorszenia klinicznych objawów zapalenia płuc ze względu na rozpad komórek grzyba [2]. W takim przypadku należy zastosować prednizon w dawce 80 mg dziennie (40 mg co 12 godzin) przez 5 dni, ze stopniową redukcją dawki dobowej w ciągu następujących kilkunastu dni (40 mg dziennie przez kolejnych 6 dni, a następnie 20 mg dziennie przez 10 dni) [23].

W profilaktyce wtórnej pneumocystozowego zapalenia płuc po zakończeniu leczenia u chorych w stanie immunosupresji oraz zakażonych wirusem HIV stosowany jest kotrimoksazol, alternatywnie można zastosować dapson, atowakwon lub pentamidynę wziewnie [24]. Lek i ich dawkowanie przedstawiono w tabeli 5.

ASPERGILOZA PŁUCNA

Aspergiloza płucna jest wynikiem zakażenia grzybem z rodzaju *Aspergillus*. Obecność grzyba może przybierać różne formy – od bezobjawowej kolonizacji poprzez zakażenia nieinwazyjne, w tym przewlekłe zapalenia oskrzeli lub płuc, skończywszy na inwazyjnej aspergilozie płucnej, dla której wystąpienia kluczowe znaczenie ma upośledzenie odporności. Źródłem zakażenia jest powietrze atmosferyczne, które zawiera liczne zarodniki grzybów z rodzaju *Aspergillus* sp. [2].

Choroba występuje rzadko i dotyczy głównie osób z niedoborami odporności. W warunkach pra-

widłowej odporności dostające się do dróg oddechowych zarodniki grzyba usuwane są z płuc wraz z wydzieliną oskrzelową lub aktywnie niszczone przez makrofagi płucne. W przypadku zaburzeń klirensu rzęskowego, obserwowanych m.in. u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, albo w razie obecności strukturalnych zmian w płucach, takich jak rozstrzenie oskrzeli, jamy czy guzy, grzyb zasiedla jamy i poszerzone oskrzela, w których zalega wydzielina oskrzelowa, a także wnika w uszkodzone lub martwe tkanki. Obecność grzybni powoduje miejscowe uszkodzenia dróg oddechowych, sprzyjając wystąpieniu aspergilozy inwazyjnej. W inwazyjnej aspergilozie grzyb wnika w głąb zdrowych tkanek, uszkadza błonę śluzową oskrzeli, mięsz płucny, naczynia krwionośne, przenika do krwiobiegu [25, 26].

Czynnikami ryzyka wystąpienia aspergilozy płucnej jest leczenie immunosupresyjne, w tym glikokortykosteroidoterapia lub chemioterapia, jak również nowotwory szpiku, stany po jego przeszczepieniu, neutropenia, guzy płuc, szczególnie z obecnością cech rozpadu, niedożywienie, przewlekła obturacyjna choroba płuc, rozstrzenie oskrzeli, jamy w obrębie mięszu płucnego [25, 26].

U chorych z współwystępowaniem aspergilozy płucnej i nowotworu płuca najczęściej stwierdzanymi objawami były gorączka, ból w klatce piersiowej, kaszel, duszność oraz krwioplucie, mogące niekiedy osiągać nasilenie zagrażające życiu. Niespecyficzność objawów utrudnia ustalenie odpowiedniego rozpoznania. Początkowo stosowane antybiotyki nie przynoszą zwykle poprawy [2].

U chorych z nowotworami płuc, u których nie stwierdza się dodatkowych czynników upośledzających funkcję układu immunologicznego, częściej występują formy przewlekłej aspergilozy nieinwazyjnej. Jedną z nich jest grzybniak kropidlakowy (aspergiloma) – guz utworzony przez grzybnię, zlokalizowany najczęściej w jamie istniejącej uprzednio w płucu. Aspergiloma jest często niemożliwy do odróżnienia klinicznie i radiologicznie od guza nowotworowego. Niekiedy w częściowo wypełnionej przez guza jamie pozostaje rąbek powietrza,

Tabela 4. Wykaz leków stosowanych w leczeniu zapalenia płuc o etiologii *Pneumocystis jiroveci* (na podstawie [2])

Antybiotyk	Dawkowanie	Uwagi
kotrimoksazol	trimetoprim 20 mg/kg m.c. dziennie sulfametoksazol 75 mg/kg m.c. dziennie	doustnie lub dożylnie w zależności od ciężkości przebiegu choroby
klindamycyna	300–900 mg 3 × dziennie doustnie	równocześnie stosowane są oba antybiotyki
prymachina	15–30 mg dziennie doustnie	
trimetoprim	15 mg/kg m.c. dziennie doustnie	równocześnie stosowane są oba antybiotyki
dapson	100 mg dziennie doustnie	
atowakwon	750 mg 2 × dziennie	przed posiłkiem
pentamidyna	3–4 mg/kg m.c. dziennie dożylnie	

Tabela 5. Wykaz leków stosowanych w profilaktyce wtórnej zapalenia płuc o etiologii *Pneumocystis jiroveci* (na podstawie [24])

Antybiotyk	Dawkowanie	Uwagi
kotrimoksazol	480–960 mg 1 × dziennie	
dapson	100 mg dziennie	
atowakwon	1500 mg 1 × dziennie	podczas posiłku
pentamidyna	300 mg w 6 ml 0,9% NaCl co 4 tygodnie	przez jednokierunkowy nebulizator Respirgard

który w tomografii komputerowej daje tzw. objaw powietrznego półksiężyca. W literaturze przedmiotu opisano również przypadki, kiedy grzyb otaczał i infiltrował masę guza nowotworowego, zwłaszcza jego strefę rozpadu, albo rozwijał się w błonie śluzowej uszkodzonego przez guz oskrzela [25].

W przebiegu inwazyjnej aspergilozy nacieki grzybicze mogą przybierać postać guzów umiejscowionych w prawidłowym miększu płucnym, trudnych do odróżnienia od guzów o charakterze nowotworowym. Badanie obrazowe wykonane metodą tomografii komputerowej w większości przypadków (60%) uwidacznia zmiany guzowate (lub zmianę guzowatą), otoczone strefą o charakterze tzw. matowej szyby, o zmniejszającej się obwodowo gęstości. Objaw ten występuje częściej we wczesnych fazach choroby. Niestety, jest on obserwowany również w niektórych przypadkach nowotworów. Poprawa stanu odporności chorego może się wiązać z pojawieniem się cech rozpadu w obrębie guza [26]. W przebiegu inwazyjnej aspergilozy może dojść również do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, co może skutkować wystąpieniem u chorego objawów neurologicznych.

Grzybiczą etiologię choroby można potwierdzić poprzez badanie mikroskopowe barwionego (np. metodą Giemsy) rozmazu płwociny. Rozpoznanie przesądza stwierdzenie obecności strzępek grzybni *Aspergillus* sp. Niestety, czułość badania jest nieduża, w przypadku niewielkiej ilości grzybni w drogach oddechowych strzępki mogą zostać niewykryte. Inną metodą jest badanie mikroskopowe barwionego rozmazu (np. metodą Giemsy) bronchoaspiratu lub osadu popłuczyn oskrzelowych, ewentualnie histopatologiczna ocena wycinka tkankowego po specjalnym barwieniu w kierunku strzępek grzybni – ich obecność decyduje o rozpoznaniu. Warto wspomnieć, że stwierdzenie strzępek grzybni w bronchoaspiracie lub w popłuczynach oskrzelowych jest bardziej prawdopodobne niż w płwocinie. Czułość badań nie przekracza jednak 50%. Wartość diagnostyczna próbek pobranych z oskrzeli znajdujących się w pobliżu zmian radiologicznych jest większa niż pobranych w sposób niecelowany [27]. Powyższe metody wymagają jednak wykonania badań inwazyjnych – bronchoskopii z pobraniem odpowied-

niego materiału albo przezskórnej biopsji igłowej podejrzanej zmiany pod kontrolą tomografii komputerowej, co nie zawsze jest możliwe. Obecność strzępek grzybni stwierdzona histopatologicznie w obrębie zdrowych tkanek jednoznacznie potwierdza aspergilozę inwazyjną. W diagnostyce wykorzystuje się również posiew pod kątem grzybów wydzieliny oskrzelowej, tj. płwociny, bronchoaspiratu, ale także popłuczyn oskrzelowych i ewentualnie wycinka tkankowego. Posiew jest jednak czasochłonny, jego czułość nie przekracza 50%, ponadto istnieje prawdopodobieństwo kontaminacji zarodnikami z powietrza oraz konkurencyjnego wzrostu drożdży i bakterii [2, 27]. Obecność krwi w próbce hamuje wzrost grzyba. Dla poprawy jakości wyniku posiew powinien być wykonany niezwłocznie po pobraniu możliwie jak największej objętości próbki wydzieliny oskrzelowej. W przypadku popłuczyn oskrzelowych materiałem badanym mikrobiologicznie powinien być odwirowany osad [27]. Inną metodą stosowaną w diagnostyce aspergilozy jest badanie obecności galaktomannanu (antygen swoisty dla *Aspergillus*) lub β -D-glukanu (antygen nieswoisty, właściwy dla większości rodzajów grzybów) w wymienionych wyżej próbkach materiału biologicznego. Czułość oznaczeń jest wysoka w wypadku pobrania wydzieliny oskrzelowej i zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia grzyba. Dodatni wynik oznaczenia w surowicy potwierdza natomiast aspergilozę inwazyjną (grzybicę w przypadku β -D-glukanu) [27]. Oznaczenia antygenów grzybiczych w surowicy są z reguły mniej czułe niż w wydzielinie oskrzelowej. Czułość oznaczenia w surowicy wzrasta w razie powtórzenia badania (wskazane 2-krotne oznaczenie) i jest wyższa u chorych z neutropenią, nieprzyjmujących leków przeciwgrzybiczych [27]. Fałszywie dodatnie oznaczenia galaktomannanu opisywano u pacjentów leczonych preparatami dożylnymi zawierającymi glukonian, otrzymujących preparaty krwiopochodne i leczonych antybiotykami (np. piperacyliną), co wynikało z zanieczyszczenia leków antygenem w procesie produkcji [27]. Zjawisko to nie musi być jednak nadal regułą w związku z wysiłkami producentów w celu minimalizacji zanieczyszczenia.

Tabela 6. Wykaz leków przeciwgrzybiczych stosowanych w leczeniu zapaleń płuc wywołanych przez *Aspergillus* sp. (na podstawie [23])

Lek	Dawkowanie	Uwagi
worykonazol	w pierwszej dobie: 6 mg/kg m.c. 2 × dziennie, następnie 4 mg/kg m.c. 2 × dziennie dożylnie od 7. dnia leczenia, po uzyskaniu poprawy: 200 mg 2 × dziennie doustnie	należy stosować, aż do ustąpienia zmian w zdjęciu radiologicznym płuc (zwykle leczenie trwa kilka tygodni)
amfoterycyna B	postać lipidowa leku drogą dożylną: – preparat liposomalny 3–5 mg/kg m.c./dobę – kompleks lipidowy 5 mg/kg m.c./dobę – roztwór koloidowy 3–4 mg/kg m.c./dobę postać deoksyholowa: – 0,7–1 mg/kg m.c./dobę	stosowanie leku w postaci deoksyholowej wiąże się z większym ryzykiem nefrotoksyczności
itakonazol	200 mg 2–3 × dziennie doustnie	w lekkich postaciach choroby lub po uzyskaniu poprawy po zastosowanym leczeniu drogą dożylną
kaspofungina	70 mg/dobę drogą dożylną (u chorych o m.c. ≤ 80 kg od 2. doby leczenia można zastosować dawkę 50 mg/dobę)	w przypadku oporności lub nietolerancji amfoterycyny B lub leków z grupy azoli lek z wyboru u chorych z gorączką neutropeniczną
mykafungina	100–150 mg/dobę dożylnie	w przypadku oporności lub nietolerancji amfoterycyny B lub leków z grupy azoli
pozakonazol	200 mg 4 × dziennie doustnie, po ustabilizowaniu się stanu klinicznego: 400 mg 2 × dziennie	w przypadku oporności na amfoterycynę B

Leczenie aspergilozy standardowo trwa 12 tygodni. Jego skuteczność powinna być potwierdzona wykonaniem kontrolnych badań laboratoryjnych. Zmniejszenie stężenia galaktomannanu w surowicy po 2 tygodniach leczenia wiąże się z dobrym rokowaniem [27]. W terapii wykazano skuteczność leków przeciwgrzybiczych, takich jak worykonazol (największa skuteczność), itakonazol, pozakonazol, kaspofungina oraz amfoterycyna B [2]. U dzieci leczonych worykonazolem, ze względu na jego szybką eliminację w tej grupie wiekowej, zaleca się monitorowanie stężenia leku w osoczu co 2–5 dni od rozpoczęcia leczenia oraz ewentualne modyfikowanie dawki do czasu ustabilizowania stężenia w przedziale 1–5,5 mg/l. W szczególnych przypadkach (ciężkie wieloogniskowe zakażenia lub zmniejszona wrażliwość patogenu na lek: MIC = 2 mg/l) terapeutyczny zakres stężenia w osoczu to 2–6 mg/l. U dorosłych stężenia terapeutyczne leku są takie same jak u dzieci [27]. Dawkowanie leków przedstawiono w tabeli 6 [23].

W przypadku grzybniaka kropidlakowego wyleczenie metodą farmakologiczną możliwe jest w ok. 60% przypadków. U pozostałych chorych konieczna jest resekcja chirurgiczna zmiany (lobektomia) z dalszym pooperacyjnym leczeniem przeciwgrzybiczym, stosowanym przez co najmniej 4 tygodnie [28]. W przypadkach nieoperacyjnych wykazano skuteczność powtarzanego podawania amfoterycyny B z gliceryną do guza, poprzez igłę wprowadzoną pod kontrolą tomografii komputerowej w znieczuleniu hamującym odruch kaszlu [29].

PODSUMOWANIE

Pacjenci objęci opieką paliatywną są bardziej narażeni na wystąpienie zapalenia płuc niż osoby z populacji ogólnej, a występujące u nich upośledzenie odporności oraz zmiany organiczne w płucach predysponują do zakażeń florą atypową. Chociaż atypowe i grzybicze zapalenia płuc występują rzadziej niż zapalenia typowe, ich potencjalnie ciężki przebieg, możliwe powikłania i trudności w rozpoznaniu mogą stanowić istotny problem kliniczny. Z tego względu szczególnie przydatne w praktyce lekarza medycyny paliatywnej jest posiadanie wiedzy dotyczącej nie tylko możliwych źródeł zakażenia, przebiegu klinicznego i rozpoznania powyższych chorób, ale przede wszystkim możliwości terapeutycznych i odmienności stosowanej antybiotykoterapii w innych zakażeniach typowych.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A (red.). Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. <http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/Rekomendacje2016.pdf>

2. Nowak PJ, Zasowska-Nowak A. Zapalenie płuc. W: *Medycyna paliatywna*. Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T (red.). Termina Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2019; 183-198.
3. Nowak PJ, Zasowska-Nowak A. Pneumonia in palliative care patients, part 1 – principles of diagnosis and treatment, hospital-acquired pneumonia, and community-acquired pneumonia. *Palliat Med* 2018; 10: 159-175.
4. Choroszy-Król I, Frej-Mądrzak M, Hober M i wsp. Infections caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23: 123-126.
5. Mussa FF, Chai H, Wang X i wsp. *Chlamydia pneumoniae* and vascular disease: An update. *J Vasc Surg* 2006; 43: 1301-1307.
6. Nambu A, Saito A, Araki T i wsp. *Chlamydia pneumoniae*: comparison with findings of *Mycoplasma pneumoniae* and *Streptococcus pneumoniae* at thin-section CT. *Radiology* 2006; 238: 330-338.
7. Peeling RW. Laboratory diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infections. *Can J Infect Dis* 1995; 6: 198-203.
8. Kohlhoff SA, Hammerschlag MR. Treatment of *Chlamydia pneumoniae* infections: 2014 update. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 205-212.
9. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 12-24.
10. Sharma L, Losier A, Tolbert T i wsp. Atypical pneumonia: updates on *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Chest Med* 2017; 38: 45-58.
11. Waites KB, Atkinson TP. The role of mycoplasma in upper respiratory infections. *Curr Infect Dis Rep* 2009; 11: 198-206.
12. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 697-728.
13. Gückel C, Benz-Bohm G, Widemann B. Mycoplasmal pneumonias in childhood. Roentgen features, differential diagnosis and review of literature. *Pediatr Radiol* 1989; 19: 499-503.
14. Waites KB, Atkinson TP. The role of mycoplasma in upper respiratory infections. *Curr Infect Dis Rep* 2009; 11: 198-206.
15. El Sayed Zaki M, Raafat D, El Metaal AA. Relevance of serology for *Mycoplasma pneumoniae* diagnosis compared with PCR and culture in acute exacerbation of bronchial asthma. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 74-80.
16. Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K i wsp. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 348-350.
17. Lamoth F, Greub G. Fastidious intracellular bacteria as causal agents of community-acquired pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 775-970.
18. La Fauci V, Costa GB, Facciola A i wsp. Humidifiers for oxygen therapy: what risk for reusable and disposable devices? *J Prev Med Hyg* 2017; 58: E161-E165.
19. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A i wsp. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S27-72.
20. Muder RR, Yu VL, Parry MF. The radiologic manifestations of *Legionella pneumoniae*. *Semin Respir Infect* 1988; 2: 242-254.
21. LaRocque RC, Katz JT, Perruzzi PI i wsp. The utility of sputum induction for diagnosis of *Pneumocystis pneumoniae* in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1380-1383.
22. Robert-Gagneux F, Belaz S, Revest M i wsp. Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: a 4-year prospective study. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 3370-3376.
23. Kuś J. Zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje. W: *Interna Szczeklika*. Gajewski P (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2017; 721-743.
24. Gilroy SA, Bennett NJ. *Pneumocystis pneumoniae*. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 775-782.
25. Wu T, Li P, Wang M i wsp. Pulmonary solid tumor with co-existing pulmonary aspergillosis: case reports and literature review. *Clin Respir J* 2017; 11: 3-12.
26. Desoubeaux G, Bailly É, Chandenier J. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: updates and recommendations. *Med Mal Infect* 2014; 44: 89-101.
27. Ullmann AJ, Aguado JM, Arian-Akdagli S i wsp. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24 (Suppl 1): e1-e38.
28. <https://www.aspergillus.org.uk>
29. Giron JM, Poey CG, Fajadet P i wsp. Inoperable pulmonary aspergilloma: percutaneous CT-guided injection with glycerin and amphotericin B paste in 15 cases. *Radiology* 1993; 188: 825-827.