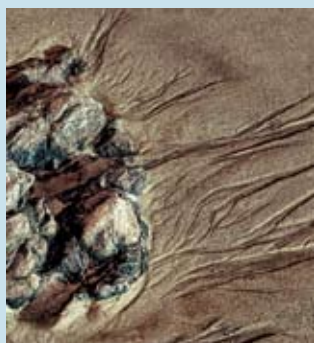


# Πνευμονία σε ανοσοκατασταλμένο ασθενή

H. KOTHE, K. DALHOFF  
Dept of Medicine III, University of Lubeck, Lubeck, Germany.  
Eur Respir Mon, 2006; 36: 200–213

Απόδοση στα Ελληνικά: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΝΤΟΠΥΡΓΙΑΣ  
Πνευμονολόγος, Επιμελητής Νοσοκ. "Metropolitan"



*Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού είναι πολύ συχνές σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Η πανδημία της HIV λοίμωξης, η αύξηση των μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων και μυελού των οστών, καθώς και η επιθετικότερη αντιμετώπιση των κακόθων και των αυτοάνοσων νοσημάτων έχει πολλαπλασιάσει τα περιστατικά πνευμονικών διηθημάτων σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, με τα οποία έρχονται καθημερινά αντιμέτωποι οι πνευμονολόγοι και οι εντατικολόγοι παγκοσμίως.*

**Η πνευμονία σε ανοσοκατασταλμένο ασθενή είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή και συχνά εμφανίζεται με άτυπη κλινική εικόνα. Αιτιολογικά εμπλέκεται ένας μεγάλος αριθμός πιθανών παθογόνων μικροοργανισμών.**

Ο χειρισμός των ανοσοκατασταλμένων ασθενών είναι σύνθετος, λόγω των πολλών και διαφορετικών διαγνωστικών τεχνικών που χρησιμοποιούνται για την απομόνωση των παθογόνων μικροοργανισμών και του μεγάλου αριθμού αντιμικροβιακών φαρμάκων που χορηγούνται για την αντιμετώπισή τους.

Επίσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών και φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από την αγωγή, λόγω της γενικά επιβαρημένης κατάστασης των ασθενών από τη βασική τους νόσο και τη θεραπεία της.

Η υψηλή θνητότητα, που συνοδεύει την πνευμονία σε ανοσοκατασταλμένο ασθενή, καθιστά αναγκαίους τους γρήγορους, και συχνά επεμβατικούς, διαγνωστικούς χειρισμούς, με σκοπό να χορηγηθεί έγκαιρα η κατάλληλη αγωγή και να βελτιωθεί η έκβαση αυτών των ασθενών.

## Διαγνωστική προσέλαση: γενικές διαπιστώσεις

Υπάρχουν αρκετές, επεμβατικές και μη, μέθοδοι, που σκοπό έχουν την απομόνωση του αιτίου της πνευμονίας των ανοσοκατασταλμένων ασθενών. Αν σκεφτούμε το μεγάλο αριθμό πιθανών παθογόνων, καταλαβαίνουμε πως πρέπει να γίνεται μια ορθολογική και εξατομικευμένη χρήση των διαγνωστικών μεθόδων, ανάλογα με την πιθανότητα που υπάρχει ο ασθενής να νοσεί από κάποιο από αυτά. Η επιλογή και η αλληλεπίδραση των διαγνωστικών χειρισμών καθορίζεται από τη βασική νόσο του ασθενή, τη λήψη ή μη προφυλακτικής αγωγής και (για τις επεμβατικές κυρίως μεθόδους) από τη σχέση κινδύνου και αναμενόμενου οφέλους.

**Η ένταση και ο χρόνος χορήγησης της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, καθώς και το στάδιο της υποκείμενης νόσου, αποτελούν σημαντικές παραμέτρους, που πρέπει να λάβουμε υπόψη, για να εκτιμήσουμε την πιθανότητα κάποια ειδικά παθογόνα να αποτελούν την αιτία της πνευμονίας. Η ακτινογραφία θώρακα αποτελεί αναμφίβολα τη σημαντικότερη αρχική εξέταση για την επιβεβαίωση της παρουσίας πνευμονίας στον ανοσοκατασταλμένο ασθενή.**

## Υποκείμενη νόσος και ρόλος της προφυλακτικής αγωγής

Οι ανοσοανεπάρκειες μπορούν να ταξινομηθούν με βάση το συστατικό του αμυντικού συστήματος, που κυρίως έχει λειτουργικά διαταραχθεί (σχήμα 1). Στην κλινική πράξη, βέβαια, η κατάσταση είναι περισσότερο πολύπλοκη, καθώς συχνά προσβάλλονται παράλληλα διαφορετικά συστατικά του αμυντικού συστήματος. Για παράδειγμα, οι ουδετεροπενικοί ασθενείς με καρκίνο, που έχουν λάβει υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και κυτταροτοξικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο μόνο για βακτηριδιακές και

μυκητιασικές λοιμώξεις (λόγω της ουδετεροπενίας τους), αλλά και για πνευμονία από *Pneumocystis jiroveci* (PCP) (λόγω δυσλειτουργίας των Τ λεμφοκυττάρων από την κυτταροτοξική αγωγή). Επίσης, η ένταση και ο χρόνος χορήγησης της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, καθώς και το στάδιο της υποκείμενης νόσου, αποτελούν σημαντικές παραμέτρους, που πρέπει να λάβουμε υπόψη, για να εκτιμήσουμε την πιθανότητα κάποια ειδικά παθογόνα να αποτελούν την αιτία της πνευμονίας. Στον HIV θετικό ασθενή ο αριθμός των κυκλοφορούντων CD4 λεμφοκυττάρων καθορίζει και τον κίνδυνο εμφάνισης των ευκαιριακών λοιμώξεων (σχήμα 2). Η αύξηση των CD4 λεμφοκυττάρων με τη χορήγηση κατάλληλης αντιρετροϊκής αγωγής (highly active antiretroviral therapy, HAART) οδηγεί σε μείωση του κινδύνου συγκεκριμένων ευκαιριακών λοιμώξεων, όταν επιτυγχάνονται κάποιες οριακές για κάθε παθογόνο τιμές. Δεν πρέπει να ξεχνάμε, ότι κατά την έναρξη της HAART η κλινική εικόνα του ασθενή μπορεί να επιδεινωθεί. Η κατάσταση είναι γνωστή ως σύνδρομο ανασύνταξης του ανοσοποιητικού (immune reconstitution syndrome), και αυτό δεν πρέπει να θεωρηθεί λανθασμένα ως αποτυχία της αγωγής.

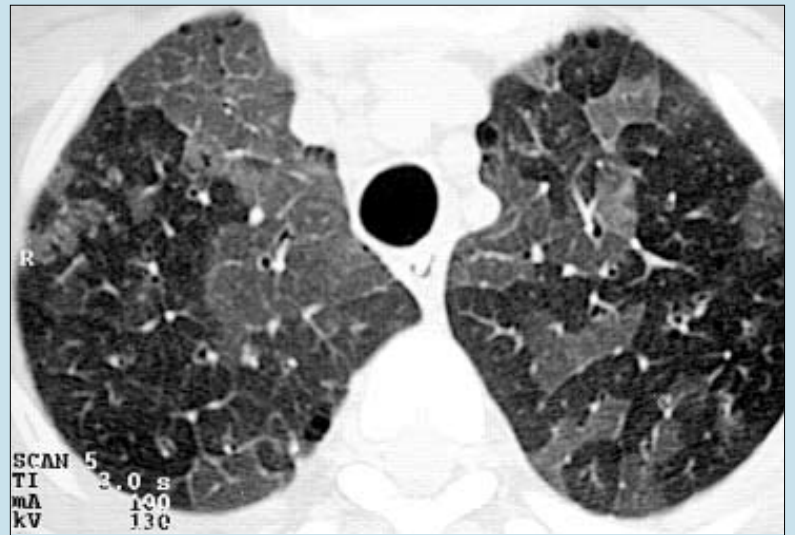
Στους ασθενείς, που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση, ο ⇨



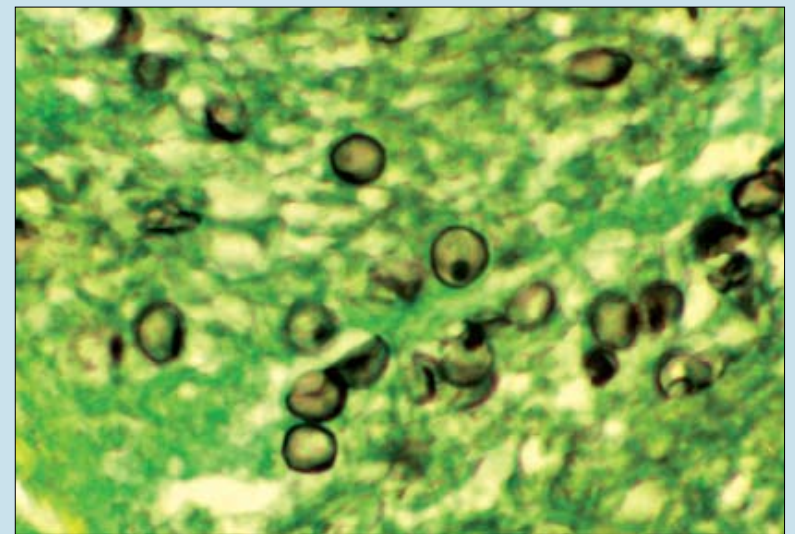
**Εικόνα 1.** Ακτινογραφία θώρακα ασθενή με πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*.

χρόνος που έχει μεσολαβήσει από την παρέμβαση αποτελεί και τη σημαντικότερη παράμετρο εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων (σχήμα 3). Η προφυλακτική και η πρώιμη (pre-emptive) αγωγή, που σκοπό έχουν τη μείωση του κινδύνου αυτού, έχει επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό τη συχνότητα και το χρόνο εμφάνισής τους. Αυτό γίνεται καλύτερα σαφές από την περίπτωση του κυτταρομεγαλοϊού (cytomegalovirus, CMV), του παθογόνου που κυρίως απειλεί τους μεταμοσχευθέντες ασθενείς. Η κλασική περίοδος εμφάνισης της λοίμωξης από CMV είναι η δεύτερη περίοδος (3 – 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση), ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όσους δηλαδή παρουσιάζουν διαφορετική κατάσταση ανοσοποίησης από CMV (οροθετικός δότης / οροαρνητικός δέκτης) και ιδιαίτερα αν δεν έχουν λάβει προφυλακτική αγωγή. Σήμερα οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή με γκανσικλοβίρη, κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών μετά τη μεταμόσχευση, με αποτέλεσμα η λοίμωξη από CMV να παρουσιάζεται αργότερα (μετά από τους πρώτους 6 μήνες). Επιπρόσθετα, σημαντικό ρόλο στην επίπτωση της λοίμωξης από CMV παίζουν και τα πιθανά επεισόδια απόρριψης, κατά τη διάρκεια των οποίων απαιτείται χορήγηση εντατικής ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Αν και ο CMV εξακολουθεί να αποτελεί τον κυριότερο ιό, που απειλεί ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, πρόσφατες μελέτες, που βασίζονται σε μοριακές διαγνωστικές μεθόδους, αναδεικνύουν ότι σημαντικό ρόλο παίζουν και οι αναπνευστικοί ιοί στη νοσηρότητα και θνητότητα αυτών των ασθενών.

Στους ασθενείς που πάσχουν από αιματολογικές κακοήθειες, η διάρκεια της ουδετεροπενίας είναι η βασική παράμετρος υπολογισμού του κινδύνου εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων, με έμφαση κυρίως στις λοιμώξεις από ασπέργιλλο (σχήμα 4). Η επίπτωση των διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων έχει αυξηθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες, όπως φαίνεται από τις περισσότερες μελέτες. Σημαντικοί κλινικοί και μικροβιολογικοί παράγοντες έχουν αναγνωριστεί από την European Organization for Research and Treatment of Cancer / Mycoses Study Group σε μία προσπάθεια καλύτερης εκτίμησης του κινδύνου. Ο κίνδυνος επηρεάζεται από τη χορήγηση προφυλακτι-



**Εικόνα 2.** Αξονική τομογραφία θώρακα HIV-θετικού ασθενή με πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*.



**Εικόνα 3.** *Pneumocystis jirovecii* (χρώση αργύρου).

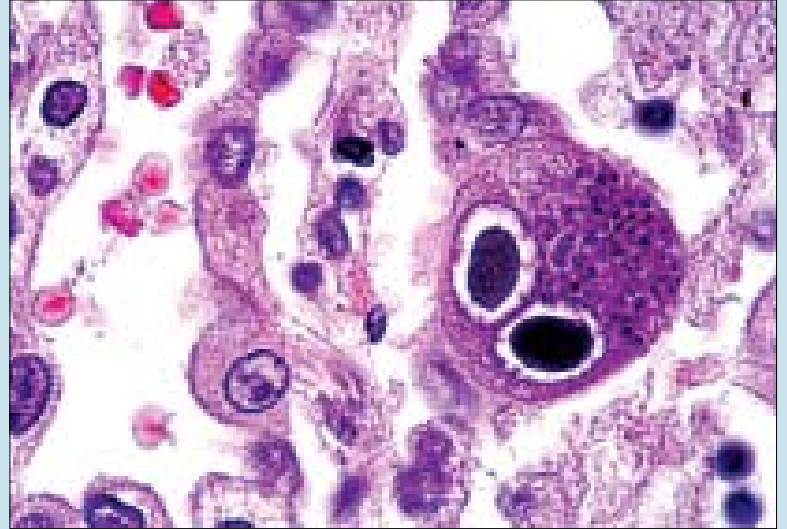
κής αντιμυκητιασικής αγωγής, καθώς και από την έκθεση του ασθενή σε περιβάλλον με αυξημένη συγκέντρωση μυκήτων. Νέοι μύκητες (π.χ. *Fusarium*) αποκτούν σταδιακά μεγαλύτερη κλινική σημασία και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διαφοροδιάγνωση των πνευμονικών διηθημάτων.

### Ακτινολογική εικόνα

Η ακτινογραφία θώρακα αποτελεί αναμφίβολα τη σημαντικότερη αρχική εξέταση για την επιβεβαίωση της παρουσίας πνευμονίας στον ανοσοκατασταλμένο ασθενή. Παρόλα αυτά, ως εξέταση, ενέχει και αρκετά μειονεκτήματα. Πρώτον, η ειδικότητα της ακτινογραφίας θώρακα είναι χαμηλή λόγω της μη τυπικής ακτινολογικής εμφάνισης των λοιμώξεων του αναπνευστικού στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Εντοπισμένες πυκνώσεις παρουσιάζονται συχνότερα επί βακτηριδιακών και μυκητιασικών πνευμονιών, ενώ περισσότερο διάχυτα διηθήματα εμφανίζονται στις περιπτώσεις λοιμώξεων από CMV και PCR, καθώς και στις φαρμακευτικές πνευμονίτιδες. Δεν πρέπει ο κλινικός γιατρός να υποθέτει την αιτιολογική διάγνωση των πνευμονιών βασιζόμενος στα ακτινολογικά ευρήματα, λόγω της χαμηλής ειδικότητάς τους, αλλά να επιχειρεί την απομόνωση του παθογόνου αιτίου. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης, που εξέτασε την ακρίβεια της αιτιολογικής διάγνωσης πνευμο-



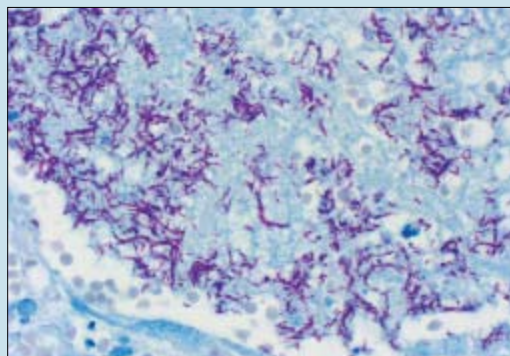
**Εικόνα 4.** Αξονική τομογραφία θώρακα ανοσοκατασταλημένου ασθενή με πνευμονία από CMV.



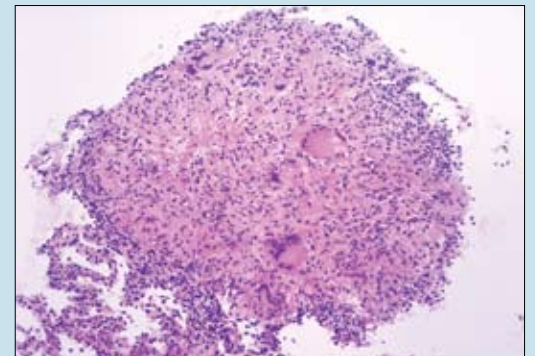
**Εικόνα 5.** Ιστολογικό παρασκεύασμα με κύτταρο που παρουσιάζει ενδοπυρηνικά έγκληιστα, χαρακτηριστικό λοίμωξης από CMV (μάτια κουκουβάγιας)



**Εικόνα 6.** Αξονική τομογραφία θώρακα ανοσοκατασταλημένου ασθενή με κεχροειδή φυματίωση



**Εικόνα 7.** Οξείαντοχα μυκοβακτηρίδια της φυματίωσης (χρώση Ziehl-Nilsen)



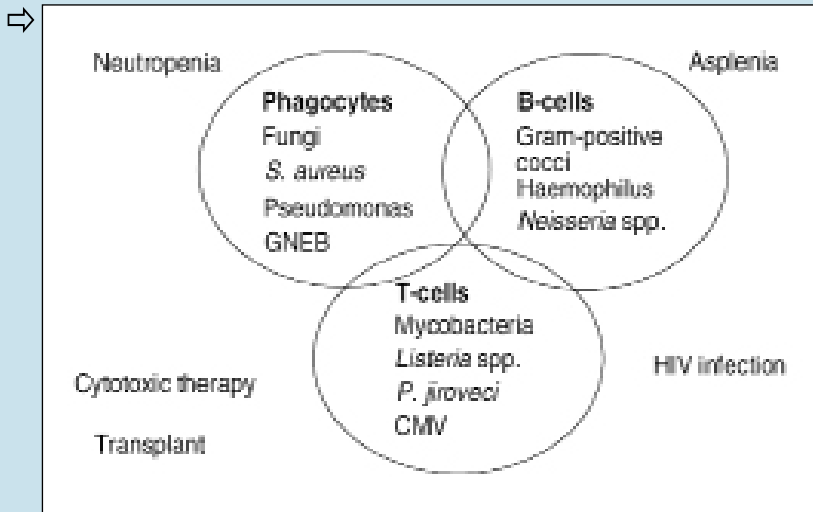
**Εικόνα 8.** Τυπικό φυματιώδες κοκκίωμα με περιόχες χαρακτηριστικής τυροειδούς νέκρωσης

νίας σε ανοσοκατασταλημένους ασθενείς από έμπειρους ακτινολόγους, βάσει των ακτινολογικών προτύπων, ήταν απογοητευτικά και κυμαίνονταν από 25% (λοίμωξη από CMV), έως 38% (λοίμωξη από ασπεργίλλο). Μοναδική εξαίρεση αποτέλεσε η PCP σε ασθενείς με AIDS, καθώς η διάγνωση ήταν ορθή στις περισσότερες περιπτώσεις. Δεύτερον, και περισσότερο σημαντικό, είναι το γεγονός ότι η ευαισθησία της ακτινογραφίας θώρακα είναι χαμηλή, κυρίως στα αρχικά στάδια της νόσου. Έτσι, 8 – 20% των πνευμονιών από πνευμονοκύστη σε ασθενείς με AIDS δεν ανευρίσκονται στην απλή ακτινογραφία θώρακα, παρά το γεγονός ότι ο ασθενής είναι συμπτωματικός και το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (bronchoalveolar lavage, BAL) διαγνωστικό. Καθυστερημένη εμφάνιση ευρημάτων στην ακτινογραφία θώρακα περιγράφεται και σε περιπτώσεις διηθητικής πνευμονικής ασπεργίλλωσης σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Η έγκαιρη διάγνωση και έναρξη αγωγής έχει πρωταρχική σημασία στην πρόγνωση της νόσου. Τα πλεονεκτήματα της εξέτασης με αξονική τομογραφία θώρακα σε αυτές τις περιπτώσεις έχουν φανεί σε διάφορες μελέτες. Μία μεγάλη κλινική μελέτη που συνέκρινε την αξονική τομογραφία θώρακα με την απλή ακτινογραφία, έδειξε ότι, στο 60% των περιπτώσεων ασθενών με μυκητιασική λοίμωξη και αρνητική ακτινογραφία θώρακα, η αξονική τομογραφία παρουσίαζε ενδεικτικά πνευμονικά διηθήματα. Ο χρόνος φαρμακευτικής αγωγής, που κατά μέσο όρο κερδιζόταν, ήταν 4 ημέρες όταν η έναρξη της βασιζόταν στα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας.

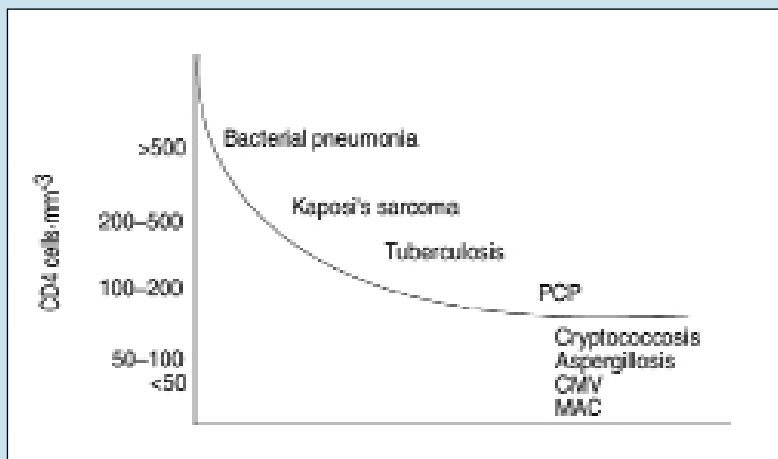
## Μέθοδοι ανίχνευσης παθογόνων μικροοργανισμών

### Έχει αξία η ανίχνευση παθογόνων στα πτύελα ανοσοκατασταλημένων ασθενών με πνευμονία;

Σε μία μεγάλη μελέτη σε ανοσοκατασταλημένους HIV-αρνητικούς ασθενείς οι Rano et al. έδειξαν ότι η ευαισθησία της εξέτασης υλικού από το κατώτερο αναπνευστικό μέσω βρογχοσκόπησης ή χωρίς βρογχοσκόπηση (η τελευταία μέθοδος κυρίως σε διασωληνωμένους ασθενείς), ήταν καλύτερη από αυτή μη επεμβατικών μεθόδων (50 – 62%) (σχήμα 5). Παρόλα αυτά, η εξέταση των πτυέλων είναι σημαντική αν απομονωθούν μικρόβια, που συνήθως δεν αποικίζουν το στοματοφάρυγγα, όπως το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και η Legionella. Ειδικότερα, τα προκλήττα πτύελα χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά για τη διάγνωση της PCP, κυρίως σε κέντρα θεραπείας ασθενών με AIDS, πριν από τη διενέργεια βρογχοσκόπησης. Μια πρόσφατη μεταανάλυση από τους Cruciani et al. καταλήγει στο συμπέρασμα ότι στις αναπτυγμένες χώρες μπορούν να αποφευχθούν κάποιες επεμβατικές πράξεις, αν για την ανίχνευση της PCP προηγείται η εξέταση των προκλήτων πτυέλων. Βέβαια, η χορήγηση προφυλακτικής αγωγής μειώνει την ευαισθησία των προκλήτων πτυέλων και έτσι, περιορίζει τη διαγνωστική τους αξία. Επιπρόσθετα, η βρογχοσκόπηση έχει το πλεονέκτημα ότι βοηθάει στη διάγνωση καταστάσεων και μικροβίων, που εμπλέκονται στη διαφοροδιάγνωση της πνευμο- ➡



**Σχήμα 1.** Τύποι ανοσοανεπαρκειών και προδιάθεση για ευκαιριακές λοιμώξεις.

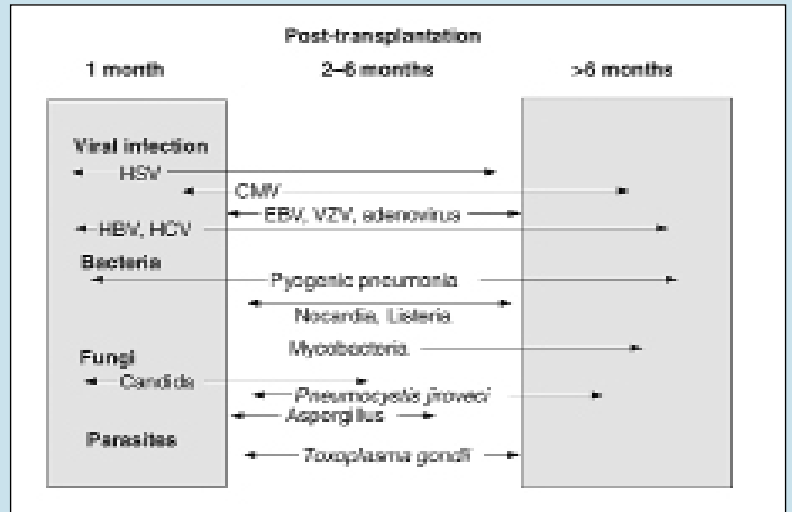


**Σχήμα 2.** Αριθμός CD4 λεμφοκυττάρων και σχετικός κίνδυνος ευκαιριακών λοιμώξεων του αναπνευστικού.

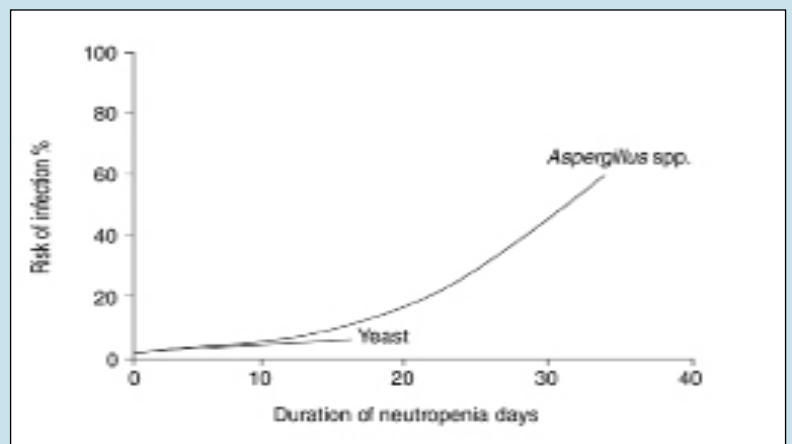
νίας των ανοσοκατασταλμένων και δε διαγιγνώσκονται με την εξέταση των πτυέλων (π.χ. λοίμωξη από CMV, πνευμονίτιδα από φάρμακα, κρυπτογενής οργανοποιός πνευμονία), καθώς και στην ανίχνευση πολυμικροβιακών λοιμώξεων, που είναι συχνές σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

**Βρογχοσκόπηση: BAL, διαβρογχική βιοψία ή και τα δύο;**

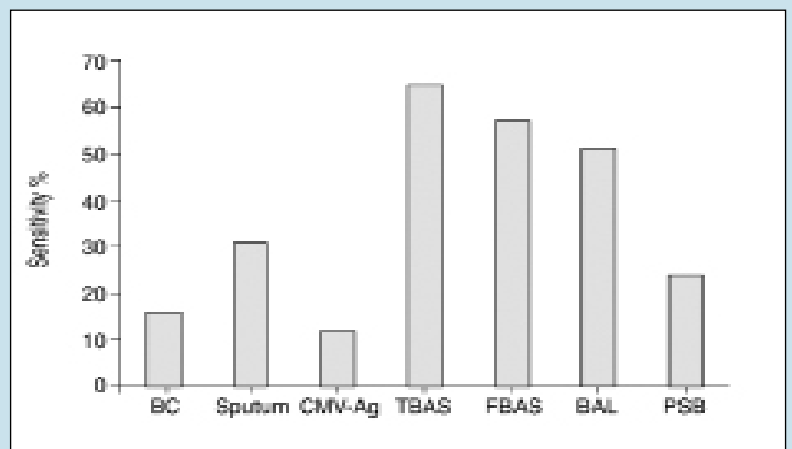
Σε ασθενείς, που πάσχουν από κακοήθη ή ρευματολογικά νοσήματα και λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή, η βρογχοσκόπηση θέτει διάγνωση σε ποσοστό 56.2%. Σε ασθενείς HIV-θετικούς και σε μεταμοσχευθέντες το BAL έχει παρόμοια διαγνωστική ισχύ. Σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, που συχνά έχουν ήδη λάβει ισχυρή αντιμικροβιακή αγωγή, η ανίχνευση παθογόνων γίνεται σε χαμηλότερο ποσοστό. Η απόφαση για τη διενέργεια BAL ή και διαβρογχικής βιοψίας (transbronchial biopsy, TBB) συνήθως λαμβάνεται, αφού συνεκτιμηθούν η κατανομή των ακτινολογικών ευρημάτων, η πιθανή λήψη προφυλακτικής αγωγής και το είδος των μικροοργανισμών, που αναμένεται να απομονωθούν σε κάθε περίπτωση. Το BAL από μόνο του έχει πολύ υψηλή διαγνωστική αξία για την Pneumocystis jirovecii σε ασθενείς με AIDS, που δεν έχουν λάβει προφυλακτική αγωγή (περίπου 90%). Τα ποσοστά πέφτουν στην περίπτωση που οι ασθενείς λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή, καθώς και σε HIV-αρνητικούς ασθενείς, στους οποίους συνήθως υπάρχει πολύ μικρότερος αριθμός μικροβίων στις κυψελίδες. Στις παραπάνω περιπτώσεις η προτιμότερη προσέγγιση είναι η



**Σχήμα 3.** Χρόνος εμφάνισης λοιμώξεων μετά από μεταμόσχευση.

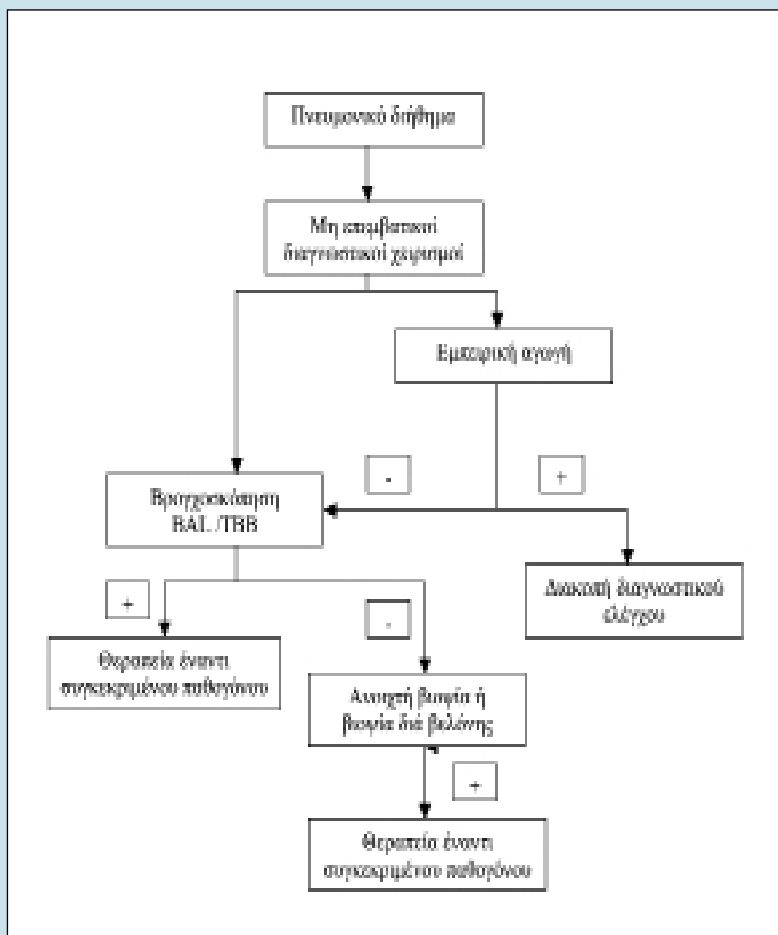


**Σχήμα 4.** Κίνδυνος εμφάνισης διηθητικής λοίμωξης από μύκητες κατά τη διάρκεια ουδετεροπενίας.

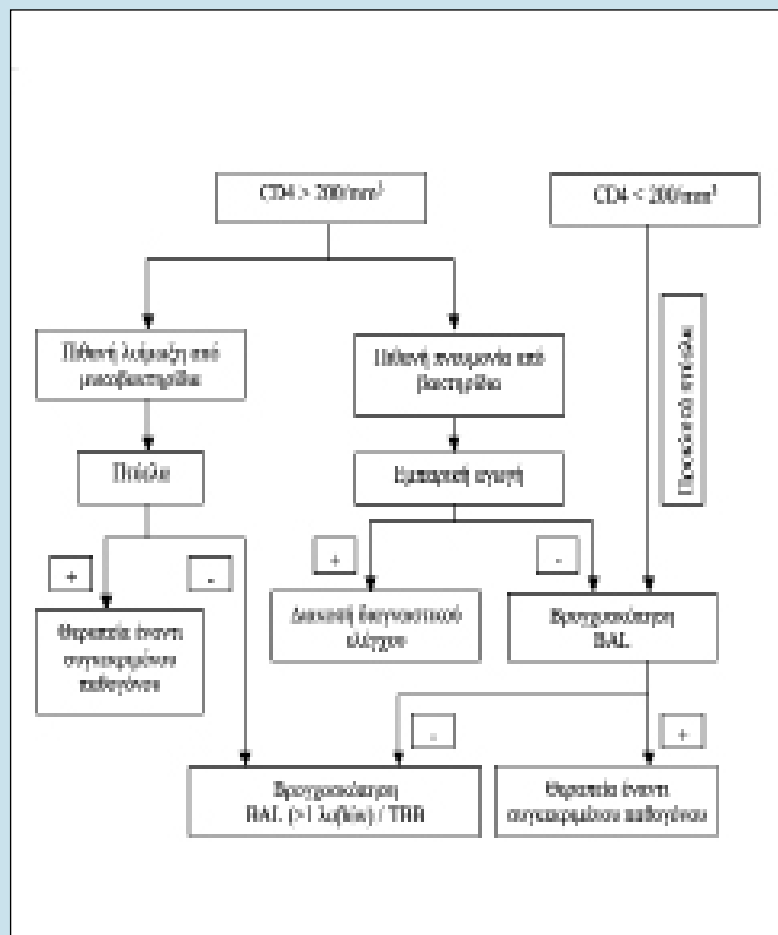


**Σχήμα 5.** Ευαισθησία διαγνωστικών μεθόδων σε HIV-αρνητικούς ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. (BC: καλλιέργειες αίματος, Sputum: πτύελα, CMV-Ag: αντιγόνο κυτταρομεγαλοϊού, TBAS: τραχειοβρογχική αναρρόφηση, FBAS: έκπλημα μέσω βρογχοσκοπίου, BAL: βρογχοκυψελιδικό έκπλημα, PSB: δείγμα από προστατευμένη βούρτσα)

διενέργεια BAL σε διάφορες θέσεις ή ο συνδυασμός BAL (καλύτερα στους άνω λοβούς) και διαβρογχικής βιοψίας. Σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα το BAL, ακόμα και υπό τις ιδανικότερες συνθήκες, έχει μικρή διαγνωστική αξία (περίπου 50%), για τον Aspergillus fumigatus. Έτσι, η TBB πρέπει να είναι η εξέταση εκλογής, όταν είναι πιθανή η περίπτωση ασπεργίλληως. Για τα συνήθη παθογόνα η TBB δεν είναι τόσο αποτελεσματική λόγω της περιοχικής κατανόμής τους στο πνευμονικό παρέγχυμα. Αντίθετα, μια ποσοτική καλλιέργεια του BAL με  $\geq 104$  cfu/ml παθογόνους μικροοργανισμούς ή δείγματος από



**Σχήμα 6.** Αλγόριθμος αντιμετώπισης HIV-αρνητικών ασθενών με ουδεροπενία και πνευμονικά διηθήματα.



**Σχήμα 7.** Αλγόριθμος αντιμετώπισης HIV-θετικών ασθενών με πνευμονικά διηθήματα.

προστατευμένη βούρτσα με  $\geq 103$  cfu/ml παθογόνους μικροοργανισμούς παραμένει η καλύτερα μελετημένη μέθοδος ανάδειξης βακτηριδιακής λοίμωξης σε ανοσοκατασταλημένους ασθενείς. Η ευαισθησία, βέβαια, μειώνεται σε ασθενείς που έχουν λάβει αντιμικροβιακά φάρμακα. Η χαμηλή ευαισθησία των δειγμάτων προστατευμένης βούρτσας σε μερικές μελέτες αποδίδεται σε λανθασμένη δειγματοληψία. Τα παθογόνα που αναπτύσσονται αργά στα θεραπευτικά υλικά, όπως η Nocardia, είναι δυνατόν να μην καλλιεργηθούν σε μη άσηπτα υλικά όπως το BAL, ιδιαίτερα όταν τα δείγματα φτάσουν στο μικροβιολογικό εργαστήριο με καθυστέρηση.

Τα μυκοβακτηρίδια μπορούν εύκολα να απομονωθούν από υλικά του αναπνευστικού, ακόμα και πτύελα, ιδιαίτερα όταν υπάρχει μεγάλη ποσότητα βακίλων, όπως στις περιπτώσεις ασθενών με μεγάλες κοιλότητες. Παρόλα αυτά στους ανοσοκατασταλημένους είναι συχνή η άτυπη κλινική εικόνα, σπάνια η εμφάνιση κοιλωτικών βλαβών και συχνότερη η εμφάνιση κερκοειδών βλαβών, με αποτέλεσμα η καλλιέργεια των πτυέλων να είναι συχνά αρνητική. Έτσι, η TBB και η βιοψία με βελόνα είναι χρήσιμες σε ασθενείς με αρνητικά πτύελα για οξεάντοχα μικρόβια.

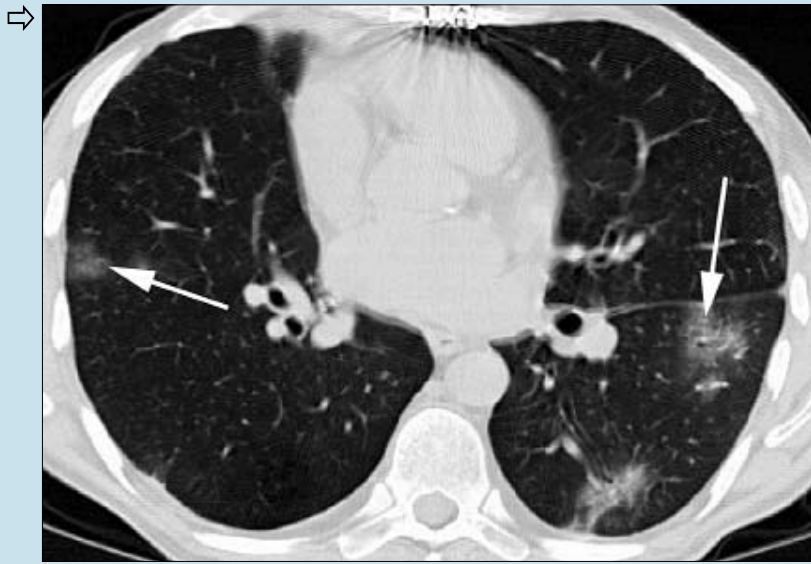
Η πνευμονία από CMV δεν αποδεικνύεται με ποσοτική καλλιέργεια του μικροοργανισμού σε υλικά από το αναπνευστικό, γιατί είναι συχνή η παρουσία του ιού, χωρίς απαραίτητα και εκδήλωση νόσου, σε ανοσοκατασταλημένους ασθενείς. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη χαμηλή θετική προγνωστική αξία του BAL, ως μεθόδου διάγνωσης της CMV πνευμονίας, σε ανοσοκατασταλημένους ασθενείς με πνευμονικά διηθήματα, και ιδιαίτερα στους ασθενείς με AIDS. Έτσι, ο κλινικός γιατρός έχει

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΑΠΟ ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΔΙΑΘΩΡΑΚΙΚΟΥΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΥΣ ΧΕΙΡΙΣΜΟΥΣ (OLB: ΑΝΟΙΧΤΗ ΒΙΟΨΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΑ)**

	Νοσηρότητα %	Θνητότητα %
BAL	<1 – 15	<0.01
TBB	2.5 – 8.1	<0.2
FNAB	15 – 46	1.4 – 3.6
OLB	8 – 33	1.6 – 5

να επιλέξει ανάμεσα: α) στην ιστολογική διάγνωση, που παρέχει η TBB με την ανεύρεση των χαρακτηριστικών στο μικροσκόπιο κυττάρων («μάτια κουκουβάγιας») και β) στην υποθετική διάγνωση, που παρέχει μια θετική PCR σε δείγματα αίματος ή BAL από ασθενείς σε κίνδυνο για λοίμωξη από CMV, αφού, βέβαια, στη δεύτερη περίπτωση, έχει αποκλείσει νοσήματα που συμπεριλαμβάνονται στη διαφοροδιάγνωση των πνευμονικών διηθημάτων ανοσοκατασταλημένων ασθενών. Η PCR πρέπει πάντα να εκτιμάται ποσοτικά και να χαρακτηρίζεται ως θετική με βάση τις οριακές τιμές που παρέχει κάθε εργαστήριο. Υπάρχουν κάποια πρόσφατα δεδομένα, που αναφέρουν ότι η PCR στο BAL είναι περισσότερο αξιόπιστη από την PCR στο αίμα και τις ποσοτικές καλλιέργειες του BAL, αλλά απαιτείται επιβεβαίωσή τους.

Συμπερασματικά, σε αρκετές περιπτώσεις, ο συνδυασμός BAL και TBB κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης ενδείκνυται με σκοπό να περιοριστούν οι επαναλαμβανόμενες εξετάσεις, όταν στόχος μας είναι ο ταχύς αποκλεισμός μη λοιμωδών αιτί-



**Εικόνα 9.** Αξονική τομογραφία θώρακα ανοσοκατασταλημένου ασθενή με διθητική ασπεργίλλωση πνεύμονα. Σημειώνονται οι χαρακτηριστικές οζώδεις βλάβες που περιβάλλονται από υπέρπυκνη άλω (halo sign)



**Εικόνα 10.** *Aspergillus fumigatus*

ων πνευμονικών διθημάτων και η ταυτόχρονη απομόνωση του υπεύθυνου μικροοργανισμού. Οι Cardanel et al. συνδυάζοντας το BAL με την TBB κατάφεραν να θέσουν διάγνωση σε 26 από τις 29 περιπτώσεις πνευμονίας σε HIV-θετικούς ασθενείς. Δε θα είχε τεθεί σωστή διάγνωση σε 8 ασθενείς αν είχε χρησιμοποιηθεί το BAL ή η TBB ως αποκλειστική διαγνωστική μέθοδος. Χειρουργική βιοψία απαιτήθηκε για να τεθεί διάγνωση στα εναπομείναντα 3 περιστατικά.

#### Ένα νέο διαγνωστικό εργαλείο: Διαθωρακική βιοψία με βελόνα υπό αξονικό τομογράφο

Σε ασθενείς με εντοπισμένες περιφερικές βλάβες και αρνητικά αποτελέσματα βρογχοσκόπησης μία λιγότερο επεμβατική μέθοδος, που πρέπει να σκεφτούμε πριν προχωρήσουμε σε ανοιχτή βιοψία, είναι η διαθωρακική βιοψία με βελόνα υπό αξονικό τομογράφο (Fine Needle Aspiration Biopsy, FNAB). Σε μία μελέτη 71 ασθενών με καρκίνο και περιφερικές πνευμονικές βλάβες τέθηκε διάγνωση με FNAB στο 71.8% των ασθενών. Το 20% των βλαβών ήταν λοιμώδους αιτιολογίας. Απομονώθηκαν κυρίως μυκοβακτηρίδια και μύκητες.

#### Ποια η θέση της ανοιχτής βιοψίας πνεύμονα;

Πριν από 3 δεκαετίες η ανοιχτή βιοψία πνεύμονα αποτελούσε τη μέθοδο εκλογής για τη διαγνωστική προσπέλαση των πνευμονιών από ευκαιριακά μικρόβια. Σήμερα οι διαγνωστικές δυνατότητες λιγότερο επεμβατικών μεθόδων έχουν οδηγήσει στη ραγδαία μείωση των ανοιχτών βιοψιών πνεύμονα στα κέντρα που ασχολούνται με ευκαιριακές λοιμώξεις. Παρόλα αυτά, παραμένει κάποιο ποσοστό ασθενών στους οποίους, παρά τον ενδελεχή έλεγχο με λιγότερο επεμβατικές μεθόδους, δεν έχει τεθεί σαφής διάγνωση. Ο κλινικός γιατρός, πριν προχωρήσει σε ανοιχτή βιοψία πνεύμονα, πρέπει να εκτιμήσει αν τα αποτελέσματα της βιοψίας θα διαφοροποιήσουν την πρόγνωση του ασθενούς. Η απόφαση είναι ευκολότερη, όταν η χειρουργική παρέμβαση έχει και θεραπευτικό αποτέλεσμα, όπως στις περιπτώσεις ουδετεροπενικών ασθενών με υποψία ασπεργίλλωματος. Σε μία πρόσφατη μελέτη από ένα ογκολογικό κέντρο οι White et al. έδειξαν ότι μπορεί να τεθεί διάγνωση με ανοιχτή βιοψία πνεύμονα στο 62% των ασθενών. Η διάγνωση αφορούσε σε λοιμώξεις, φλεγμονώδεις βλάβες και

υποτροπές της κακοήθους νόσου σε ίσα ποσοστά (33%). Η πιθανότητα να τεθεί διάγνωση ήταν μεγαλύτερη όταν οι βλάβες ήταν εντοπισμένες, παρά όταν ήταν διάχυτες.

#### Η σχέση κινδύνου – οφέλους των επεμβατικών μεθόδων διάγνωσης των ανοσοκατασταλημένων ασθενών με πνευμονικά διηθήματα.

Ο μέσος κίνδυνος επιπλοκών από τις βρογχοσκοπικές και διαθωρακικές διαγνωστικές μεθόδους παρουσιάζεται στον πίνακα 1. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι ο πυρετός, που παρουσιάζεται στο 3 – 50% των ασθενών, και ο οποίος δεν οφείλεται σε λοιμώδες αίτιο. Σε πρόσφατες μελέτες το BAL φάνηκε ότι προκαλεί παροδική, αλλήλα σημαντική, πτώση του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο. Στο 2% των ασθενών, που υποβλήθηκαν σε BAL, απαιτήθηκε για μικρό χρονικό διάστημα μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Μικρή σε όγκο αυτοπεριοριζόμενη αιμορραγία ήταν συχνή κατά τη διάρκεια των βρογχοσκοπήσεων. Αν και η νοσηρότητα είναι μεγάλη μετά από όλες τις διαγνωστικές διαδικασίες, η θνητότητα είναι αξιοσημείωτη μετά από βιοψίες, και κυμαίνεται από 0.2% για την TBB, έως και 5% για την ανοιχτή βιοψία πνεύμονα.

Ο κίνδυνος από την ανοιχτή βιοψία έχει περιοριστεί με τις σύγχρονες θωρακοσκοπικές τεχνικές. Παραμένει υψηλός, καθώς οι ανοσοκατασταλημένοι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά διαταραχές ηκτικότητας, μεγαλύτερο κίνδυνο στην αντιμετώπιση μετεγχειρητικού πνευμοθώρακα και σοβαρές μετεγχειρητικές λοιμώξεις.

Από την άλλη πλευρά, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει, ότι η καθυστέρηση ή η αποτυχία ανεύρεσης του αιτίου των πνευμονικών διηθημάτων ανοσοκατασταλημένων ασθενών επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση.

Επίσης, άλλες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι οι επεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης οδηγούν στην αλλαγή της αντιμικροβιακής αγωγής σε μεγάλο ποσοστό ασθενών. Είναι λοιπόν πρόκληση να επιλεγεί από τον κλινικό γιατρό η καλύτερα ανεκτή από τον ασθενή μέθοδος, που θα θέσει τη διάγνωση. Σε ασθενείς με εμπύρετο ουδετεροπενία χωρίς πνευμονικά διηθήματα χορηγείται αρχικά εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή. Όμως, η παρουσία πνευμονικών διηθημάτων αυξάνει την πιθανότητα



τα σοβαρών ευκαιριακών λοιμώξεων (π.χ. μυκητιασικών) και η διενέργεια επεμβατικών διαγνωστικών χειρισμών θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη σε εξατομικευμένη πάντα βάση. Στα σχήματα 6 και 7 παρουσιάζονται διαγνωστικοί αλγόριθμοι για ουδετεροπενικούς, HIV-αρνητικούς ασθενείς και για HIV-θετικούς ασθενείς αντίστοιχα. Η έναρξη εμπειρικής αγωγής πρέπει να είναι άμεση μετά το πέρας των επεμβατικών διαγνωστικών χειρισμών και να τροποποιείται ανάλογα με τα αποτελέσματά τους.

### Αρχική αγωγή ανοσοκατασταλμένων ασθενών με πνευμονία

Η μεγάλη ποικιλία των πιθανών παθογόνων μικροοργανισμών και των αντιμικροβιακών φαρμάκων που χορηγούνται για την αντιμετώπισή τους, καθιστά προτιμητέα την αγωγή, που τίθεται μετά την απομόνωση συγκεκριμένου παθογόνου. Παρόλα αυτά, με βάση πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, πρέπει να χορηγείται άμεσα εμπειρική αγωγή, έναντι των συχνότερων παθογόνων, μέχρι να είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα των διαγνωστικών χειρισμών.

Στην αρχική εμπειρική αγωγή πρέπει να συμπεριλαμβάνονται αντιμικροβιακά ευρέος φάσματος, που να παρέχουν κάλυψη έναντι των πυογόνων βακτηριδίων (gram θετικών κόκκων και gram αρνητικών βακίλων), αλλά και της *Legionella* spp., που αποτελεί συχνό αίτιο λοιμώξεων ανοσοκατασταλμένων ασθενών. Επίσης, πρέπει το αρχικό σχήμα να καλύπτει, ανάλογα με την περίπτωση, και κάποια από τα παθογόνα που περιγράφονται στη συνέχεια.

#### Ψευδομονάδα

Η κάλυψη της ψευδομονάδας είναι σημαντική σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με πνευμονικά διηθήματα, λόγω της κακής πρόγνωσης της ψευδομοναδικής πνευμονίας σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Επίσης, η ψευδομονάδα είναι συχνό αίτιο πνευμονίας σε HIV-θετικούς ασθενείς με  $CD4 < 100/mm^3$ . Επιπρόσθετα, πρέπει να θεραπεύουμε τον ασθενή για πιθανή λοίμωξη από ψευδομονάδα αν η πνευμονική λοίμωξη είναι νοσοκομειακή.

#### Σταφυλόκοκος χρυσίζων ανθεκτικός στη μεθικυλλίνη (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA)

Η απόφαση κάλυψης του MRSA, και άλλων ανθεκτικών στα συνήθη αντιβιοτικά παθογόνων, βασίζεται σε τοπικούς επιδημιολογικούς παράγοντες (διαφορετική επίπτωση ανάμεσα στα διάφορα νοσηλευτικά ιδρύματα και τις διάφορες περιοχές της χώρας).

#### Αντιμυκητιασική αγωγή

Η αντιμυκητιασική αγωγή αποτελεί μέρος της θεραπείας των ουδετεροπενικών με πυρετό χωρίς πνευμονικά διηθήματα, ιδιαίτερα αν έχει αποτύχει η αγωγή με αντιμικροβιακά φάρμακα ευρέος φάσματος. Ο κίνδυνος μυκητιασικής λοίμωξης είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με πνευμονικά διηθήματα και γι' αυτό το λόγο συνιστάται η χορήγηση αντιμυκητιασικού φαρμάκου, με αποδεδειγμένη δραστηριότητα κατά του ασπέργιλλου, νωρίς κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών.

#### Αντιμυκοβακτηριδιακή αγωγή

Η ένδειξη για αντιμυκοβακτηριδιακή αγωγή στηρίζεται σε παράγοντες κινδύνου, που αφορούν, τόσο στον ασθενή, όσο και

στα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα. Σε αναπτυγμένες χώρες με χαμηλή επίπτωση πνευμονικής φυματίωσης ο κίνδυνος είναι σχετικά μικρός και έτσι η εμπειρική κάλυψη δεν είναι αναγκαία. Από την άλλη πλευρά, ασθενείς από χώρες με μεγάλη επίπτωση φυματίωσης, όσοι έχουν ιστορικό φυματίωσης και όσοι έχουν αποδεδειγμένα έρθει σε επαφή με πάσχοντα από φυματίωση, είναι σε μεγάλο κίνδυνο να νοσήσουν, όταν είναι ανοσοκατασταλμένοι. Επίσης, μια θετική δοκιμασία φυματίνης θέτει τον ασθενή σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης νόσου. Στις παραπάνω περιπτώσεις, πρέπει ο κλινικός γιατρός να εξετάζει την περίπτωση έναρξης εμπειρικής αντιμυκοβακτηριδιακής αγωγής, μέχρι να απομονωθεί το υπεύθυνο παθογόνο. Πρέπει, επίσης, να λαμβάνονται υπόψη οι γνωστές αλληλεπιδράσεις των αντιμυκοβακτηριδιακών φαρμάκων (κυριότερα της ριφαμπικίνης και των παραγώγων της) με τα αντιρετροϊκά φάρμακα, που χορηγούνται σε HIV-θετικούς ασθενείς και τα κυτταροτοξικά, που χορηγούνται σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς.

#### PCP

Έναρξη εμπειρικής αγωγής με υψηλή δόση κοτριμοξαζόλης χορηγείται συχνά σε HIV-θετικούς ασθενείς με  $CD4 < 200/mm^3$  και σε άλλους ασθενείς υψηλού κινδύνου, ιδιαίτερα σε όσους δεν είχαν λάβει προφυλακτική αγωγή, μέχρι να γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα των προκλητών πτυέλων ή της βρογχοσκόπησης.

#### CMV

Αντιική αγωγή κατά του CMV χορηγείται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (π.χ. CMV-αρνητικοί μεταμοσχευθέντες ασθενείς, που έλαβαν CMV-θετικό μόσχευμα, ιδιαίτερα κατά το χρονικό διάστημα που η λοίμωξη από CMV είναι περισσότερο πιθανή), αν δεν έχει βρεθεί άλλη αιτιολογία για τα πνευμονικά τους διηθήματα. Αν μία ποσοτική PCR για CMV από δείγμα αίματος είναι θετική, τότε η απόφαση για χορήγηση αγωγής είναι πιο εύκολη.

### Στρατηγικές αερισμού επί αναπνευστικής ανεπάρκειας

Η αναπνευστική ανεπάρκεια είναι συχνή σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με πνευμονικά διηθήματα και αποτελεί το λόγο της κακής τους πρόγνωσης. Η χρήση μη επεμβατικού αερισμού, για την αποφυγή της διασωλήνωσης, είναι συχνή τα τελευταία χρόνια. Τα πλεονεκτήματα του μη επεμβατικού αερισμού φάνηκαν σε μία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, που συνέκρινε το μη επεμβατικό αερισμό, με τη χορήγηση οξυγόνου ως αρχική προσέγγιση της υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με πνευμονία. Στην ομάδα του μη επεμβατικού αερισμού λιγότεροι ασθενείς χρειάστηκε να διασωληνωθούν και λιγότεροι παρουσίασαν σοβαρές επιπλοκές, ενώ μειώθηκε και η συνολική ενδονοσοκομειακή θνητότητα ( $p < 0.02$ ).

Η εξήγηση αυτών των αποτελεσμάτων δεν είναι προφανής. Μία πιθανή εξήγηση είναι η χαμηλότερη επίπτωση νοσοκομειακών λοιμώξεων στους ασθενείς που δε διασωληνώθηκαν, μιας και η νοσοκομειακή πνευμονία είναι μία από τις σημαντικότερες αιτίες θνητότητας των ανοσοκατασταλμένων ασθενών. Σε αυτήν τη μελέτη η θνητότητα της πνευμονίας του αναπνευστήρα ήταν 100%.

### Βιβλιογραφία

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2004 Report on the global HIV/AIDS epidemic.

- ⇒ [http://www.unaids.org/bangkok2004/GAR2004\\_html/GAR2004\\_00\\_en.htm](http://www.unaids.org/bangkok2004/GAR2004_html/GAR2004_00_en.htm). Date last updated: July 2004. Date last accessed: July 17 2006.
2. IRODAT. 2004 Donation and transplantation preliminary figures. *Organs and cells* 2005; 1:7–10.
  3. Gregg CR. Drug interactions and anti-infective therapies. *Am J Med* 1999; 106:227–237.
  4. Hughes W, Leung G, Kramer F, et al. Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1993; 328:1521–527.
  5. Rano A, Agusti C, Benito N, et al. Prognostic factors of non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* 2002; 122:253–261.
  6. Rano A, Agusti C, Jimenez P, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 2001; 56:379–387.
  7. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. *Chest* 2004; 125:260–271.
  8. Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Stoller JK, Mehta AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 2004; 125:712–722.
  9. Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, et al. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1989; 111:223–231.
  10. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53:1–112.
  11. Mayaud C, Cadranet J. AIDS and the lung in a changing world. *Thorax* 2001; 56:423–426.
  12. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338:1741–1751.
  13. Singh N. Late-onset cytomegalovirus disease as a significant complication in solid organ transplant recipients receiving antiviral prophylaxis: a call to heed the mounting evidence. *Clin Infect Dis* 2005; 40:704–708.
  14. Reichenberger F, Wyser C, Gonon M, Cathomas G, Tamm M. Diagnostic yield of bronchoalveolar lavage following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001; 3:2–7.
  15. Garbino J, Gerbase MW, Wunderli W, et al. Lower respiratory viral illnesses: improved diagnosis by molecular methods and clinical impact. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1197–1203.
  16. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7–14.
  17. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, et al. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation* 2003; 75:2023–2029.
  18. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1237–1242.
  19. Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI, Lange M, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann Intern Med* 1984; 101:1–7.
  20. Torres A, Ewig S, Insausti J, et al. Etiology and microbial patterns of pulmonary infiltrates in patients with orthotopic liver transplantation. *Chest* 2000; 117:494–502.
  21. Logan PM, Primack SL, Staples C, Miller RR, Muller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host. Diagnostic accuracy of the chest radiograph. *Chest* 1995; 108:1283–1287.
  22. Goodman PC, Gamsu G. Pulmonary radiographic findings in the acquired immunodeficiency syndrome. *Postgrad Radiol* 1987; 7:3–15.
  23. Golden JA, Sollitto RA. The radiology of pulmonary disease. *Chest radiography, computed tomography, and gallium scanning*. *Clin Chest Med* 1988; 9:481–495.
  24. Paterson D, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine* 1999; 78:123–138.
  25. Alfandari S, Leroy O, de Botton S, et al. Management of aspergillosis in immunocompromised patients. *Med Mal Infect* 2005; 35:121–134.
  26. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17:796–805.
  27. Cruciani M, Marcati P, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* 2002; 20:982–989.
  28. Turner D, Schwarz Y, Yust I. Induced sputum for diagnosing *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV patients: new data, new issues. *Eur Respir J* 2003; 21:204–208.
  29. Baughman RP, Dohn M, Frame P. The continuing utility of bronchoalveolar lavage to diagnose opportunistic infection in AIDS patients. *Am J Med* 1994; 97:515–525.
  30. Sternberg RI, Baughman RP, Dohn MN, First MR. Utility of bronchoalveolar lavage in assessing pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients. *Am J Med* 1993; 95:358–364.
  31. Hohenadel IA, Kiworr M, Genitsariotis R, Zeidler D, Lorenz J. Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. *Thorax* 2001; 56:115–120.
  32. Ewig S, Torres A, Riquelme R, et al. Pulmonary complications in patients with hematologic malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Respir J* 1998; 12:116–122.
  33. Broaddus C, Dake MD, Stulberg MS, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy for the diagnosis of pulmonary infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102:747–752.
  34. Cadranet J, Gillet-Juvin K, Antoine M, et al. Site-directed bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in HIV-infected patients with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1103–1106.
  35. Koch A, Kothe H, Braun J, Ka'mmerer R, Friedrich HJ, Dalhoff K. Inzidenz bakterieller Pneumonien bei HIV-positiven Patienten unter Co-trimoxazol oder Pentamidin. [Incidence of bacterial pneumonia in HIV-positive patients treated with preventive co-trimoxazole or pentamidine]. *Pneumologie* 1998; 52:614–621.
  36. Jules-Elysee KM, Stover DE, Zaman MB, Bernard EM, White DA. Aerosolized pentamidine: effect on diagnosis and presentation of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Ann Intern Med* 1990; 112:750–757.
  37. Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*: clinical presentation and diagnosis in patients with and without acquired immune deficiency syndrome. *Semin Respir Infect* 1998; 13:289–295.
  38. Levine SJ, Kennedy D, Shelhamer JH, et al. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia by multiple lobe, site-directed bronchoalveolar lavage with immunofluorescent monoclonal antibody staining in human immunodeficiency virus-infected patients receiving aerosolized pentamidine chemoprophylaxis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:838–843.
  39. Lortholary O, Meyohas MC, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: report of 33 cases. French Cooperative Study Group on Aspergillosis in AIDS. *Am J Med* 1993; 95:177–187.
  40. Klapholz A, Salomon N, Perlman DC, Talavera W. Aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1991; 100:1614–1618.
  41. Cazzadori A, Di Perri G, Todeschini G, et al. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 1995; 107:101–106.
  42. Dalhoff K, Braun J, Hollandt H, Lipp R, Wiessmann KJ, Marre R. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in patients with opportunistic and nonopportunistic bacterial pneumonia. *Infection* 1993; 21:291–296.
  43. Kahn FW, Jones JM. Diagnosing bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage. *J Infect Dis* 1987; 155:862–869.
  44. Gracia JD, Miravittles M, Mayordomo C, et al. Empiric treatments impair the diagnostic yield of BAL in HIV-positive patients. *Chest* 1997; 111:1180–1186.
  45. Husain S, McCurry K, Dauber J, Singh N, Kusne S. Nocardia infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:354–359.
  46. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1266–1277.
  47. Wong WP, Stefanec T, Brown K, White DA. Role of fine-needle aspirates of focal lung lesions in patients with hematologic malignancies. *Chest* 2002; 121:527–532.
  48. Tamm M. The lung in the immunocompromised patient. *Infectious complications part 2*. *Respiration* 1999; 66:199–207.
  49. Keenan RJ, Lega ME, Dummer JS. Cytomegalovirus serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. *Transplantation* 1991; 51:433.
  50. O'Brian JD, Ettinger NA. Pulmonary complications of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996; 17:99–114.
  51. Humar A, Gregson D, Caliendo AM, et al. Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68:1305–1311.
  52. Storch GA, Ettinger NA, Ockner D, et al. Quantitative cultures of the cell fraction and supernatant of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of cytomegalovirus pneumonitis in lung transplant recipients. *J Infect Dis* 1993; 168:1502–1506.
  53. Bewig B, Haacke TC, Tiroke A, et al. Detection of CMV pneumonitis after lung transplantation using PCR of DNA from bronchoalveolar lavage cells. *Respiration* 2000; 67:166–172.
  54. Westall GP, Michaelides A, Williams TJ, Snell GI, Kotsimbos TC. Human cytomegalovirus load in plasma and bronchoalveolar lavage fluid: a longitudinal study of lung transplant recipients. *J Infect Dis* 2004; 190:1076–1083.
  55. Hoffer FA, Gow K, Flynn PM, Davidoff A. Accuracy of percutaneous lung biopsy for invasive pulmonary aspergillosis. *Pediatr Radiol* 2001; 31:144–152.
  56. Reichenberger F, Habicht JM, Gratwohl A, Tamm M. Diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Eur Respir J* 2002; 19:743–755.
  57. White DA, Wong PW, Downey R. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:723–729.
  58. Strumpf IJ, Feld MK, Cornelius MJ, Keogh BA, Crystal RG. Safety of fiberoptic bronchoalveolar lavage in evaluation of interstitial lung disease. *Chest* 1981; 80:268–271.
  59. Verra F, Hmouda H, Rauss A, et al. Bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients. Clinical and functional consequences. *Chest* 1992; 101:1215–1220.
  60. Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, Clark JG, Crawford SW. Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 1993; 104:1025–1028.
  61. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730–751.
  62. Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, et al. Empirical antimicrobial therapy in neutropenic patients. Results of a multicenter study by the Infections in Hematology Study Group of the Paul Ehrlich Society. *Med Klin* 1994; 89:114–123.
  63. Knirsch CA, Jakob K, Schoonmaker D, et al. An outbreak of *Legionella micdadei* pneumonia in transplant patients: evaluation, molecular epidemiology, and control. *Am J Med* 2000; 108:290–295.
  64. Carratala J, Roson B, Fernandez-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch Intern Med* 1998; 158:868–872.
  65. Todeschini G, Franchini M, Tecchio C, et al. Improved prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in 127 consecutive neutropenic patients with hematologic malignancies. *Int J Infect Dis* 1998–1999; 3:99–104.
  66. Baron AD, Hollander H. *Pseudomonas aeruginosa* bronchopulmonary infection in late human immunodeficiency virus disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:992–996.
  67. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; 40:581–587.
  68. Queipo JA, Broseta E, Santos M, Sanchez-Plumed J, Budia A, Jimenez-Cruz F. Mycobacterial infection in a series of 1261 renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:518–525.
  69. Winston A, Boffito M. The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions. *J Antimicrob Chemother* 2005; 7:1–5.
  70. Antonelli M, Conti G, Riccioni L, Meduri GU. Noninvasive positive-pressure ventilation via face mask during bronchoscopy with BAL in high-risk hypoxemic patients. *Chest* 1996; 110:724–728.
  71. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Non-invasive ventilation in immunosuppressed patients. *Rev Mal Respir* 2003; 20:68–76.