

Uvod/podsjetnik

? Šta je imunitet? Koje su njegove uloge? Ko su učesnici imunskog sistema?

-Imunitet – sposobnost organizma da se odupre odbrani od infekcija, bolesti ili neke druge biološke / hemijske opasnosti.

-Dve osnovne uloge imuniteta:

- 1) antiinfektivna
- 2) imunološki nadzor

**RAZLIKOVANJE SOPSTVENOG OD
STRANOG**

-Ćelije imunskog sistema: pomoćne (antigen prezentujuće ćelije –APĆ) i imunokompetentne ćelije: B-limfociti, T-limfociti, NK ćelije + citokini

-Limfoidni organi: primarni (koštana srž i timus) i sekundarni (limfni čvorovi, slezena, mukozna limfoidna tkiva)

MALT = GALT + BALT (barijera na mukoznim epitelnim površinama)

Uvod/podsjetnik

**RAZLIKOVANJE
SOPSTVENOG OD
STRANOG !!!**



Nesposobnost razlikovanja vlastitog od stranog; zamjena vlastitog sa stranim se manifestuje stanjem **autoimunosti** ili **preosjetljivosti**

-Imunosupresija može biti uzrokovana **nasljednim** (primarnim imunodeficijencijama) ili **stečenim** (sekundarnim imunodeficijencijama)

Infekcije disajnih puteva su među najčešćim infekcijama kod imunokompromitovanih bolesnika !!!

Mehanizmi nastanka i vrste imunodeficijencije

Imunosupresija može nastati kao posljedica slabljenja humoralne imunosti, celularne imunosti ili njihove kombinacije. Uz njih, važni rizikofaktori za nastanak respiratornih infekcija su neutropenija i primjena kortikosteroida.

Primarne imunodeficijencije

- Rjeđe (opisano oko 100 poremećaja)
- Usljed genskih poremećaja i izaziva oštećenja stečene imunosti (humoralne ili celularne) ili urođenog mehanizma odbrane domaćina, uključujući proteine komplementa i ćelije (fagociti, NK ćelije)
- Javljaju se samostalno ili kao dio sindroma

Sekundarne imunodeficijencije

- Češće
- Mogu nastati kao:
 - 1) posljedica različitih bolesti;
 - 2) ili nakon primjene različitih oblika liječenja

Mehanizmi nastanka i vrste imunodeficijencije

Primarne imunodeficijencije:

- agamaglobulinemija vezana za hromozom X – Brutonova bolest
- hipogamaglobulinemija sa varijabilnim početkom
- izolovani deficit imonoglobulina A
- sindrom hiperprodukcije IgM
- hipoplazija timusa (Di Đorđov sindrom)
- teška kombinovana imunodeficijencija
- imunodeficijencija s trombocitopenijom i ekcemom – Viskot-Oldričev sindrom

Sekundarne imunodeficijencije

- Nastale kao posljedica različitih bolesti (hematoloških malignih oboljenja (multipli mijelom, neki oblici limfoma), hronična limfocitna leukemija, AIDS, autoimune bolesti, dijabetes).
- Nastale zbog primjene različitih oblika liječenja (citostatici, zračenje, transplatacija koštane srži, imunosupresivna terapija nakon transplatacija organai u liječenju autoimunih bolesti)

Mehanizmi nastanka i vrste imunodeficijencije

Poremećaji ćelijske imunosti

Karakterističan je smanjen broj CD4+ limfocita, što dovodi do smanjene produkcije citokina. Posljedično je smanjena aktivacija makrofaga, što smanjuje njihovu baktericidnu aktivnost.

Ukupni broj CD4+ limfocita direktno je vezan uz podložnost bolesnika razvoju pneumonije i prevalencu pojedinih uzročnika.

Kod bolesnika sa HIV-om:

- ako je broj CD4+ limfocita manji od 500/ μ L češće obolijevaju od tuberkuloze i kriptokokoze
- kada je broj CD4+ limfocita manji od 200/ μ L, bolesnici su podložni oportunističkim infekcijama uzrokovanim različitim uzročnicima, uključujući viruse i parazite.
- kada je broj CD4+ limfocita ispod 50/ μ L, imunost posredovana CD4+ limfocitima je neefikasna (1).

(1) The committee for The Japanese Respiratory Society guidelines in management of respiratory infections. Pneumonia in immunosuppressed patients. *Respirology* 2004;9;S25-29

Mehanizmi nastanka i vrste imunodeficijencije

Poremećaji humoralne imunosti

Postoje tri tipa humoralne imunosupresije:

1. potpuni nedostatak imunoglobulina,
2. nedostatak specifične klase imunoglobulina i
3. defekt imunosnog odgovora na specifične antigene.

Većina oblika humoralne imunosupresije nastaje kao posljedica oštećene sinteze IgG. Kod humoralne imunosupresije oštećene su opsonizacija mikroorganizama, produkcija neutrofilnih hemotaksičnih faktora i aktivacija komplementa. Posljedično je primarno narušen odgovor domaćina na uzročnike koji imaju kapsulu, a to su *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* i *H. influenzae*.

Mehanizmi nastanka i vrste imunodeficijencije

Neutropenija

- Neutropenija (broj cirkulirajućih neutrofila manji od $1,5 \times 10^9/L$).
- Može biti primarna ili sekundarna.
- Sekundarne neutropenije mogu biti posljedica raznih hematoloških bolesti (akutnih leukemija, aplastične anemije) te jatrogeno uzrokovane (primjenom mijelosupresivnih hemoterapijskih režima, radioterapije, transplantacije koštane srži, kao i granulocitopenije uzrokovane lijekovima).
- Najčešći uzročnici pneumonija u neutropeničnih bolesnika jesu ekstracelularne bakterije i gljive. Od bakterija najčešće su: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, a od gljiva *Aspergillus* i *Mucor*.

Mehanizmi nastanka i vrste imunodeficijencije

Primjena kortikosteroida

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

Poređenje imunodeficijencija prema zahvaćenoj komponenti

	Komponenta	Glavni uzročnik	Patogen
B-ćelijska deficijencija	B ćelije, plazma ćelije ili antitijela	Primarna humoralna imunodeficijencija, multipli mijelom, CLL, AIDS	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>P.jiroveci</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>
T-ćelijska deficijencija	T ćelije	Transplatacije, AIDS, hemioterapija, limfomi, glukokortikoidna terapija	Intracelularni patogeni <i>HSV</i> , <i>Mycobacterium</i> , <i>Listeria</i> , <i>intracelularne gljivice</i>
Neutropenija	Neutrofilni granulociti	Hemioterapija, transplatacija koštane srži, hronična granulomatozna bolest	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>oralni Streptococcus</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Candida spp.</i> <i>Aspergillus spp</i>
Asplenija	Slezena	Splenektomija, trauma, anemija srpastih ćelija	Polisaharidne enkapsulirane bakterije (<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>N.meningitidis</i>), <i>Plasmodium spp</i>)
Deficijencija komplementa	Sistem komplementa	Kongenitalna deficijencija	<i>Neisseria spp.</i> <i>S.pneumoniae</i>

PNEUMONIJA



Pneumonija predstavlja akutnu upalu plućnog parenhima koje je uzrokovana različitim mikroorganizmima.

Klinički se karakteriše pojavom znakova akutne upale donjeg dijela disajnog sistema, kao što je povišena temperatura, kašalj, otežano disanje i probadanje u grudima.

Prije otkrića antibiotika bila je glavni uzrok smrtnosti kod ljudi.

Danas zauzima šesto mjesto među glavnim uzrocima smrti i prvo po smrtnosti među infektivnim bolestima.

Postala je vodeća bolest po smrtnosti od bolničkih infekcija.

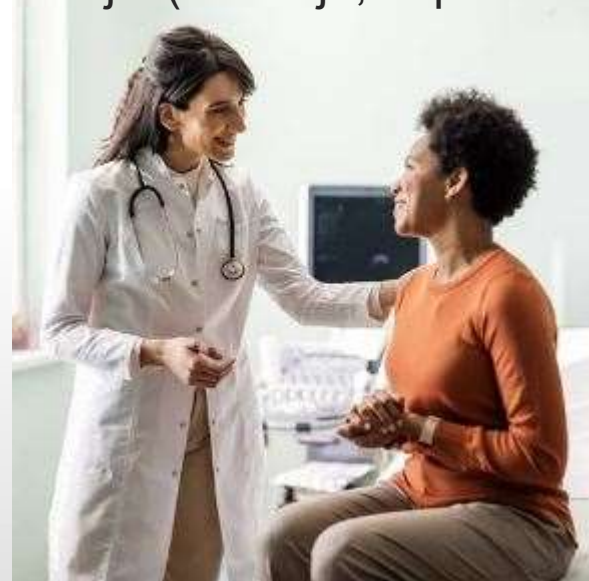
Opšti principi respiratornih infekcija kod imunokompromitovanih (ik

-U evaluaciji plućne patologije kod imunosuprimiranih bolesnika treba imati na umu da istovremeno mogu biti prisutna različita patološka stanja. (infekcija, superinfekcija, druga patologija/malignitet).

-Klinička sumnja na infekciju pluća

-**Brza i detaljna obrada bolesnika**

- Anamneza, klinički status
- Laboratorijski nalazi
- Radiološka dijagnostika
- Mikrobiološka dijagnostika



-Liječenje ovih bolesnika često je dugotrajno pa poznavanje uzročnika i ciljana terapija smanjuju toksične nuspojave lijekova.

-**Hitno započinjanje antimikrobnog liječenja** empirijski (širokospektralni antibiotici), potom ciljano po pristizanju rezultata mikrobioloških analiza.

-Za uspješno liječenje često je potrebna redukcija imunosupresivne terapije

Pneumonije kod imunokompromitovanih

Spektar uzročnika u imunosuprimiranih bolesnika širok je i uključuje: **bakterije, gljive, viruse i parazite.**

Kada je pneumonija u imunosuprimiranog bolesnika stečena u **vanbolničkim uslovima**, uzročnici su najčešće isti kao i u imunokompetentnih bolesnika (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*) Ipak, pneumonijama u imunosuprimiranih bolesnika češće prethode respiratorne virusne infekcije sa visokom stopom mortaliteta.

Uzročnici vanbolničkih pneumonija u imunosuprimiranih bolesnika češće su rezistentni !!! To je posljedica česte primjene antimikrobnih lijekova u liječenju i profilaksi infekcija.

Zbog potreba ovih pacijenata za učestalim hospitalnim tretmanima, česte su **intrahospitalne pneumonije**. Pri kreiranju empirijske terapije treba o tome voditi brigu.

Pneumonije kod imunokompromitovanih

Infekcije *M. tuberculosis* 20 – 40 puta su češće kod imunokompromitovanih bolesnika pa treba razmišljati i o tuberkulozi kao potencijalnom uzročniku kod pacijenata sa plućnim infiltratima.

Netuberkulozne mikobakterije potencijalni su uzročnici infekcije pluća u imunosuprimiranih bolesnika, naročito onih **nakon transplantacije pluća**. One se najčešće prenose donorskim alotransplantatom, a bolest se najčešće prezentuje 6 nedelja do 13 mjeseci nakon transplantacije (*Mycobacterium kansasii* i *Mycobacterium avium* kompleks).

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

Najčeći virusni patogen kod imunokompromitovanih pacijenata je *CMV*.

Bakterijske pneumonije kod IK

S.pneumoniae

- Incidenca pneumokokne bakterijemije kod odraslih (pik zimi, pad tokom ljeta).
- Najčešća komplikacija je empijem pleure.
- Najteža klinička slika kod IK pacijenata sa nedostatkom slezene (tok fulminantan)
- Teška klinička slika i RTG-om vidljive konsolidacije
- Prevenција: vakcinacija
- liječenje: penicilin

L.pneumophila

- Uzročnik legionarske bolesti, a brzo se razmnožava u vještačkim vodama (klime)
- Prenos: inhalacijom ili aspiracijom kontaminirane vode
- Česta kod osoba sa predisponirajućim stanjima (IK pacijenti sa transplantiranim organima)
- Stopa smrtnosti kod IK pacijenata 30-50%
- liječenje: fluorohinoloni, makrolidi

Klebsiella spp.

- Iako spada u vanbolničke, sve češće je intrahospitalna multirezistentna bakterija IK pacijenata
- Primarno kolonizuje GIT, potom pluća, urinarni trakt, meka tkiva
- Purulentan ispljuvak, tipične RTG slike lobarnih
- Uz progresiju javlja se nekroza, empijem, apscesi.
- liječenje: cefalosporini /aminoglikozidi

P.aeruginosa

- Sve češći intrahospitalni patogen.
- Čest kod osoba sa neutropenijom, poslije HT, kod osoba sa opekotinama i produžene meh. ventilacije
- Invadira krvne sudove, vanplućne infekcije
- Fulminantan tok sa smrtnim ishodom
- liječenje: ciprofloksacin, piperacilin tazobaktam

Gljivične pneumonije kod IK

1. Pneumonija uzrokovana sa *Pneumocystis jiroveci*

- Pneumonija uzrokovana sa *Pneumocystis jirovecii* (PJP) najčešća je oportunistička infekcija u bolesnika s AIDS-om i uzrok je znatnog morbiditeta i mortaliteta u imunosuprimiranih bolesnika.
- 1980-ih je ovaj mikroorganizam, na temelju strukture ribosomske RNK, strukture ćelijskog zida i ključnih enzima svrstan u skupinu gljiva.
- *Pneumocystis* često nalazimo u disajnom sistemu zdravih ljudi – kapljični prenos - rezervoar su za širenje infekcije na IK bolesnike.
- Rizik od razvoja infekcije jest 5 – 15% u bolesnika nakon transplantacije hematogenih matičnih ćelija ili solidnih organa, tj šest mjeseci nakon transplantacije kada je imunosupresivno liječenje najintenzivnije - prevencija infekcije *Pneumocystis*om primjenom kombinacije trimetoprim-sulfametoksazola

KLINIČKA SLIKA

- Klinička slika PJP-a znatno se razlikuje u bolesnika čija je imunosupresija uzrokovana infekcijom HIV-om od one u bolesnika s drugim tipovima imunosupresije:
- U imunosuprimiranih bolesnika koji nemaju infekciju HIV-om, PJP se tipično prezentuje **brzim razvojem teške respiratorne insuficijencije, febrilitetom i suhim kašljem**.
- Za razliku od ovih bolesnika klinički tok u bolesnika s HIV-om redovno je **spor**.
- **Febrilitet, kašalj i otežano disanje** progrediraju tokom nekoliko sedmica i obično su prisutni oko 3 sedmice prije javljanja doktoru.
- U bolesnika s opsežnim plućnim promjenama i posljedično **teškom respiratornom insuficijencijom sa hipoksijom** katkad nije moguće provesti invazivne dijagnostičke postupke

U LABORATORIJSKIM NALAZIMA:

U HIV-pozitivnih pacijenata koji imaju infekciju PJP-om tipično nalazimo: **manje od 200 CD4+ limfocita/ μ L, povišen serumski nivo laktat dehidrogenaze (LDH), tešku hipoksiju, uz pozitivan serumski nalaz 1-D- betaglukana.**

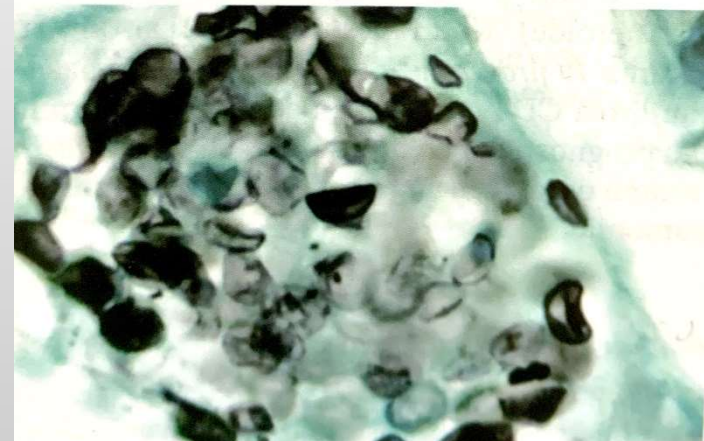
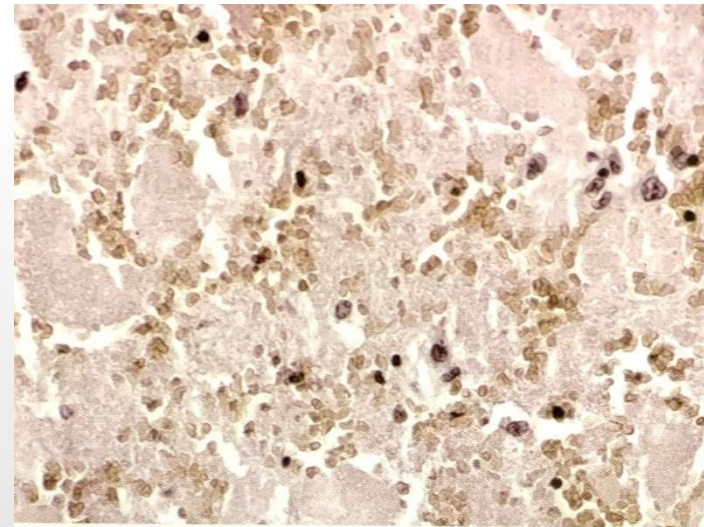
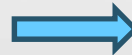
- U HIV- pozitivnih bolesnika s tipičnom kliničkom slikom i intersticijskim promjenama na radiogramu pluća prethodno navedene laboratorijske abnormalnosti snažno sugerišu PJP te je preporuka započeti liječenje i bez mikrobiološke potvrde uzročnika.

DIJAGNOSTIKA:

- Mikrobiološka: sputumi, BAL, PCR
- Određivanje beta-D-glukana u serumu
- Ponekad biopsija pluća

Alveole sa
pjenušavim
eksudatom kao
„šećerna vuna“ koji
se boji ružičasto na
H&E preparatu

U eksudatu se vide
„ciste oblika šoljice“
pomoću srebrnog
bojenja



RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA *P.jiroveci*

- 90% rendgenskih snimaka grudnog koša kod pacijenata sa *Pneumocistis* pneumonijom su nespecifični
- Između 10-15% pacijenata ima normalne rendgenske snimke grudnog koša, a blizu 30% ima nespecifične ili neuvjerljive nalaze
- Tipični radiološki nalaz jesu **difuzni, bilateralni intersticijski plućni infiltrati**, ali mogući su i drugi radiološki uzorci kao što **su lobarni plućni infiltrati, solitarni ili multipli noduli koji mogu kavitirati, te pneumotoraks.**

RTG snimci sa:

- male pneumatocele
- subpleuralni mjehurići
- fine retikularne intersticijske promjene
- pretežno perihilarne distribucije

*Pleuralni izlivi obično nisu karakteristični, viđaju se u manje od 5% slučajeva

CT snimci:

- „ground-glass“ opacifikacije (određena perifernu poštedu (~40% pacijenata)
- Retikularni obrasci
- Male pneumatocele



Slika 2: Postoji maglovita, pretežno perihilarna srednja i gornja zona zamućenja sa određenim intersticijskim prominencijama. Može se uočiti nekoliko diskretnih cista (pneumatocela) veličine do 1 cm. Nema pleuralnog izliva. Bez limfadenopatije.



Slika 3: U perihilarnoj regiji uočena je difuzna bilateralno simetrična intersticijalna šara koja se proteže prema periferiji. Višestruke loše definisane male hiperlucentne mrlje su zabilježene u bilateralnim plućnim poljima, posebno u srednjim zonama koje sugerišu na pneumatocele.



Slika 4: Postoje opacifikacije mliječnog stakla sa cističnim lezijama, retikulacijom i zadebljanjem septuma.

LIJEČENJE:

Preferirani lijek u liječenju infekcije PCP-om jest **trimetoprim-sulfametoksazol**.
Primjenjuje se u dozi od 15 do 20 mg/kg/dan podijeljeno u tri do četiri dnevne doze.
Doziranje se zasniva na dozi trimetoprima.

U bolesnika s blagim do srednje teškim stepenom bolesti može se primijeniti peroralno, a u teških oblika daje se intravenski. **Liječenje se provodi barem tri sedmice**.

U bolesnika koji ne podnose trimetoprim-sulfametoksazol alternativno se mogu primijeniti **trimetoprim-dapson**, **klindamicin-primakin** ili **atovakon**.

U teških oblika bolesti mogu se primijeniti **pentamidin** ili kombinacija **klindamicin-primakin**.

U bolesnika s AIDS-om i teškim PJP-om inicijalno se primjenjuju i **kortikosteroidi**.
Preporučena dužina liječenja u HIV- pozitivnih bolesnika s PJP-om iznosi 21 dan, a 14 dana u ostalih bolesnika.

Gljivične pneumonije kod IK

2. Pneumonija uzrokovana sa *Aspergillus spp*

- Plućna aspergiloza se javlja u nekoliko oblika: kao alergijska bronhopulmonalna aspergiloza, alergijski aspergilusni sinuzitis, aspergilom, hronična plućna aspergiloza i invazivna aspergiloza.
- Aspergilom je najčešći oblik bolesti pluća uzrokovan saprofitnom filamentoznom gljivicom *Aspergillus spp*. Aspergilom (kavitacija) se sastoji od hifa gljivica, upalnih ćelija, fibrina, sluzi i ostataka tkiva.
- *Aspergillus fumigatus* je najčešći patogen čovjeka, a najčešće se javlja kod imunokompromitovanih pacijenata (--- faktor rizika)
- U 10% slučajeva lezija se smanjuje ili povlači i bez liječenja, a rijetko se povećava u veličini.
- Prvi radiološki opis aspergiloma bio je u Francuskoj 1938. godine i opisan je kao veliki micetom u bronhiektaziji, a prvi put je klasifikovana 1959.godine

KLINIČKA PREZENTACIJA

U prirodi i inhalacija konidija je česta, kod imunokompetentnog domaćina ne uzrokuje bolest. Budući da se *Aspergillus* spp. nalazi posvuda u prirodi, može se normalno naći na sluznici disajnog sistema. S obzirom na to, porast kulture *Aspergillus*a nije dokaz bolesti.

Invazivna je aspergiloza brzo progresivna, često smrtonosna bolest koja se javlja u imunosuprimiranih bolesnika ili kod bolesnika liječenih u JIL-u (HOBP+kortikosteroidi)

Ako se ne provodi **profilaksa antifungicima**, invazivna aspergiloza nastaje u 5 – 13% bolesnika nakon transplantacije koštane srži, u 5 – 25% bolesnika nakon transplantacije pluća ili srca i u 10 – 20% nakon intenzivne hemioterapije.

Klasični trijas simptoma u bolesnika s plućnom aspergilozom uključuje febrilitet, pleuralnu bol i hemoptizije.

U bolesnika nakon transplantacije pluća najčešće se viđa **aspergilusni traheobronhitis**.

Kliničkom slikom tipično dominiraju **dispnea, kašalj, wheezing i povremeno iskašljavanje gnojnog sekreta**.

DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza aspergiloma pluća se zasniva na kliničkoj slici, radiološkim, serološkim i mikrobiološkim potvrdama *Aspergillus*.

Serumska IgG antitijela mogu biti pozitivna, ali i nedetektabilna kod pacijenata na kortikosteroidnoj terapiji.

Kulture sputuma na *Aspergillus* spp. su pozitivne u svega 50% slučajeva. Standardno se sputum ili BAL boje metenaminskim srebrom (Gomorijeva metoda) ili fluorohromom te se preparat mikroskopski analizira na prisutnost hifa (1-3 dana inkubacije)

Aspergillus se može detektovati u tjelesnim tečnostima (galaktomanana i (13)- β -D-glukana, koji ulaze u sastav ćelijskog zida *aspergillus* koji ga oslobađa tokom rasta)

ELISA za detekciju **galaktomanana u serumu** - može detektovati i nekoliko dana prije prisustva kliničkih i radioloških znakova bolesti.

!!! Lažno pozitivan nalaz se može dobiti kod pacijenata na terapiji Piperacilin/Tazobaktamom, a lažno negativan u slučaju korištenja antimikrobne ili kortikosteroidne terapije.

Pokazalo se da je detekcija **galaktomanana iz BAL-a** bila senzitivnija u dijagnostifikovanju od detekcije u serumu i kulturi

RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

Radiološkim analizama (RTG ili CT grudnog koša) se detektuje prisustvo intrakavitarnih masa (kuglice gljivica) vazdušnim polumjesecom (haloom) na periferiji šupljine – Monodov znak. Promjenom položaja tijela dolazi do pomjeranja mase u šupljini (7).

U bolesnika nakon transplantacije pluća najčešće se viđa aspergilusni traheobronhitis. Radiološka obrada pluća može biti normalna ili pokazati područja zadebljanja bronhalne stijenke, mrljaste infiltrate i konsolidaciju plućnog parenhima. U ranom stadiju CT pluća može prikazati karakteristični „halo“ znak, centrilobularne čvoriće koje okružuju područja zasjenjenja poput mliječnog stakla.

Hronična nekrotizirajuća plućna aspergiloza indolentni je oblik plućne aspergiloze koji je karakterisan razvojem plućnih infiltrata i kavitacija.



Slika 6:
Aspergilusna
bronhopneumonija.
Novonastali
bilateralni, loše
definisane
zamućene
opacifikacije sa
predominacijom u
perihilarnim i
centralnim
dijelovima

Slike 7 i 8:
Aspergilom;
Monodov znak



LIJEČENJE

1. MEDIKAMENTOZNO:

- **Vorikonazol** je zlatni standard (oralna/parenteralna forma).
- Vorikonazol ulazi u brojne interakcije s drugim lijekovima (smetnje vida, halucinacije, neuropatija, produženje QT-intervalu, uzrokuje alopeciju, fotosenzitivne kožne reakcije i smetnje koncentracije).
- **Amfotericin B**
- **Itrakonazol** postoji samo kao oralna formulacija. On se ne preporučuje u inicijalnom liječenju invazivne aspergiloze. Nakon postizanja kontrole bolesti, bilo vorikonazolom ili amfotericinom B, može se nastaviti liječenje itrakonazolom.
- Primjena **kaspofungina** u liječenju invazivne aspergiloze uglavnom je rezervisana za bolesnike kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na monoterapiju vorikonazolom ili amfotericinom B. Dostupan je samo u parenteralnoj formulaciji. Njegova je prednost što nije potrebno prilagođavanje doze pri oštećenju bubrežne funkcije ----- porast jetrenih enzima

2. HIRURŠKO liječenje treba razmotriti pri postojanju velikih nekrotičnih lezija ili kada postoji opasnost od zahvaćanja velikih krvnih sudova.

**Invazivna
aspergiloza**

Primarna terapija:

Intravenski vorikonazol (1. dan: 6 mg/kg svakih 12 sati, reverzija imunosupresije (neutropenije), potom 4 mg/kg svakih 12 sati) do poboljšanja, zatim oralni vorikonazol (200 mg svakih 12 sati) ili oralni itrakonazol (400 – 600 mg/dan) do rezolucije ili stabilizacije svih kliničkih i radioloških manifestacija
ILI

Intravenski liposomski amfotericin B (3 – 5 mg/kg/dan) do poboljšanja, potom oralni vorikonazol (200 mg svakih 12 sati) ili oralni itrakonazol (400 – 600 mg/dan) do rezolucije ili stabilizacije svih kliničkih i radioloških manifestacija

Terapija spasa

Intravenski kaspofungin (1. dan 70 mg/dan, potom 50 mg/dan) ili intravenski mikafungin (100 – 150 mg/dan) do poboljšanja, zatim oralni vorikonazol (200 mg svakih 12 sati) ili oralni itrakonazol (400 – 600 mg/dan) do rezolucije ili stabilizacije svih kliničkih i radioloških manifestacija

ILI

Posakonazol (inicijalno 200 mg 4 × na dan, nakon stabilizacije bolesti 400 mg 2 × na dan)

**Kronična
nekrotizirajuća
plućna
aspergiloza**

Blaga do umjerena bolest: vorikonazol (200 mg svakih 12 sati) ili itrakonazol (400 – 600 mg/dan) do rezolucije ili stabilizacije svih kliničkih i radioloških manifestacija. Reverzija imunosupresije

Teška klinička slika:

razmotriti započinjanje terapije liposomskim amfotericinom B ili parenteralnim vorikonazolom kao što je navedeno za invazivnu aspergilozu. Razmotriti kiruršku resekciju

Virusne pneumonije kod IK

Citomegalovirusna (CMV) infekcija klinički je najvažnija oportunistička infekcija u imunosuprimiranih bolesnika. CMV je pripadnik betaherpesvirusne grupe. Ostali članovi te grupe, uključujući herpes simplex virus (HSV)-1 i varicella-zostervirus (VZV) rijetki su uzročnici infekcija donjih disajnih puteva.

Virusne infekcije koje nisu uzrokovane CMV-om mogu se javiti u bilo kojeg bolesnika nakon transplantacije organa, ali najveća incidencija i posljedice nalaze se u bolesnika nakon transplantacije pluća.

Većina ne-CMV-infekcija vanbolnička je i javljaju se nekoliko mjeseci nakon transplantacije.

Što se tiče vanbolnički stečenih virusnih infekcija najčešće su uzrokovane **respiratornim sincicijskim virusom**, **virusom parainfluence**, **adenovirusom** i **humanim metapneumovirusom**.



Virusne pneumonije kod IK

1. Citomegalovirusna infekcija pluća kod IK

CMV je pripadnik betaherpesvirusne grupe.

Može indukovati imunosupresiju čime se povećava rizik od bakterijskih i gljivičnih infekcija, a u bolesnika nakon transplantacije pluća CMV-infekcija povezana je s većom učestalošću akutnog i hroničnog odbacivanja transplantiranog organa.

KLINIČKA PREZENTACIJA

- CMV-infekcija može se ispoljiti u rasponu od asimptomatske viremije (period replikacije virusa bez znakova bolesti) do CMV-bolesti.
- CMV-bolest definiše se kao infekcija uz prisutne simptome bolesti. Ona se može ispoljiti kao virusni sindrom (febrilitet, mialgija, artralgiya, leukopenija, trombocitopenija) ili kao invazivna tkivna bolest.
- Pneumonitis je najčešća prezentacija invazivne bolesti - diferencijalno dijagnostički problem jer je njegova klinička slika vrlo slična akutnom odbacivanju transplantiranog pluća.
- Oba entiteta imaju slične simptome koji uključuju **subfebrilitet, dispneu, suhi kašalj i pogoršanje plućne funkcije**. U diferencijaciji ovih dvaju entiteta donekle nam može pomoći vrijeme nastupa simptoma.
- **Kod imunokompromitovanih pacijenata sa primarnom virusnom infekcijom česte su sekundarne bakterijske / gljivične infekcije.**

MIKROBIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

- **Serološko testiranje** je obavezno prije same transplantacije kako bi se na osnovi serološkog statusa donora i primatelja procijenio rizik od infekcije transplantiranog organa i potrebna dužina profilakse.
- Među bolesnicima s presađivanjem solidnih organa bolesnici nakon transplantacije pluća imaju najveći rizik od razvoja CMV-bolesti. Bolesnici koji su CMV IgG-negativni, a primaju CMV- pozitivni organ (D+/R-) imaju najveći rizik od razvoja CMV-bolesti. Prije primjene antivirusne profilakse on je iznosio 80%. Rizik od CMV-bolesti u D-/R+ iznosi oko 25%, a u D+/R+ bolesnika oko 33% .
- CMV se može detektovati **izolacijom CMV-a na ćelijskim kulturama**, što zahtijeva 14 –28 dana do evaluacije. Uz ove konvencionalne kulture danas su dostupne tehnike kojima se virusni antigeni obilježavaju monoklonskim antitijelima, što omogućava evaluaciju nakon samo 12 – 24 sata kultivacije.
- **PCR** je standardni dijagnostički test koji može detektovati malen broj kopija virusa. Za analizu se mogu upotrijebiti serum, minilavat bronha i histološki uzorci tkiva.



Slika 9: žena sa akutnom mijeloidnom leukemijom pokazuje male konfluentne centrilobularne zamućenja nalik na čvorove (strelica) praćene finom retikulacijom

LIJEČENJE

Lijek izbora je **ganciklovir (ili valganciklovir)**

Peroralno liječiti blaže oblike bolesti ako pacijenti imaju intaktan probavni sistem (**nuspojava – neutropenija.....** Može biti izazvana i samom CMV infekcijom)

! Redukcija doze ganciklovira --- šta je uzrokovalo neutropeniju? (trimetoprim-sulfametoksazol, mikofenolat-mofetil)

Potrebno je **liječiti sve transplantirane bolesnike s CMV-bolešću**. Antiviralna terapija provodi se i u bolesnika nakon transplantacije pluća s asimptomatskom viremijom kako bi se prevenirao razvoj invazivne bolesti i indirektni učinci CMV-viremije, kao što su reakcije odbacivanja.

U liječenju asimptomatske viremije i blage bolesti koristi se **valganciklovir** u dozi od 900 mg dva puta na dan. U bolesnika s težim oblicima bolesti liječenje se provodi intravenskim ganciklovirom u dozi od 5 mg/kg svakih 12 sati.

U liječenju pneumonitisa bolesnika nakon transplantacije pluća potrebno je uvijek primijeniti **parenteralni ganciklovir**. Liječenje se provodi najmanje dvije sedmice, odnosno **do potpune rezolucije kliničkih simptoma i mikrobiološke „negativizacije“**.

Dodatak **citomegalovirusnog imunog globulina**, iako postoje ograničeni podaci o njegovoj uspješnosti kod bolesnika nakon transplantacije pluća.

TEŠKA FORMA COVID-19 BOLESTI KOMPLIKOVANA PLUĆNIM ASPERGILOMOM – PRIKAZ SLUČAJA

63.ogodišnja pacijentkinja sa tegobama u vidu povišene tjelesne temperature, suhog kašlja, bola i stezanja u grudima, osjećaj nedostatka vazduha – CUM
(Liječena kući amoksiklav tabletama 1000mg 1x1 10 dana, prednizon tabletama)

- mikrobiološka potvrda COVID-19
- Lab.nalazi: visoki parametri inflamacije
- Kapilarni astrup: hipoksija
- CT angiografija grudnog koša: 15-20%- CO-RADS-5B,bez PTE

Prijem COVID-19 odjel

-liječena oksigenoterapijom, antibioticima, ulkus profilaksom, LMWH u terapijskoj dozi, vitaminima, visokim dozama kortikosteroida (prema smjernicama za liječenje COVID-19), te ostalom suportivno-simptomatskom terapijom

Subfebrilnost, radiološko pogoršanje, hipoalbuminemija, hipoproteinemija, otok i bol potkoljenica, porast D-dimera i upalnih parametara premještaj u Kliniku za plućne bolesti

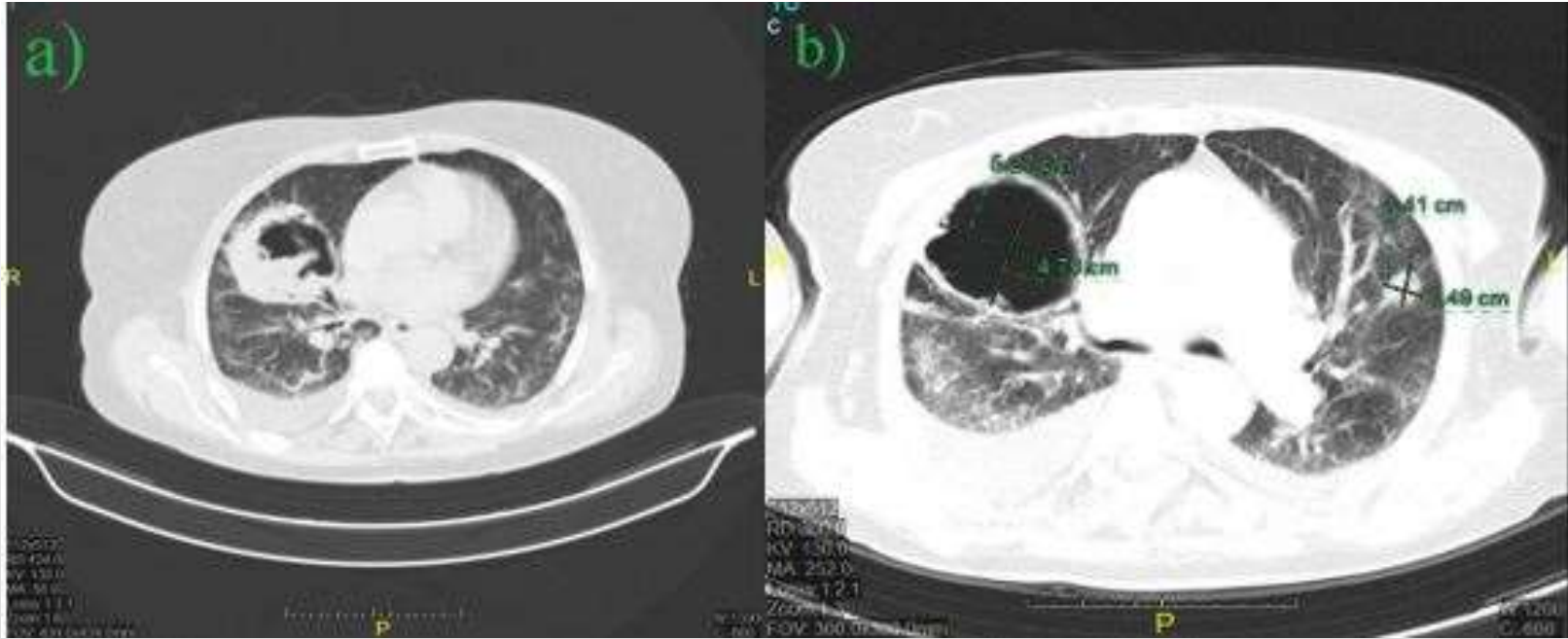
Ponovljen CT za PTE – obostrana subsegmentna PTE, CO-RADS-5C 40%

Detaljna mikrobiološka obrada (3 sputuma na kulturu i antibiogram, hemokultura i antigen iz urina na Legionelu – nalazi pristignu uredni, UK: Klebsiella spp. 105 XDR)

Ponovi se mikrobiološka obrada, urade se analize sputuma na kulturu i M.tuberculosis, te bronhoskopija sa uzimanjem BAL-a na FilmArray i kulturu, koprokultura i nalaz stolice na C.difficile koji pristignu negativni.

Serološki nalaz Aspergillus-Galactomannan pristigne pozitivan (rezultat 2,62 mcg/L).

Konsultuje se klinički farmaceut koji preporuči terapiju: **vorikonazol 6mg/kg i.v. svakih 12h prvi dan**, a zatim **4mg/kg IV svakih 12h** do pojave kliničkog poboljšanja kada se preporučuje nastavak sa peroralnom terapijom: **vorikonazol tbl 200mg svakih 12h**. Uz korekciju antibiotske terapije i iscrpnu simptomatsko-suportivnu terapiju.





Pacijentkinja sa virusnom infekcijom, neracionalnom upotrebom antibiotika, visokim dozama kortikosteroidne terapije, nepotvrđenom malignom bolesti pluća – IMUNOKOMPROMITOVANA – idealni uslovi za nastanak gljivične infekcije (Aspergillus).

Pravovremeno otkrivanje komplikacija

Multidisciplinarni pristup

NODULAR LESIONS

- Bacterial pneumonia
- Aspergillosis
- Nocardiosis
- Mucormycosis

- Sputum and blood culture
- Antigenuria
- Sputum with mycologic culture
- PCR Aspergillus and mucormycosis
- Galactomannan, BD-glucan
- Broncho-alveolar lavage

SEPTAL THICKENING

- Atypical bacterial pneumonia

- Sputum and blood culture
- Antigenuria
- Broncho-alveolar lavage

CAVITATION

- Mycobacteria
- Histoplasma
- Bacterial pneumonia (*S. aureus*)

- Sputum and blood culture
- Mycobacteria culture
- Histoplasma PCR

EXCAVATED NODULES

- Bacterial pneumonia
- Mucormycosis
- Nocardiosis
- Actinomyces
- Aspergillosis

- Sputum and blood culture
- Mucor PCR
- Nocardia PCR
- BD-glucan
- Galactomannan
- Aspergillus PCR

MICRONODULES

- Bacterial pneumonia
- Viral pneumonia
- Mycobacteria

- Sputum and blood culture
- Multiplex virus PCR
- Mycobacteria culture
- CMV, VZV, HSV, PCR

GROUND GLASS OPACITIES

- Pneumocystosis
- Viral pneumonia
- Atypical bacterial pneumonia

- Sputum and blood culture
- Legionella antigenuria
- Induced sputum for Pneumocystis search
- BD-glucan
- Multiplex virus PCR
- CMV, VZV, and HSV blood PCR
- Broncho-alveolar lavage, Pneumocystis IF and PCR

PLEURAL EFFUSION

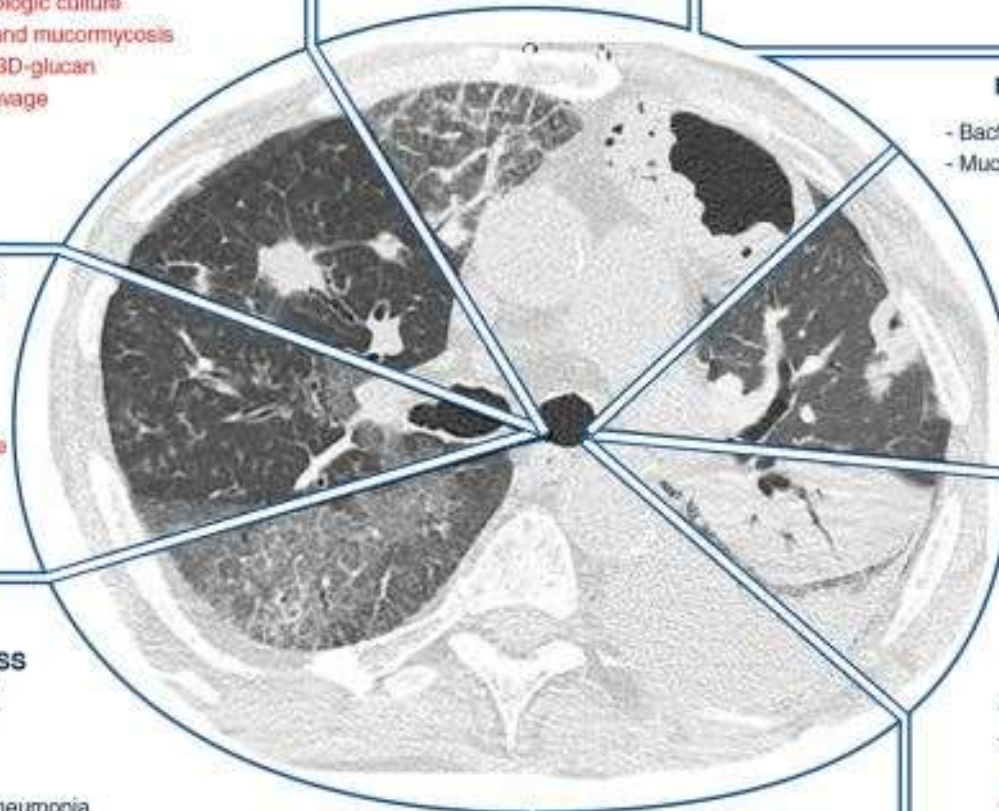
- Bacterial pneumonia
- Tuberculosis

- Sputum and blood culture
- Antigenuria
- Mycobacteria blood culture
- Pleural aspiration and culture

CONSOLIDATION

- Bacterial pneumonia
- Aspergillosis

- Sputum and blood culture
- Antigenuria
- Mycologic sputum culture
- GM, BD-glucan



REFERENCE

1. The committee for The Japanese Respiratory Society guidelines in management of respiratory infections. Pneumonia in immunosuppressed patients. *Respirology* 2004;9,S25–S29.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328.
3. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science* 1995;270:286.
4. Gigliotti F. *Pneumocystis carinii*: has the name really been changed? *Clin Infect Dis.* 2005;41:1752–5.
5. Edman JC, Kovacs JA, Masur H i sur. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature* 1988;334:519.
6. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S i sur. Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia. *Chest* 2007;131:1173.
7. Su YS, Lu JJ, Perng CL, Chang FY. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41:478–82.
8. Cooley L, Dendle C, Wolf J i sur. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies. *Intern Med J* 2014;44:1350–63
9. Kousha M, Tadi R, Soubani AO (2011) Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 20: 156-742. Link: <https://bit.ly/3xZ4FqH>
10. Geftter WB. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *J Thorac Imaging* 1992; 7: 56–74
11. Longbottom JL, Pepys J, Clive FT. Diagnostic precipitin test in *Aspergillus* pulmonary mycetoma. *Lancet* 1964; 1: 588–589.
12. McCarthy DS, Pepys J. Pulmonary aspergilloma—clinical immunology. *Clin Allergy* 1973; 3: 57–70.
13. Priyanka, Choudhary OP, Singh I, Patra G (2020) Aerosol transmission of SARS-CoV-2: The unresolved paradox. *Trav Med Infect Dis* 37: 101869. Link: <https://bit.ly/3fuxQtT>
14. Priyanka, Choudhary OP, Singh I (2021) Protective immunity against COVID-19: Unravelling the evidences for humoral vs. cellular components. *Travel Med Infect Dis* 39: 101911. Link: <https://bit.ly/3hHUVMt>
15. Roberts CM, Citron KM, Strickland B. Intrathoracic aspergilloma: role of CT in diagnosis and treatment. *Radiology* 1987; 165: 123–128