

Türk Toraks Derneği

Bağıışıklığı Baskılanmış Hastalarda Pnömoni Tanı ve Tedavisi Uzlaş Raporu

Özlem Özdemir Kumbasar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Türk Toraks Derneği Solunum Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu tarafından 1998 ve 2002 yıllarında Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberleri hazırlanmış; 2007 yılında rehberlerin yeniden gözden geçirilmesi gündeme gelmiştir. Günümüzde tanı-tedavi rehberi kavramı netleşmiş ve yapılan çalışmaların tanı-tedavi rehberinden çok bir uzlaş raporu hazırlamaya yönelik olduğuna karar verilmiştir.

Pnömoni ile ilgili uzlaş raporlarından biri de bağıışıklığı baskılanmış olgularda pnömoni tanı ve tedavisidir. Bu konu değişik alanlardan (göğüs hastalıkları, infeksiyon hastalıkları, mikrobiyoloji, hematoloji, nefroloji, radyoloji, göğüs cerrahisi) uzmanların katılımıyla ele alınmıştır. Son yenileme çalışmalarına Kasım 2007 tarihinde göğüs hastalıkları, infeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji uzmanlarınca başlanmıştır; çalışmalar sürmektedir. Oluşturulan taslak konuyla ilgili derneklerin görüşlerine sunulmuştur; gelen eleştiriler doğrultusunda düzeltmeler yapılacak, çalışma grubu üyelerince tartışılacak ve en son dernek merkez yönetim kuruluna sunulacaktır. Merkez yönetim kurulu onayladıktan sonra rapor basılıp dağıtılabilecektir.

Uzlaş raporu taslağında girişte bağıışıklığı baskılanmış hasta grubunda görülen akciğer infeksiyonları ve infeksiyon dışı akciğer komplikasyonları anlatılmakta, ardından bu olgu grubuna klinik yaklaşım konusunda öneriler sunulmaktadır. Klinik ve radyolojik özelliklere göre ayırıcı tanı tabloları verilmiştir. Etyolojiye yönelik testler bir tabloda özetlenmiş; nötropenik ve nötropenik olmayan bağıışıklığı baskılanmış hastalar için tanı ve empirik tedavi algoritmaları oluşturulmuştur. Etkene göre tedavi bir tabloda özetlendikten sonra korunma önlemlerine yer verilmiştir. Burada henüz son şekli verilmemiş olan taslaktan bir özet sunulacaktır.

Giriş

Akciğer komplikasyonları, bağıışıklığı baskılanmış olgular için çok önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Sık görülen ve yaşamı tehdit eden bu sorunların erken tanı ve tedavisi gerekir. Ancak bu hasta grubunda tanı güçlükleri yaşanmaktadır.

Bu hasta grubunda mortalite oranı, altta yatan hastalığa, gelişen komplikasyonun türüne ve infeksiyonlarda, infeksiyon etkenine göre değişmekle birlikte genellikle çok yüksektir. Örneğin; kemik iliği nakli alıcılarında mekanik ventilatör desteği gerektiren akciğer infiltrasyonu varlığında mortalite oranı %90'ları geçmektedir.

Altta yatan hastalığın ciddiyeti ve tanı koymadaki güçlükler nedeniyle bu hastalara erken empirik tedavi başlanması gerekmektedir. İnfeksiyöz etkenlerin ve infeksiyon dışı nedenlerin çeşitliliği bu olgularda empirik tedavi belirlenmesini güçleştirmekte ve multidisipliner yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Hastalarda akciğer problemi ortaya çıktığı zaman primer izleyen hekime ek olarak göğüs hastalıkları, infeksiyon hastalıkları, radyoloji, mikrobiyoloji, patoloji, göğüs cerrahisi ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan bir ekibin ortak çabası gerekmektedir. Bu birlikteliğin, sorunun ilk başladığı noktadan sonlanana kadar sürdürülmesine özen gösterilmelidir.

Tanı

Klinik yaklaşım

Bağışıklığı baskılanmış hastada akciğer sorunlarına hızla tanı koymak ve tedaviye başlamak gereklidir. Ancak ayırıcı tanı listesi çok geniştir ve kesin tanı için ileri incelemeler gerekebilir. Öte yandan bu hastalar ileri incelemelere dayanamayacak veya bunların sonucunu bekleyemeyecek durumda olabilir. Bu nedenle çoğu zaman empirik tedavi başlamak gerekmektedir. Empirik tedavi başlarken klinik ve radyolojik ipuçlarından yararlanılmalıdır. Öncelikle bağışıklık yetmezliğinin türü belirlenmelidir.

Bağışıklık baskılanmasının türü: Bağışıklık sisteminin üç bileşeninden (nötrofiller, hücresel bağışıklık, salgısal bağışıklık) herhangi birinde sorun olduğunda infeksiyon olasılığı artar ve bağışıklık baskılanmasının türüne göre olası etkenler değişir (Tablo 1).

Klinik özellikler: İlk basamak çok ayrıntılı bir öykü alınmasıdır. Bağışıklık baskılanmasının türü belirlenen hastanın bağışıklık baskılanmasının süresi, ağırlığı, o dönemde ve geçmişte aldığı tüm tedaviler, radyoterapi öyküsü, kullandığı profilaktik ajanlar, tablonun hastanede mi toplumda mı geliştiği öğrenilmelidir. Hasta öyküsünde hastane koşullarına ilişkin özelliklere de dikkat edilmelidir. Örneğin; hastanede inşaat varlığı nötroopenik hastalarda ve transplant alıcılarında *Aspergillus* infeksiyonlarının sıklığını artırmaktadır.

Pnömoninin ortaya çıkış zamanı özellikle transplant alıcılarında ayırıcı tanıda önemlidir. Gerek hematopoietik kök hücre (HKHN) gerekse solid organ nakli (SOT) sonrasında belirli dönemlerde belirli etkenlerle infeksiyonlar görülmektedir.

Pnömoninin gelişme hızı klinisyen için önemli bir bilgidir. Akut, gürültülü tablo genellikle bakteriler ve virüslerle oluşur. Ancak akciğer ödemi, pulmoner tromboemboli, alveoler hemoraji gibi infeksiyon dışı süreçler de bakteriyel pnömonileri taklit eden akut tablolar oluşturur. Subakut seyirli tablolar sitomegalovirüs (CMV), *Aspergillus*'u; kronik süreçler ise nokardiyoz ve mikobakteriyel infeksiyonları akla getirmelidir. Bazı etkenler bağışıklığın baskılanma düzeyine göre farklı tablolar

Tablo 1. Farklı bağışıklık yetmezliklerinde sık görülen etken mikroorganizmalar

<i>Bağışıklık yetmezliği</i>	<i>Yetmezlik nedeni</i>	<i>Etken mikroorganizma</i>
Granülositopeni	Kazanılmış	<i>Staphylococcus aureus</i>
	İlaçlar	Koagülaz negatif stafilocoklar
	Maligniteler	Viridans streptokoklar
	Otoimmün	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
	Kalitsal	<i>Escherichia coli</i>
	Ailesel nötrojeni	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	Sikliik nötrojeni	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Granülosit fonksiyon bozukluğu	Adezyon bozukluğu	<i>Enterobacter</i> spp.
	Kemotaksi bozukluğu	<i>Citrobacter</i> spp.
	Opsonik yetersizlik	<i>Acinetobacter</i> spp.
	Hücre içi öldürmede eksiklik	
Hücrese bağışıklık bozukluğu	Sitotoksik tedavi	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	Radyasyon	Sitomegalovirüs
	İlaçlar (kortikosteroid, takrolimus, siklosporin, azotioprin vb.)	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
	Allojeneik kemik iliği nakli	<i>Legionella</i> spp.
	Graft Versus Host hastalığı	<i>Nocardia</i> spp.
	Graft Versus Host hastalığı	<i>Aspergillus</i> spp.
	Monoklonal antikor kullanımı	Tüberküloz dışı mikobakteriler
	Lenfoma (özellikle Hodgkin)	Solunum virüsleri
	HIV enfeksiyonu	Herpesvirüsler
		<i>Cryptococcus</i> spp.
	<i>Penicillium marneffeii</i>	
	<i>Toxoplasma gondii</i>	
Hümorale bağışıklık bozukluğu	Kronik lenfositik lösemi	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	Multipl miyeloma	<i>Haemophilus influenzae</i>
	Waldenström makroglobulinemisi	Kapsüllü bakteriler
Aspleni	Fonksiyonel (ilik nakli)	
	Anatomik	

oluşturabilmektedir; örneğin; *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP) AIDS olgularında sinsi, kronik seyirliken, diğer bağışıklığı baskılanmış hastalarda akut, hızlı seyirli tabloya neden olur.

En sık belirtiler öksürük, nefes darlığı ve ateştir. Ancak bazen klinik tablo çok sili olabilir. Deri lezyonları bakteriyel ve fungal enfeksiyonları akla getirmelidir. Yaygın *Nocardia*, *Aspergillus* enfeksiyonlarında deride nodüller bulunabilir. *Aspergillus*, *Fusarium*, *Mucorales* enfeksiyonlarına invaziv sinüzit eşlik edebilir. Yaygın CMV enfeksiyonunda koryoretinit; *Nocardia*, *Aspergillus*, *Pseudomonas*, *Toxoplasma* enfeksiyonlarında beyin apseleri görülebilir.

Basit laboratuvar incelemelerini bu hasta grubunda fazla yararı yoktur. PCP, viral ve bakteriyel pnömonilerde hipoksemi olabilir.

Radyolojik Özellikler: Radyolojik patern ayırıcı tanı konusunda bilgi sağlar; klinik tablo ile birleştirilerek ayırıcı tanı listesi daha da daraltılabilir (Tablo 2, 3).

Tablo 2. Bağışıklığı baskılanmış hastada klinik seyir ve radyolojik görünümüne göre olası etkenler		
<i>Radyolojik görünüm</i>	<i>Klinik</i>	
	<i>Akut</i>	<i>Subakut veya sinsi</i>
Fokal (konsolidasyon)	Bakteriyel <i>Aspergillus</i> <i>Legionella</i>	<i>Aspergillus</i> <i>Nocardia</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , MAC
Nodüler veya kaviteli	Bakteriyel akciğer apsesi <i>Legionella</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Nocardia</i> <i>Aspergillus</i> <i>Cryptococcus</i>
Difüz (interstisyel)	CMV <i>Pneumocystis carinii</i>	CMV <i>Pneumocystis carinii</i> Respiratuar sinsi viral virüs Miliyer tüberküloz

CMV: Sitomegalovirüs, MAC: *Mycobacterium avium complex*.

Tablo 3. Radyolojik görünümüne göre olası enfeksiyon dışı nedenler		
<i>Difüz</i>	<i>Nodüler ya da kaviteli</i>	
Akciğer ödemi (kardiyak ya da non-kardiyak)	Malignite	Fokal
BOOP	Septik emboli	BOOP
NİP	Kaposi	NİP
LİP	Posttransplant lenfoproliferatif hastalık	Radyasyon pnömonitisi
İlaca bağlı pnömonitis		Pulmoner emboli ve infarktüs
Lenfanjitis karsinomatoza		Fantom tümör
Alveoler hemoraji		Primer/metastatik tümör
Lösemik tutulum		Atelektazi
Üremik akciğer		Kaposi
Radyasyon pnömonitisi		

BOOP: Bronşiolitis obliterans organize pnömoni, NİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni.

Etyolojiye yönelik tanısal testler

Bağışıklığı baskılanmış hastada pnömoni tanısında anamnez, fizik bakı bulguları ve radyolojik incelemelerin yanı sıra, invaziv ya da noninvaziv yöntemlerle elde edilen solunum yolları örneklerinin mikrobiyolojik ve patolojik açıdan incelenmesi

önem taşımaktadır. Klinik radyolojik özelliklerin düşündürdüğü etkenlere göre bu örneklerden uygun incelemeler istenmelidir.

Mikrobiyolojik tanılamada solunum yolu örneklerinin mikroskopik direkt boyasız preparatları *Aspergillus* ve diğer mantar elemanlarının; boyalı preparatlar ise çok çeşitli mikroorganizmaların tanınmasında yararlı yöntemlerdir. Bu örneklerin bakteriyel, mikobakteriyel, viral ve fungal kültürleri önemlidir. Ayrıca özellikle kantitatif bakteriyel kültürlerinin özgül ve duyarlı yöntemler olduğu bilinmektedir. Pnömoniler sıklıkla bakteremi ya da fungemi ile birlikte olduğu için, bu olgulardan kan kültürü gönderilmesi de gereklidir.

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda antikor saptanmasına dayanan testler pek yararlı değildir.

Mikroskopik bakı ve kültür yöntemleri dışında mikroorganizmaya özgü antijenlerin (direkt floresan antikor, lateks aglütinasyon, radyoimmün assay, enzim immünassay vb.) ve nükleik asitlerin saptanması da (hibridizasyon, polimeraz zincir reaksiyonu vb.) özellikle hızlı tanıda önemlidir. Örneğin; *Legionella* enfeksiyonları tanısında idrarda *Legionella* antijeninin, CMV hastalığında CMV antijenemisinin ve kanda kantitatif CMV DNA ve RNA'nın gösterilmesi tanı koydurucudur. *Aspergillus* için galaktomannan (*Aspergillus* antijeni), beta-D gluklan değerlidir. Beta-glukan PCP için de yararlı bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastada görülen pnömoni etkenlerin tanısında önerilen antijen ve nükleik asit testleri

	Örnek	Tanı testi	Özellikler
<i>Legionella pneumophila</i>	İdrar	<i>Legionella</i> antijeni DFA	Özgüllük ve duyarlılık > %90
CMV	Kan	• CMV antijeni (pp65) IFA • Kantitatif CMV DNA ve m RNA	Özgüllük ve duyarlılık > %95 Özgüllük ve duyarlılık > %95
Toplumdan kazanılmış viral solunumsal etkenler	BAL	• TKVSE antijenleri DFA • NAT (multipleks PCR)	Özgüllük: %95 Duyarlılık: %57-93 Özgüllük: %95 Duyarlılık: %25-95
<i>Aspergillus</i>	Kan	• <i>Aspergillus</i> antijeni *(galaktomannan) • Beta-glukan testi (≥ 20 pg/mL),	Özgüllük: %86-99 Duyarlılık: %67-100 Özgüllük: %52-100 Duyarlılık: %55-100
<i>Pneumocystis jiroveci</i> (PCP)	BAL Serum	• PCP antijeni DFA • Beta-glukan testi (≥ 20 pg/mL),	Özgüllük: %94.7 Duyarlılık: 90.8 Çalışmalar sürüyor**
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Kan	Kriptokok antijeni	Özgüllük ve duyarlılık = %90

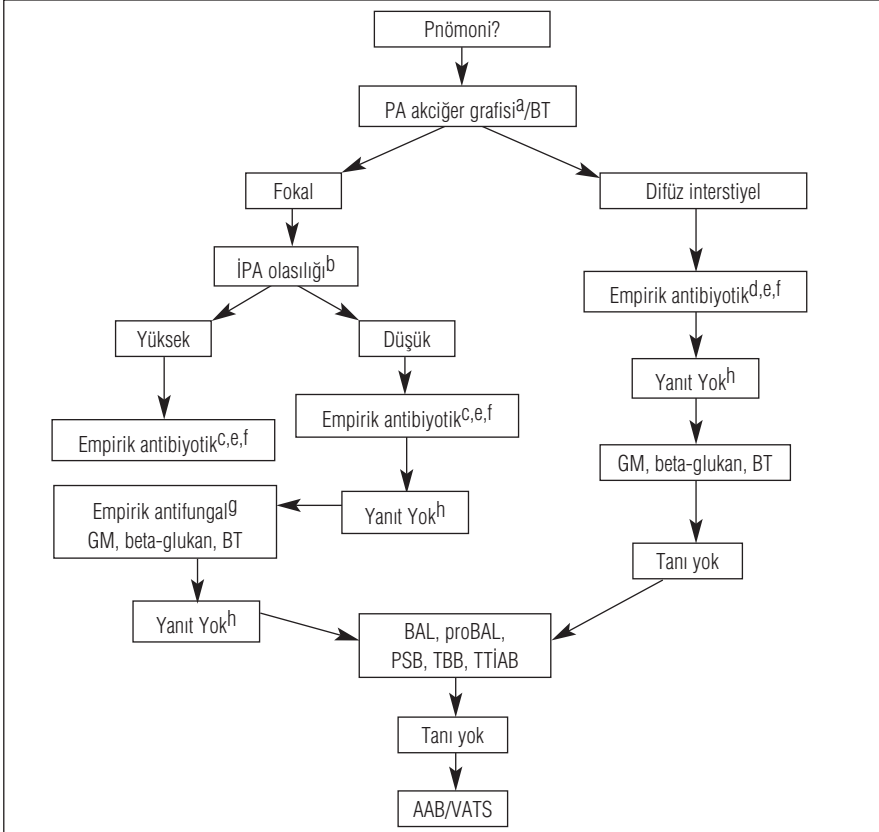
CMV: Sitomegalovirüs, BAL: Bronkoalveoler lavaj.

**Aspergillus* için BAL'da antijen arama ve kantitatif nükleik asit testleri konusunda araştırmalar vardır.

** Kontrol ve diğer akciğer hastalıkları grubu ile PCP grubu değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (> 500 pg/mL anlamlı bulunmuş).

Tedavi

Akciğer infiltrasyonu olan nötropenik ve nötropenik olmayan hastalar için tanı ve tedavi yaklaşımı algoritmaları özetlenmiştir (Şekil 1,2).



Şekil 1: Nötropenik hastada pnömoni tanı ve tedavi yaklaşımı.

a: PA akciğer grafisi normal saptanan hastalarda bilgisayarlı tomografi çekilmelidir.

b: İnvaziv pulmoner aspergillozis (İPA): nötrofil sayısı < 100/mm³ olması, nötropeni süresinin 10 günden uzun olması veya hastanın hemoptizi, plöretik ağrı semptomlarının olması durumunda İPA olasılığı yüksektir.

c: Balgam, varsa plevral sıvı ve kan kültürleri alındıktan sonra antipsödomonal etkili beta-laktam antibiyotik başlanmalı.

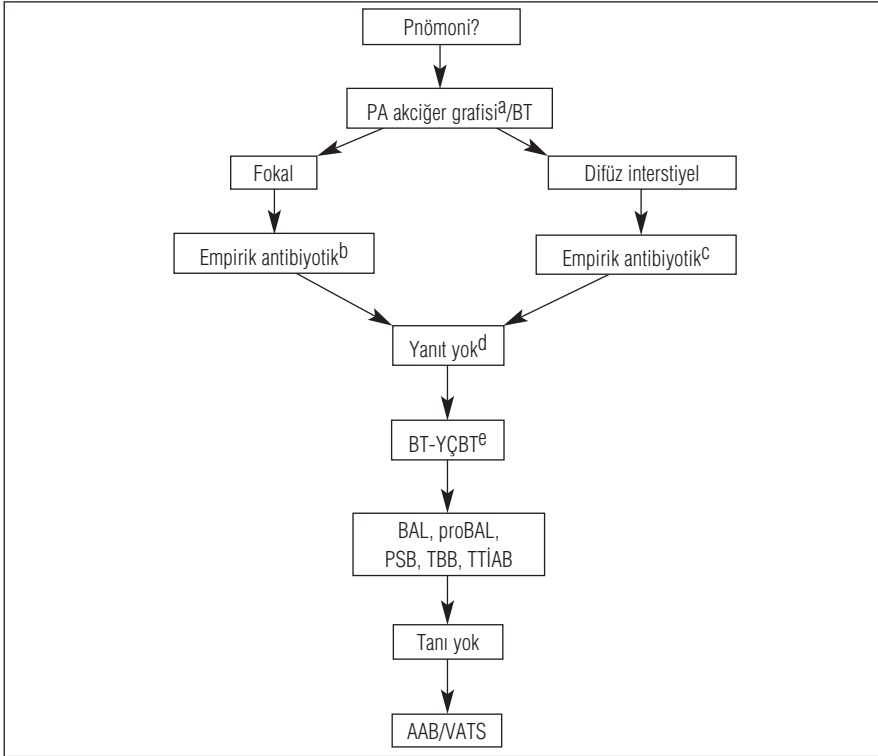
d: Balgam, varsa plevral sıvı ve kan kültürleri alındıktan sonra antipsödomonal etkili beta-laktam + trimetoprim-sülfametoksazol başlanmalı.

e: Hasta hipotansif veya şokta ise, MRSA ile kolonize ise, takip edildiği üniteye dirençli gram-pozitif bakterilerle infeksiyon sıklığı yüksek ise, gram-pozitif bakterilere bağlı klinik olarak dokümanite edilmiş infeksiyon var ise (kateter çıkış yerinden pürülan akıntı vb.) glikopeptid veya linezolid eklenmesi düşünülebilir. Uzun süre kortikosteroid tedavisi alan hastalarda *Legionella* infeksiyonu akla gelmelidir.

f: Antipsödomonal beta-laktam ile tek ajanlı tedavi aminoglikozidli kombinasyonlar kadar etkilidir. Hastada ağır sepsis veya septik şok varsa veya dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonu düşünülüyorsa tedaviye aminoglikozid eklenebilir.

g: Empirik ve etkene yönelik tanımlansın. Empirik ve etkene yönelik antifungal tedavi için.

h: Yanıt yok: Tedavi altında klinik ve radyolojik kötüleşme olması veya kliniği stabil hastada ateşin beş-yedi günlük tedaviye rağmen devam etmesi. Hasta nötropeniden çıkma aşamasında ise klinik durumda kötüleşme olmaksızın radyolojik bulguların paradoksal olarak kötüleşebileceği unutulmamalıdır.



Şekil 2: Nötropenik olmayan BBH'de tanı ve tedavi yaklaşımı.

a: PA akciğer grafisi normal saptanan hastalarda bilgisayarlı tomografi çekilmelidir.

b: Bu olgular altında yatan hastalığı olan toplum kökenli pnömonili hastalar gibi değerlendirilmeli ve empirik tedavi beta-laktam + makrolid şeklinde düzenlenmelidir. Pnömoni hastanede gelişmiş ise hastane kökenli pnömoniler için geçerli önerilere uyulmalıdır. Empirik antibiyotik tedavisinden önce balgam, pleural sıvı (varsa) ve kan kültürleri alınmalıdır.

c: Balgam, pleural sıvı (varsa) ve kan kültürleri alındıktan sonra kinolon/makrolid + trimetoprim-sülfametoksazol kombinasyonu önerilir. Hastanın PCP profilaksisi alıp almaması, sitomegalovirüs veya *Legionella* enfeksiyonu için riskli grupta olup olmaması, antimikrobiyal tedavi alıp almadığı ve organ alıcısı ise enfeksiyonun zamanı, rejeksiyon veya GvHD varlığı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır.

d: Yanıt yok: Tedavi altında klinik ve radyolojik kötüleşme olması veya kliniği stabil hastada ateşin beş-yedi günlük tedavide rağmen devam etmesi.

e: İnvaziv pulmoner aspergilloz bulguları (hemoptizi, plöretik ağrı) veya yakın zamanda uzamış/derin nötropeni öyküsü varsa invaziv girişimden önce empirik antifungal tedavi eklenmesi önerilir.

Kaynaklar

1. Aronchick JM. Pulmonary infections in cancer and bone marrow transplant patients. *Semin Roentgenol* 2000; 35:140-51.
2. Baughman RP. The lung in the immunocompromised patient. *Respiration* 1999; 66:95-109.
3. Camps M, Pumarola T, Moreno A, et al. Virological diagnosis in community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2007 Oct 24 [Epub ahead of print].
4. Chamilos G, Kontoyiannis DP. Defining the diagnosis of invasive aspergilliosis. *Med Mycol* 2006; 44:163-72.

5. Cunha BA. Pneumonias in the compromised host. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15:591-612.
6. Franquet T, Gimenez A, Hidalgo A. Imaging of opportunistic fungal infections in immunocompromised patients. *Eur J Radiol* 2004; 51:130-8.
7. Franquet T. Imaging of pulmonary infections: Trends and algorithms. *Eur Respir Mon* 2004; 30:51-75.
8. Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15:457-82.
9. Hohenthal U, Itala M, Salonen J, et al. Bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with haematological malignancy-value of new microbiological methods. *Eur J Haematol* 2005; 74:203-11.
10. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM. An official ATS workshop summary: Recent advances and future directions in *Pneumocystis pneumonia* (PCP). *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:655-64.
11. Joos L, Chhajed PN, Wallner J, et al. Pulmonary infections diagnosed by BAL: A 12-year experience in 1066 immunocompromised patients. *Respiratory Medicine* 2007; 101:93-7.
12. Joos L, Tamm M. Breakdown of pulmonary host defense in the immunocompromised host. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:445-8.
13. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:22-48
14. Leung AN, Muller NL. Pulmonary disease in the immunocompromised host (Non-AIDS). In: *Pulmonary and Cardiac Imaging. Lung Biology in Health and Disease* 1997: 103:19-40.
15. Marty FM, Koo S, Bryar J, Baden LR. (1->3) Beta-D-glucan assay positivity in patients with *Pneumocystis (carinii) jiroveci pneumonia*. *Ann Intern Med* 2007; 147:70-2.
16. Pecham D, Elliot MW. Pulmonary infiltrates in the immunocompromised: Diagnosis and management. *Thorax* 2002; 57(Suppl 2):3-7.
17. Procop GW, Haddad S, Quinn J, et al. Detection of *Pneumocystis jiroveci* in respiratory specimens by four staining methods. *J Clin Microbiol* 2004; 42:3333-5.
18. Quadri TL, Brown AE. Infectious complications in the critically ill patient with cancer. *Semin Oncology* 2000; 27:335-46.
19. Rano A, Agusti C, Sibila O, Torres A. Pulmonary infections in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:213-7.
20. Segal BH, Walsh TJ. Current approach to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:707-17.
21. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV infected immunocompromised patient: Etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. *Chest* 2004; 125:260-71.
22. Soubani A, Chandraseker PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121:1988-99.
23. Syrmis MW, Whiley DM, Thomas M, et al. A sensitive, specific, and cost-effective multiplex reverse transcriptase-PCR assay for the detection of seven common respiratory viruses in respiratory samples. *J Mol Diagn* 2004; 6:125-31.
24. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, et al. Serum indicators for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*. *Chest* 2007; 131:1173-80.
25. The committee for The Japanese Respiratory Society guidelines in management of respiratory infections. *Pneumonia in immunosuppressed patients. Respirology* 2004; 9:25-9.
26. Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, Burger CD. Pulmonary complications in bone marrow transplantation: A practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 2004; 25:189-201.