

Elżbieta RadzikowskaIII Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. K. Roszkowski-Śliż

Zapalenia płuc w immunosupresji — ogólne problemy kliniczne

Pneumonia in immunocompromised patients — general clinical view

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 3: 236–243

Wstęp

Zakażenia układu oddechowego stanowią najczęstszą postać zakażeń u chorych z obniżoną odpornością. W przeszłości dotyczyły głównie wąskiej grupy osób z wrodzonymi defektami immunologicznymi. Rozwój chemioterapii nowotworów, transplantologii, leczenia immunosupresyjnego chorób układowych oraz celowanych terapii immunologicznych doprowadził do ekspansyjnego poszerzenia się grupy chorych, u których obserwowane są ciężkie zaburzenia odporności. Dodatkowo znacząco na zwiększenie wagi problemu wpływa fakt epidemii zakażenia wirusem HIV.

Zapalenia płuc u chorych z upośledzoną odpornością stanowią ogromne wyzwanie dla zespołu leczącego, ale również diagnostycznego. Dotyczą ciężko chorych na choroby będące przyczyną immunosupresji, w złym stanie ogólnym, nierzadko wymagających inwazyjnej diagnostyki. Z drugiej zaś strony diagnostyka ta musi być wielokierunkowa, obejmować wiele nietypowych i rzadkich patogenów oraz powinna oceniać stan zaawansowania choroby podstawowej. Rokowanie u chorych z zakażeniami w przebiegu immunosupresji jest często złe i wynika nie tylko z nasilenia zaburzeń odporności, ale też z opóźnienia diagnostycznego i leczniczego spowodowanego często nietypowymi objawami zakażenia, trudnościami z identyfikacją czynnika zakaźnego, toksycznością terapii wielu zakażeń oraz uszkodzeniem wielonarządowym [1–4].

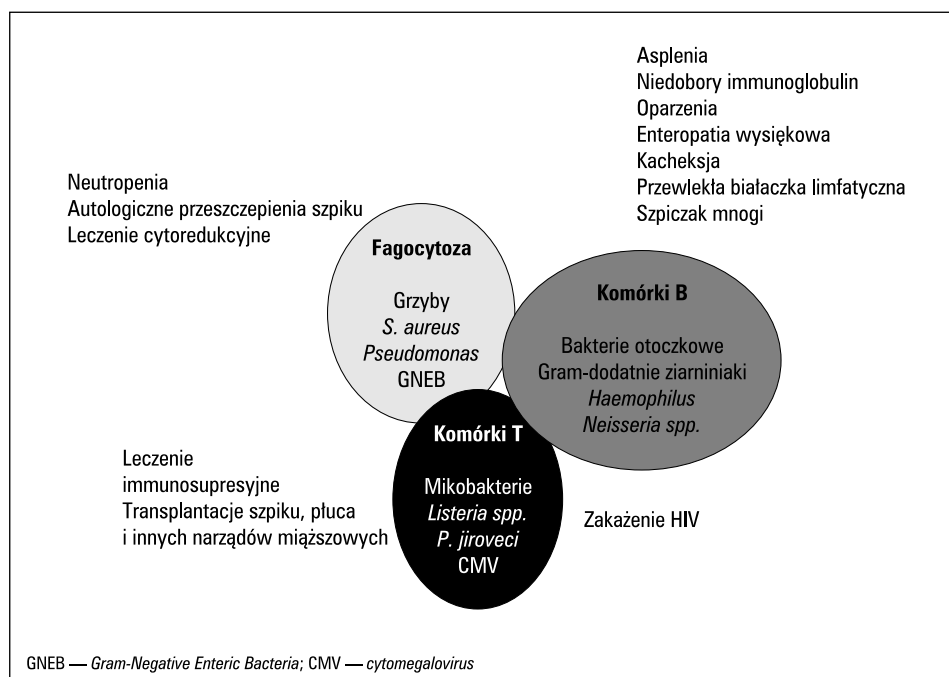
Definicja immunosupresji

Immunosupresja to przejściowy lub stały stan uszkodzenia funkcji mechanizmów odporności komórkowej i/lub humoralnej wynikający z hamowania procesu wytwarzania przeciwciał i komórek odpornościowych przez różne czynniki zwane immunosupresorami z istotnie zwiększonym ryzykiem zakażeń wywołanych organizmami oportunistycznymi i/lub zwiększonym ryzykiem pewnych zakażeń nieoportunistycznych.

Powyższa definicja jest nieprecyzyjna. Mimo że wiele chorób stanowi czynnik predysponujący do zachorowania na zapalenie płuc, a pacjenci cechują się pewnym stopniem uszkodzenia odporności, to zakażenia w przebiegu tych chorób nie są klasyfikowane jako zakażenia w immunosupresji. Chorobami tymi są: cukrzyca, marskość wątroby czy niewydolność nerek. Podobnie jest z definiowaniem immunosupresyjnej dawki steroidów. Dlatego też kładzie się szczególny nacisk na fakt wystąpienia zakażenia, charakterystycznego dla danego typu immunosupresji [1, 5–8].

Układ odpornościowy tradycyjnie dzieli się na ten związany z odpowiedzią immunologiczną typu komórkowego oraz na układ związany z odpowiedzią typu humoralnego. Podział jest schematyczny, albowiem w rzeczywistości obie części układu immunologicznego wzajemnie ze sobą kooperują i ich funkcja jest ściśle ze sobą związana. Niemniej jednak zakażenia związane z dysfunkcją poszczególnych części układu immunologicznego

Adres do korespondencji: dr n. med. Elżbieta Radzikowska, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Płocka 26, 01–138 Warszawa, e.radzikowska@wp.plPraca wpłynęła do Redakcji: 10.10.2009 r.
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 0867–7077



Rycina 1. Patogeny identyfikowane u chorych w zależności od typu uszkodzenia odporności

wykazują pewną specyfikę, którą przedstawiono na rycinie 1.

Zakażenia oportunistyczne i nieoportunistyczne

Zakażenia oportunistyczne to najczęściej endogenne zakażenia charakterystyczne dla osób o obniżonej odporności, wywołane głównie patogenami rezydentnymi.

Wyróżnia się następujące grupy organizmów oportunistycznych:

- Bakterie:
 - prątki gruźlicy;
 - prątki niegruźlicze;
 - Salmonella sp.*;
 - Clostridium difficile*;
- Wirusy z grupy *herpes* (np. wirus cytomegalii, ospy wietrznej, opryszczki);
- Grzyby:
 - Pneumocystis jiroveci*;
 - Grzyby pleśniowe — *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*;
 - Grzyby drożdżopodobne — *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*;
- Pierwotniaki — *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis*.

Chociaż zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi są charakterystyczne dla immunosupresji, nie tylko one mogą być przyczyną zapaleń płuc u chorych z zaburzeniami odporności. W przebiegu upośledzenia funkcji limfocytów B może docho-

dzić do zakażeń bakteriami otoczkowymi, takimi jak *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella sp.* czy *Haemophilus influenzae*. Natomiast zakażenia wywołane *Pseudomonas aeruginosa* czy prątkiem gruźlicy mogą być wczesnymi objawami immunosupresji w przebiegu zakażenia wirusem HIV [5, 9–11].

Klasyfikacja stanów związanych z immunosupresją

Immunosupresja jest klasyfikowana w zależności od typu dominującego uszkodzenia układu immunologicznego i związanych z nim charakterystycznych zakażeń.

Przykładem wrodzonych niedoborów typu humoralnego jest pospolity zmienny deficyt odporności oraz selektywne niedobory poszczególnych klas immunoglobulin: IgG, IgA, IgM. Ponadto upośledzenie odporności typu humoralnego obserwuje się w: aspleni, zespole nerczycowym, wysiękowej enteropatii, rozległych oparzeniach, zespole wyniszczenia, przewlekłej białaczce limfatycznej i szpiczaku mnogim [5, 12, 13]. Ze względu na stosunkowo długi okres latencji między uszkodzeniem a wywołanym przez nie niedoborem typu humoralnego rzadko leczenie immunosupresyjne jest przyczyną tego typu niedoboru.

Najczęściej obserwuje się niedobory odporności typu komórkowego. Uszkodzenie głównie liczby i funkcji komórek T występuje w przebiegu zakażenia wirusem HIV, immunosupresji po przeszczepieniach szpiku i narządów mięszszowych,

w tym szczególnie płuc, steroidoterapii, leczeniu immunosupresyjnym. Dominującym typem zakażeń są w tych przypadkach infekcje drobnoustrojami oportunistycznymi [14–18].

Leczenie cytotredukcyjne chorób nowotworowych skutkuje głównie neutropenią, a związane z nią infekcje to: grzybice, zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi oraz paciorkowcami [19–26].

Obrazy kliniczny i radiologiczny zapaleń płuc w przebiegu niedoborów odporności są nierzadko odmienne od najczęściej spotykanych. Chorzy są w ciężkim stanie ogólnym z nasiloną dusznością, mają cechy niewydolności oddechowej. Obserwuje się niezbyt nasilone gorączkowanie będące przejawem anergii. Czasem występuje wysoka gorączka, szczególnie u osób z pozapłucnymi ogniskami zakażenia [2].

W początkowym okresie choroby u 10–20% pacjentów w badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie wykrywa się zmian. Dopiero kolejne badania radiologiczne klatki piersiowej lub tomografia komputerowa pozwalają uwidocznić nacieki zapalne. Ponadto zakażenia o typowej lokalizacji w obrazie radiologicznym klatki piersiowej umiejscawiają się nietypowo. Na przykład gruźlica u chorych z prawidłową odpornością najczęściej zajmuje górne pola płucne, natomiast u pacjentów w immunosupresji częściej występuje w postaci rozsianej, w dolnych lub środkowych polach płucnych oraz zajmuje narządy pozapłucne [24, 25].

Czasem na podstawie obrazu radiologicznego można wysunąć sugestię co do ewentualnego czynnika przyczynowego zapalenia płuc. Jednak w przypadku zapaleń płuc w przebiegu immunosupresji zgodność nawet doświadczonych radiologów w ocenie potencjalnego czynnika przyczynowego zmian jest mała — na przykład w przypadku zakażenia wirusem cytomegalii wynosi 25%, a w przypadku aspergilozy 38%. Najwyższą, bo 100-procentową zgodność między wynikami badań bakteriologicznych a obrazem radiologicznym obserwowano u chorych na pneumocystozę zakażonych wirusem HIV [3, 6, 7].

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić progresję choroby zasadniczej — na przykład u pacjentów po przeszczepieniach reakcję przeszczep przeciwko gospodarzowi, zarostowe zapalenie oskrzelików, organizujące się zapalenie płuc, limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc, reakcje polekowe [6, 11, 22, 23]. Kolejnymi schorzeniami wymagającymi różnicowania z zakażeniami są zmiany płucne bezpośrednio związane z chorobami, w których przebiegu dochodzi do immunosupresji — na przykład nacieki nowotworowe w płucach czy rozsiew nowotworu drogą naczyń limfa-

tycznych bądź krwionośnych. Ponadto choroby będące przyczyną leczenia immunosupresyjnego same w sobie mogą wywoływać zmiany płucne — na przykład choroby tkanki łącznej, czy inne choroby autoimmunologiczne. Dodatkowo wiele różnorodnych zmian płucnych może być wynikiem reakcji na stosowane w tych chorobach leki (antagoniści czynnika martwicy nowotworu — anty-TNF [*tumor necrosis factor*], bleomycyna, endoksan, rapamycyna i inne blokery mTOR, leki blokujące receptory dla naskórkowego czynnika wzrostowego). Należy pamiętać, że u chorych leczonych immunosupresyjnie istnieje większe prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwory, zwłaszcza wywodzące się z układu krwiotwórczego. Często przyczyną zmian płucnych u chorych w immunosupresji, występującą samodzielnie lub towarzyszącą zakażeniu, jest zatorowość płucna [6, 24].

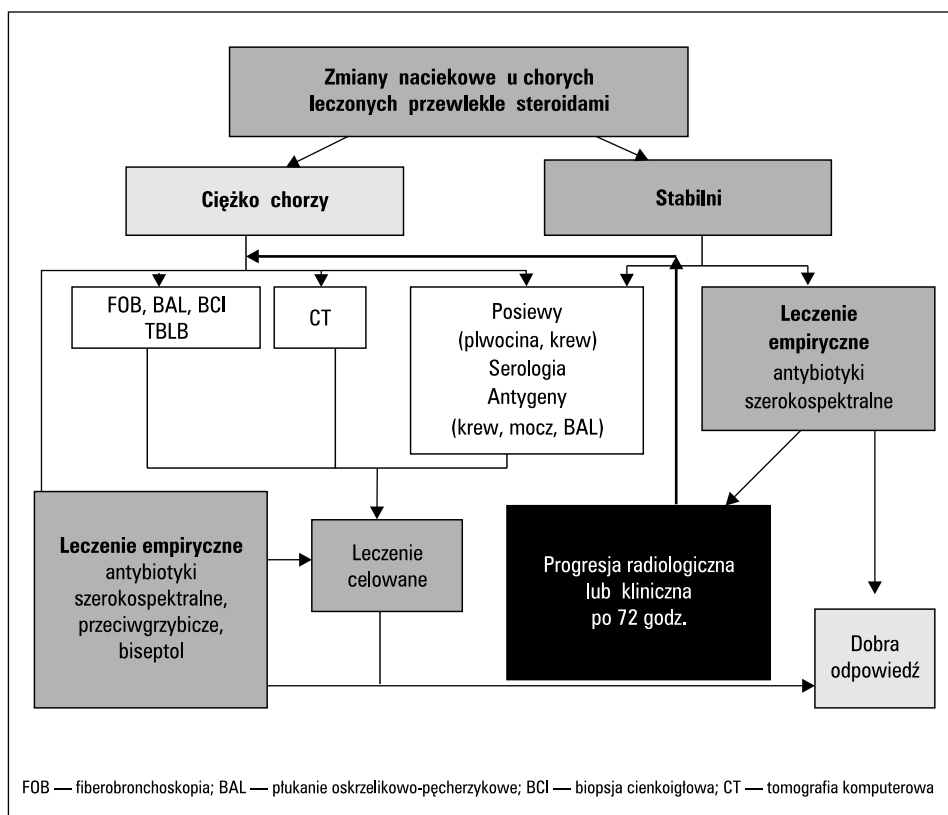
U pacjentów z obniżoną odpornością, diagnozowanych inwazyjnie z powodu zapalenia płuc, prawdopodobieństwo powikłań jest większe. W trakcie bronchoskopii u 1–15% tego typu chorych obserwowano objawy niepożądane, natomiast po biopsji cienkoigłowej u 15–46% chorych, zaś biopsja otwarta płuca była obarczona 1,6–5-procentowym ryzykiem zgonu [6, 7, 11, 15].

Steroidoterapia

Steroidoterapia jest jedną z najczęściej spotykanych postaci immunosupresji. Uważa się, że dzienna dawka prednizonu powyżej 10 mg lub kumulacyjna powyżej 700 mg oraz ekwiwalentne dawki innych steroidów wpływają znacząco na układ immunologiczny, zwiększając ryzyko zakażeń, głównie oportunistycznych. Nawet krótko podawane, ale wysokie dawki steroidów, na przykład stosowane u chorych z obrzękiem mózgu, mogą wywoływać istotne obniżenie odporności [27, 28]. W przebiegu tego typu leczenia upośledzona jest większość funkcji układu immunologicznego, między innymi zdolność do fagocytozy [5]. Najczęstszymi zakażeniami są zakażenia Gram-ujemnymi i Gram-dodatnimi bakteriami, prątkami typowymi i atypowymi, grzybami, szczególnie *Pneumocystis jiroveci* (ryc. 2). U około 1% chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) leczonych przewlekłe steroidami dochodzi do rozwoju inwazyjnej postaci aspergilozy [18, 27–29].

Zapalenia płuc u chorych leczonych antagonistami czynnika martwicy nowotworu

W ciągu ostatniej dekady uległa zwiększeniu grupa pacjentów leczonych czynnikami hamujący-



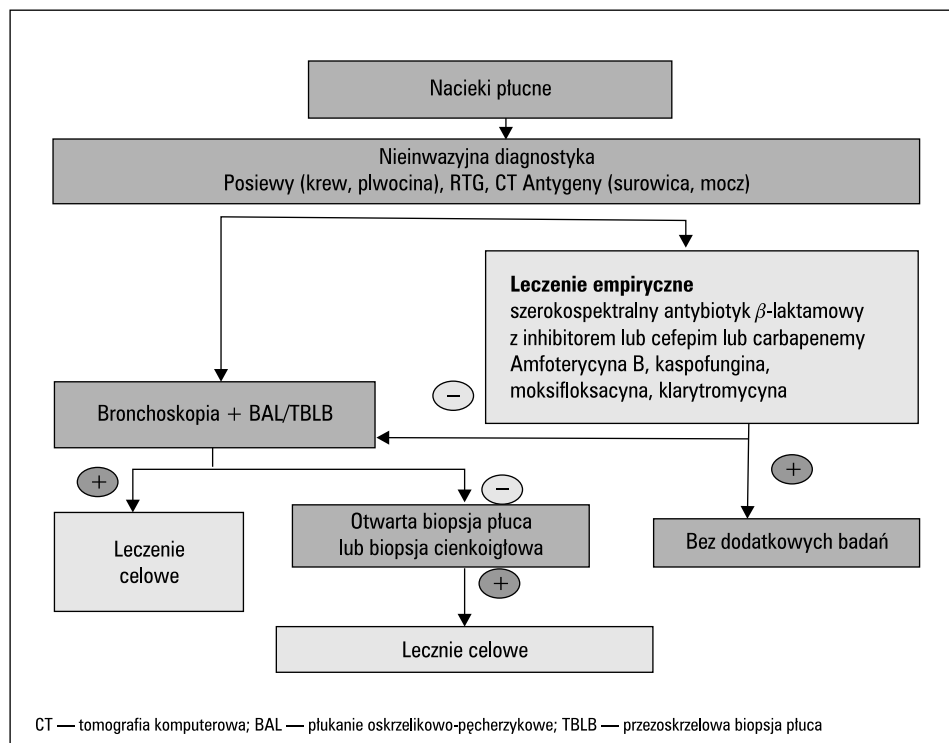
Rycina 2. Algorytm diagnostyczny zapaleń płuc u chorych leczonych steroidami

mi działanie prozapalnych cytokin, w tym szczególnie anti-TNF- α . Leczeni są nimi chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów, chorobę Leśniowskiego-Crohna czy inne choroby autoimmunizacyjne. Stosowanie infliksimabu, etanerceptu i adalimumabu jest obciążone większym ryzykiem gruźlicy, listeriozy oraz zakażeń grzybiczych. Dlatego przed wdrożeniem tego typu leczenia wskazane jest wykluczenie zakażenia prątkiem gruźlicy oraz innymi patogenami. W trakcie leczenia anti-TNF- α należy zwracać uwagę na możliwości rozwoju aktywnej gruźlicy, w tym nietypowych postaci tej choroby. W przypadku chorych zakażonych prątkiem (dodatni test tuberkulinowy lub *interferon gamma releasing assay*) wskazane jest leczenie profilaktyczne [30–32].

Zakażenia u chorych w neutropenii i po autologicznym przeszczepieniu szpiku

Neutropenia jest najczęściej obserwowanym niepożądanym efektem leczenia cytoredukcyjnego, a postęp zakażenia bywa przyczyną zgonu. Predysponuje ona głównie do zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi i Gram-ujemnymi oraz grzybiczymi. Pacjenci z gorączką neutropeniczną wymagają hospitalizacji, empirycznej parenteralnej antybiotykoterapii i leczenia przeciwgrzybiczego [19–21,

33, 34] (ryc. 3). Zgodnie z rekomendacjami *European Society for Medical Oncology* (ESMO) u chorych z gorączką leukopeniczną w dobrym stanie ogólnym, z niskim ryzykiem powikłań ocenionym w skali *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC) na powyżej 21 (tab. 1), proponuje się podawanie antybiotyków w formie doustnej [21, 33]. Ryzyko ciężkiej infekcji zależy od stopnia nasilenia neutropenii ($< 1000/\mu\text{l}$) oraz czasu jej trwania. Należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość grzybiczego zapalenia płuc u chorych z neutropenią trwającą dłużej niż 10 dni. W skład empirycznego leczenia wchodzi antypseudomonalne antybiotyki β -laktamowe i aminoglikozydy lub fluorochinolony. U chorych z neutropenią trwającą powyżej 10 dni wskazane jest dołączenie leczenia przeciwgrzybiczego. Z uwagi na możliwość zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi oraz wielolekoopornymi przed wdrożeniem leczenia zalecana jest maksymalnie szeroka diagnostyka mikrobiologiczna. Równie istotne są badania obrazowe, zwłaszcza wysokorozdzielcza tomografia komputerowa (HRCT, *high resolution computed tomography*). Wiele infekcji we wczesnej fazie nie daje jeszcze zmian w obrazie RTG, a w obrazie HRCT są już widoczne, odpowiadające naciekom w dystalnych drogach oddechowych czy w śródmiąższu.



Rycina 3. Schemat diagnostyczny zapaleń płuc u chorych w neutropenii

Tabela 1. Indeks *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*

Cecha	Punktacja
Stopień nasilenia objawów: brak lub niewielkie	5
Bez niedociśnienia	5
Bez POChP	4
Nowotwór inny niż hematologiczny lub brak w wywiadzie zakażenia grzybiczego	4
Bez odwodnienia	3
Stopień nasilenia objawów: średni	3
Gorączka w okresie pobytu poza szpitalem	3
Wiek < 20 lat	2

> 21 pkt — niskie ryzyko powikłań; POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc

Zapalenia płuc u pacjentów leczonych autologicznym przeszczepieniem szpiku należą do zasadniczych przyczyn zmian chorobowych i zgonów w tej grupie chorych. Wynikają one z bardzo intensywnej chemioterapii stosowanej w celu ablacji szpiku oraz związanych z nią zaburzeń hematologicznych, a dodatkowym czynnikiem ryzyka rozwoju ciężkiego zakażenia jest leczenie utrzymujące przeszczep. Najczęstszymi zakażeniami są: cytomegalowirusowe zapalenie płuc, inwazyjna aspergiloza i pneumocystoza.

Śmiertelność związana z tymi zakażeniami jest wysoka i przekracza 70%. Dodatkowo należy brać pod uwagę możliwość reakcji przeszczep przeciwko gospodarzowi i zarostowego zapalenia oskrzelików.

Zakażenia zwiększają prawdopodobieństwo odrzucenia przeszczepu, z drugiej zaś strony proces odrzucania sprzyja rozwojowi zakażeń [34–37].

Zakażenia u chorych po przeszczepieniach narządów mięszzowych

Zakażenia u chorych po przeszczepieniach narządów mięszzowych są związane z reaktywacją utajonego zakażenia w przeszczepianym narządzie, z reaktywacją zakażenia latentnego u biorcy przeszczepu lub z zakażeń związanych z leczeniem immunosupresyjnym, a we wczesnym okresie po przeszczepieniu dodatkowo z zakażeniami wewnątrzszpitalnymi [11, 12, 17, 38].

Ogromną rolę odgrywa więc wykluczenie możliwych infekcji u dawcy przeszczepu, w tym szczególnie zakażeń wirusami z grupy *herpes*, hepatowirusami, prątkiem gruźlicy. Zadanie to nie jest proste, tym bardziej że często ograniczenia czasowe uniemożliwiają pełną diagnostykę. Pogłębienie badań o diagnostykę metodami genetyki molekularnej pozwala na bardziej precyzyjne ustalenie obecności zakażenia. Ponadto, zwłaszcza

zały się nowe wytyczne diagnostyki i leczenia grzybic układowych opracowane przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoases Study Group* (EORTC/MSG) [40–42]. Wyodróżniono trzy grupy diagnostyczne: potwierdzoną inwazyjną grzybicę, prawdopodobną i możliwą. Pewne rozpoznanie inwazyjnego zakażenia grzybami pleśniowymi jest związane ze stwierdzeniem grzybni w materiale tkankowym, wyhodowanie grzyba ze sterylnego materiału, w tym z krwi. Podobne kryteria dotyczą drożdżaków — dodatkowo potwierdzeniem kryptokokozy jest stwierdzenie antygeny grzyba w płynie mózgowo-rdzeniowym. Natomiast kryteria rozpoznawania prawdopodobnej i możliwej inwazyjnej grzybicy są skomplikowane i opierają się na: ocenie czynników predysponujących do zachorowania, stanu klinicznego chorego, wynikach badań obrazowych, badań mikologicznych, w tym również testów wykrywających antygeny ściany komórkowej grzybów.

Opracowano także szczegółowe wytyczne dotyczące leczenia inwazyjnych grzybic w zależności od stanu immunologicznego chorego oraz zajętych narządów. Leczenie inwazyjnej grzybicy wywołanej pleśniami jest oparte głównie na amfoterycynie B, jednak w ostatnim czasie wykazano skuteczność vorikonazolu i pozakonazolu [43]. Kandydozę leczy się najczęściej flukonazolem, jednak w przypadku zakażenia niektórymi opornymi szczepami *Candida glabrata* lub *krusei* wskazane jest leczenie kaspofunginą lub amfoterycyną B [41].

Wprowadzenie profilaktycznego leczenia trimetoprimem-sulfometoksazolem w znaczący sposób wpłynęło na zmniejszenie liczby zakażeń wywołanych takimi drobnoustrojami, jak: *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria sp.* oraz wielu innych Gram-dodatnich i Gram-ujemnych bakterii wrażliwych na ten chemioterapeutyk [44].

Ryzyko zakażenia wzrasta w przypadku uprzednio przebytych przez biorcę terapii immunosupresyjnych, między innymi leczenia pulsami steroidowymi lub plazmaferezami. Ponadto chorzy z wyższym ryzykiem odrzucenia przeszczepu, z cechami wczesnego odrzucenia przeszczepu, dysfunkcją przeszczepu, zakażeniami rany, długą intubacją czy przedłużonym utrzymywaniem cewników mają również wyższe ryzyko infekcji [11, 12].

Natomiast u osób z właściwie dobranym przeszczepem, bez problemów chirurgicznych związanych z transplantacją, u których zastosowano właściwe leczenie profilaktyczne przeciwvirusowe, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze, ryzyko zakażenia jest mniejsze [45–47].

Dodatkowo istotna jest właściwa profilaktyka przy użyciu szczepionek, między innymi przeciwko wirusom zapalenia wątroby typu A i B, przeciwko zapaleniu płuc wywołanemu przez *Streptococcus pneumoniae* oraz przeciwko grypie [48, 49].

Zakażenie wirusem HIV

Spektrum zakażeń związanych z upośledzeniem odporności wywołanych infekcją wirusem upośledzenia odporności jest podobne do innych zakażeń związanych z zaburzeniami funkcji limfocytów T. Istnieją jednak pewne charakterystyczne cechy tych zakażeń, odrębności związane z kojarzeniem leczenia przeciwbakteryjnego czy przeciwgrzybiczego z leczeniem antyretrowirusowym. Dodatkowo istotnym punktem w opiece nad chorymi jest leczenie profilaktyczne. Zagadnienia te będą przedmiotem oddzielnej publikacji.

Podsumowanie

Zakażenia, a zwłaszcza zapalenie płuc u chorych w immunosupresji, stanowią poważny problem i wymagają wnikliwego podejścia diagnostycznego oraz wielokierunkowego leczenia. Istotna jest ocena stanu immunologicznego chorego, jego stanu klinicznego oraz rozważenie najbardziej prawdopodobnego czynnika lub czynników przyczynowych.

Piśmiennictwo

1. Woodhead M., Blasi F., Ewing S. i wsp. Guidelines for management of adult lower respiratory infections. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 1138–1180.
2. Deng J.C., Stanford T.J. The systemic response to lung infections. *Clin. Chest. Med.* 2005; 26: 1–9.
3. Fishman J.A. Infection in solid-organ transplant recipients. *N. Eng. Med.* 2007; 357: 2601–2614.
4. Sole A., Salavert M. Fungal infections after lung transplantation. *Transplant. Rev.* 2008; 22: 89–104.
5. Jakóbiński M. Główne komponenty i zasadnicze cechy odpowiedzi immunologicznej. W: Głąb J. i wsp. *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2008: 1–5.
6. Kotloff R.M., Vivek N.A., Crawford S.W. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 22–48.
7. Remund K.F., Best M., Egan J.J. Infections relevant to lung transplantation. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6: 94–100.
8. Vandermarliere A., Van Audenhove A., Peetermans W.E., Vanrenterghem Y., Maes B. Mycobacterial infection after renal transplantation in a Western population. *Transpl. Infect. Dis.* 2003; 5: 9–15.
9. Baddley J.W., Stroud T.P., Salzman D., Pappas P.G. Massive mould infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin. Inf. Dis.* 2001; 32: 1319–1324.
10. Martinez-Girron R., Esteban J.G., Ribas A., Doganci L. Protozoa in respiratory pathology: a review. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 1354–1370.
11. Chan K.M., Allen S.A. Infectious complications in lung transplant recipients. *Semin. Respir. Infect.* 2002; 17: 291–302.
12. Husain S., Chan K.M., Palmer S.M. i wsp. Bacteriemia in lung transplant recipients in the current era. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 3000–3007.
13. Anderson R.L., Hiemstra P.S., Ward C. i wsp. Antimicrobial peptides in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur. Respir. J.* 2007; 32: 670–677.

14. Valentine V.G., Bonvillain B.S., Gupta M.R. i wsp. Infections in lung allograft recipients: gancyclovir era. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 528–535.
15. Puzio J., Kuciewicz E., Sioła M. Atypical and opportunistic pulmonary infections after cardiac surgery. *Anestezjol. Intens. Ter.* 2009; 41: 38–41.
16. Kotsimbos T.C., Snell G.I., Levvey B. i wsp. Chlamydia pneumoniae serology in donors and recipients and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 269–275.
17. Milstone A.P., Brumble L.M., Barnes J. i wsp. A single season prospective study of respiratory viral infections in lung transplant recipients. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 131–137.
18. Segal B.H., Walsh T.J. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 707–717.
19. Marti F., Cullen M.H., Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical recommendations. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (supl. 4): iv166–iv169.
20. Elting L.S., Lu C., Escalante C.P. i wsp. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 606–611.
21. Innes H., Lim S.L., Hall A. i wsp. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care In Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 2008; 16: 485–491.
22. Belperio A.J., Weigt S.S., Fishbein M.C., Lynch J.P. III. Chronic lung allograft rejection mechanisms and therapy. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6: 108–121.
23. Bollee G., Safrati C., Thiery G. i wsp. Clinical picture of Pneumocystis jiroveci pneumonia in cancer patients. *Chest* 2007; 132: 1305–1310.
24. Montoya J.G., Giraldo L.F., Efron B. i wsp. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Centre. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 629–640.
25. Queipo J.A., Broseta E., Santos M. i wsp. Mycobacterial infection in a series of 1261 renal transplant recipients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003; 9: 518–525.
26. Lee F.Y.W., Mossad S.B., Adal K.A. Pulmonary mucormycosis. The last 30 years. *Arch. Inter. Med.* 1999; 159: 1301–1309.
27. Agusti C., Rano A., Filella X. i wsp. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment: etiology, prognostic factors and associated inflammatory response. *Chest* 2003; 123: 488–498.
28. Kim S.H., Song K.H., Choi S.J. i wsp. Diagnostic usefulness of a T-cell based assay for extrapulmonary tuberculosis in immunocompromised patients. *Am. J. Med.* 2009; 122: 189–195.
29. Shimizu Y., Sunaga N., Dobashi K. i wsp. Serum markers in interstitial pneumonia with and without Pneumocystis jiroveci colonization. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9: 47.
30. Crum N.F., Lederman F.R., Wallace M.R. Infections associated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Medicine* 2005; 84: 291–302.
31. Mohan A.K., Cote T.R., Block J.A., Manadan A.M., Siegel J.N., Braun N.M. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 295–299.
32. Kucharz E.J., Korzeniewska-Kosela M., Kotulska A. Zalecenia postępowania w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy u chorych leczonych antagonistami TNF- α . *Reumatologia* 2008; 46: 51–54.
33. Vidal L., Paul M., Ben Dor I. i wsp. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 4.
34. Remiszewski P., Langfort R., Podsiadło B. i wsp. Inwazyjna aspergiloza w materiale autopsyjnym chorych leczonych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w latach 1993–2000. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2002; 70: 251–257.
35. Khalifah A.P., Hachem R.R., Chakinala M.M. i wsp. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 181–187.
36. Maschmeyer G., Beinert T., Buchheidt D. i wsp. Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients — guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and German Society Of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann. Hematol.* 2003; 82 (supl. 2): 118–126.
37. Botha P., Archer L., Anderson R.L. i wsp. Pseudomonas aeruginosa colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation* 2008; 85: 771–774.
38. Glanville A.R., Genacy M., Tamm M.I. i wsp. Chlamydia pneumoniae infection after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 131–136.
39. Thomas L.D., Vilchez R.A., White Z.S. i wsp. A prospective longitudinal study of polyomavirus shedding in lung transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 2007; 195: 442–449.
40. Morris A., Wei K., Afshar K., Huang L. Epidemiology and clinical significance of pneumocystis colonization. *J. Infect. Dis.* 2008; 197: 10–17.
41. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D. i wsp. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Inf. Dis.* 2009; 48: 503–535.
42. De Pauw B., Walsh T.J., Denning J.P. i wsp. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Inf. Dis.* 2008; 46: 1813–1821.
43. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. i wsp. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society Of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 327–360.
44. Utili R., Durante-Mangoni E., Basilico C., Mattei A., Ragone E., Grossi P. Efficacy of caspofungin addition to trimetoprim-sulfamethoxazole treatment for severe Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2007; 84: 685–688.
45. Glanville A.R., Scott A.I., Morton J.M. i wsp. Intravenous ribavirin is a safe and cost-effective treatment for respiratory syncytial virus infection after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 2114–2119.
46. Vos R., Vanaudenaerde B.M., Geudens N., Dupont L.J., Van Raemdonck D.E., Verleden G.M. Pseudomonas airway colonisation: risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation? *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 1037–1045.
47. Neurohr C., Huppmann P., Leuchte H. i wsp. Human herpes virus 6 in bronchoalveolar lavage fluid after lung transplantation: a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome? *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2982–2991.
48. Greek M., Avery R.K. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am. J. Transplant.* 2004; 4 (supl. 10): 160–163.
49. Avery R.K., Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 9–14.