

Szervtranszplantációt kísérő pulmonalis infekciók

Müller Veronika dr. ■ Kováts Zsuzsanna dr. ■ Horváth Gábor dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest

A létfontosságú szervek elégtelenségének kezelésében a szervtranszplantáció a napi gyakorlat része. A recipiensek közös jellemzője, hogy immunszuppresszív kezelést igényelnek a szervkilökődés megakadályozása érdekében. Az immunszuppresszió növeli az infekciójajlamot, különösen az egyébként alacsony virulenciájú opportunisták kórokozókkal szemben. A szervtranszplantáltak fertőzéseinek jelentős része a tüdőt és a légutakat érinti. Az infekciós komplikációk felismerésében a pulmonológiai diagnosztika, magas szintű mikrobiológiai eljárások és a különböző képalkotó technikák alkalmazhatók. A terápia fejlődése és elérhetősége elengedhetetlen az infekciók eredményes kezeléséhez. Tekintve, hogy a szervtranszplantáltak száma folyamatosan nő, az orvos mind nagyobb számban találkozhat vese-, máj-, szív- vagy tüdőtranszplantált betegek pulmonalis komplikációival. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 899–903.

Kulcsszavak: szervtranszplantáció, immunszuppresszió, pulmonalis komplikáció, infekció

Pulmonary infections following solid organ transplantation

Solid organ transplantation is the standard of care for selected patients with severe vital organ dysfunction. The need for immunosuppression to prevent organ rejection is a common characteristic of recipients. Immunosuppression increases the risk of infections, especially with low virulence opportunistic pathogens. Infections following solid organ transplantation mainly affect the lungs and the airways. Establishing the diagnosis includes a wide spectrum of pulmonary diagnostics, high standard microbiological analysis and various imaging methods. With the improvement of treatment options, the number of kidney, liver, heart and lung transplant recipients is increasing and, therefore, more and more physicians may meet pulmonary complications in these patients. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 899–903.

Keywords: solid organ transplantation, immunosuppression, pulmonary complication, infection

(Beérkezett: 2012. április 4.; elfogadva: 2012. április 26.)

Rövidítések

BAL = bronchioalveolaris lavage; CMV = cytomegalovírus; D = donor; EBV = Epstein–Barr-vírus; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HHV = humán herpeszvírus; HSV = herpes simplex vírus; PTLT = poszttranszplantációs lymphoproliferatív megbetegedés; R = recipiens; VZV = varicella-zoster vírus

Az 1960-as években vált terápiás lehetőséggé a vese-, máj-, szív- és később a tüdőtranszplantáció. A bővülő immunológiai ismeretek, az immunszuppresszív terápia fejlődése napjainkra a végállapotú szervelégtelenséggel küzdő, megfelelő állapotú betegek számára elérhető ke-

zelési lehetőséggé tették a transzplantációt. Az immunszuppresszióban részesülő betegek közös jellemzője a fokozott infekciójajlam. A tüdő a fertőzések által leggyakrabban érintett szerv. Jelen közlemény célkitűzése a szervtranszplantációk infektiós pulmonalis szövődésének összefoglalása. A különböző okokból végzett csontvelő és haemopoetikus őssejttranszplantáció infektiós komplikációinak ismertetése meghaladja a közlemény kereteit [1].

Szervtranszplantációt követően az immunszuppresszió mesterségesen (gyógyszeresen), a transzplantált szerv kilökődésének kivédése érdekében létrehozott állapot. Az 1. táblázat az immunszuppressziót befolyásoló tényezőket foglalja össze.

1. táblázat | Az immunuszpressziót befolyásoló faktorkok

Immunszuppresszív terápia	Dózis Időtartam
Immundeficienciával járó alapteregség	Autoimmun kórkép Funkcionális immundeficencia
Mucocutan barrier integritása	Katéter Epithelialis károsodás Csökkent életképességű szövet Folyadékkepződés (például haematoma, ascites)
Cytopenia	Neutropenia Lymphopenia
Metabolikus zavarok	Uraemia Malnutritio Diabetes Alkoholizmus (cirrhosisal)
Vírusinfekciók	CMV EBV HBV, HCV HIV

Infektív tüdőkomplikációk

Bár a fertőzések előfordulása jelentősen csökkenthető megfelelő antimikrobás profilaktikus kezeléssel és az immunuszpresszív terápia optimális szinten történő tartása mellett, ennek ellenére transzplantációt követően az infekciók jelentik a leggyakoribb, a transzplantált beteg életét veszélyeztető kórállapotokat. Fertőzéses tüdőkomplikációk halmozott jelentkezése leginkább szív- és tüdőtranszplantáltaknál észlelhető, amely elsődlegesen ezen szervek transzplantációját követően fenn tartandó magas szintű immunuszpresszió következménye. Májátültetést követően az abdominális fertőzések előfordulási gyakorisága megelőzi a pulmonalis infek-

ciókat. Vesetranszplantáltaknál az általában alacsonyabb szintű immunuszpresszió mellett észlelhetők legritkábban pulmonalis infekciók [2].

Szervtranszplantáltak új pulmonalis tüneteinek értékelése

A transzplantációt követő időszakban kialakuló komplikációk jellegzetes időrendi megjelenését az 1. ábra foglalja össze. A környezeti tényezők elsődlegesen a második hónaptól játszanak fontos szerepet.

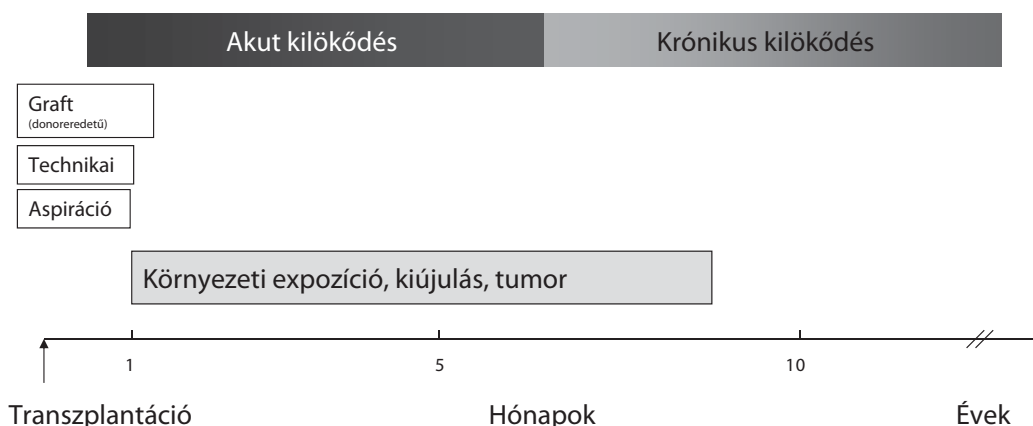
A szervtranszplantációt követő időszakok jellegzetes infektológiai komplikációkkal jellemezhetők, amelyek ismerete jelentősen növelheti azok megelőzésének és leküzdésének esélyeit. Pneumonia bármikor kialakulhat, azonban a kiváltó kórokozók a transzplantációtól eltelt idővel változnak.

Új pulmonalis infiltrátum esetében a mellkasi röntgen mellett sok esetben CT-vizsgálat elvégzése is javasolt. A radiomorfológiai kép alapján felmerülő eltérések elkülönítő kórisméjét a 2. táblázat összegzi.

Az elváltozás jellege (fókális, multifokális, diffúz) alapján szükséges az invazív bronchoszkópos mintavétel elvégzését mérlegelni (2. ábra). A bronchioalveolaris lavage (BAL) során nyert mikrobiológiai minta esetében általában már a 10³ csíraszám is kórjelző (immunuszpresszió mértéke szerint), és ennek megfelelően kell a kezelést megkezdeni. A bronchoszkópia során nyert mintából aerob (esetenként anaerob) bakteriológiai, virológiai – légúti patogének direkt kimutatása: *influenza A és B, parainfluenza, RSV, adenovírus*, valamint külön vizsgálendő a *cytomegalovírus (CMV)* –, mikológiai (beleértve a galactomannan kimutatását), mikobakteriológiai, Pneumocystis irányú vizsgálatok mellett a BAL sejtszámösszetételét is meg kell határozni. A korrekt in-

2. táblázat | Szervtranszplantációt követően észlelt lázzal és pulmonalis infiltrátummal járó elváltozások differenciáldiagnosztikája, valamint az infekció eredetének jellegzetes kórokozóspektruma

Radiomorfológia	Klinikai lefolyás	
	Akut	Szubakut-krónikus
Infiltrátum	Bakteriális fertőzés (Legionella is) Thromboembolia	Gomba Nocardia Tuberculosis Vírus (ritkán gyógyszer indukálta eltérés, Pneumocystis tumor)
Cavitatióval járó infiltrátum	Gram-negatív baktériumok (Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa)	Gomba Nocardia
Peribronchovascularis	Tüdőoedema	Vírus Pneumocystis (ritkán: gomba, Nocardia, daganat)
Micronodularis		Vírus (CMV) Pneumocystis
Nodularis infiltrátumok (>1 cm ²)	(Ritkán: baktérium, tüdőoedema)	Gomba Nocardia Tuberculosis (ritkán: Pneumocystis)



1. ábra | Szervtranszplantációt követően kialakuló komplikációk jellegzetes időrendi megjelenése

fektológiai diagnózis felállításához esetenként transbronchialis tüdőbiopszia is végzendő. Tüdőtranszplantációt követően a transbronchialis biopszia a kilökődés megítéléséhez egyébként is elengedhetetlen.

Szervtranszplantációt követő egy hónapon belül kialakuló infekciók

A szervtranszplantációt követően rövid időn belül kialakuló fertőzések kézenfekvő oka a recipiens vagy a donor szervezetében a transzplantációt megelőzően jelen lévő kórokozók reaktivációja. Mind a donor, mind a recipiens infekcióinak elégtelen kezelése esetén előfordul. Különösen végstádiumú máj-, szív- és tüdőbetegek esetében fordulnak elő halmozottan, mivel ezen esetekben a transzplantációt megelőzően sokszor hosszú kórházi kezelést igényelnek a betegek. Az egy hónapon belüli infekciók másik jellegzetes forrása a nosocomialis flóra aspirációja. Ezt leggyakrabban posztoperatív hányás – amelynek hátterében gyomor feszülés vagy metabolikus okok állhatnak – vagy elhúzódó endotrachealis intubatio okozza. Minél hosszabb a transzplantációt megelőzően vagy követően a hospitalizáció időtartama, annál nagyobb a pneumonia előfordulásának kockázata [1, 2].

Szervtranszplantációt követő kettő-hat hónapon belül kialakuló infekciók

Ebben az időszakban jelentősen megváltozik a kórokozók spektruma. Elsősorban immunmoduláló vírus-infekciók kialakulásával kell számolni, amelyek közül kiemelkedő jelentőségű a CMV-fertőzés. A CMV-infekció során kialakulhat pneumonia, de a fertőzés hozzájárulhat a szerv kilökődéséhez is [3]. Külön kiemelendő, hogy a vírus immunsuppresszív hatása révén tovább növeli az opportunisták kockázatát; különösen *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*, *Nocardia* fajokkal szemben. A legnagyobb kockázatúak azok a szeronegatív recipiensek, akik CMV-fertőzésen átesett

szeropozitív donortól kapnak szervet. Ezért felmerülő CMV-fertőzés esetén a viraemia igazolása rendkívül fontos, amely korai antigén-kimutatással vagy PCR-alapú vírusdiagnosztikával megvalósítható. Profilaxis hiányában *Pneumocystis*, *Aspergillus* fajok és *Nocardia asteroides* okozta fertőzésre kell még számítani. A CMV-prevenció mellett *Pneumocystis* és *Nocardia* profilaxis is javasolt trimetoprim/szulfametoxazol kezeléssel [1, 4, 5].

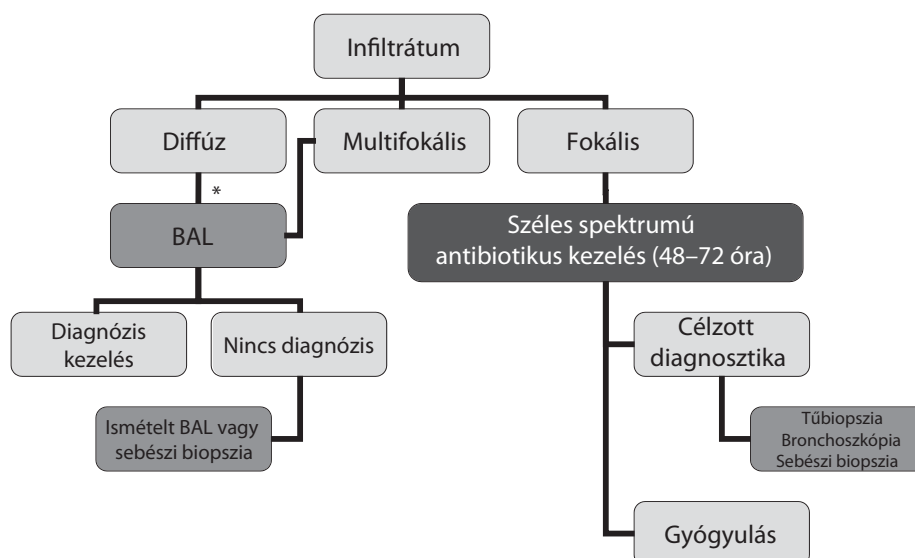
Szervtranszplantációt követően hat hónapon túl kialakuló infekciók

A jó graftműködést mutató betegeknél az immunsuppresszív kezelés ebben az időszakban a minimális fenntartó kezelésre csökkenthető. Ebben a betegcsoportban a közösségben előforduló kórokozók okozta infekciók dominálnak (*influenza*, *RSV*, *Pneumococcus*). A betegek másik csoportjában, ahol a transzplantátum működése nem optimális, a rejekeciók kezeléséhez elhúzódóbb és nagyobb dózisú immunsuppresszív kezelés szükséges. Ezen betegek lesznek különösen fogékonyak a *Pneumocystis*, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides* és *Aspergillus* fajok okozta fertőzésekre. Ebben a csoportban az elnyújtott trimetoprim/szulfametoxazol kezelés mellett fluconazolterápia is mérlegelendő. Külön problémás a májtranszplantáltak közül a rekurrens hepatitis C-vírus (HCV) -fertőzöttek, a vesetranszplantáltak közül pedig a krónikus kilökődéssel küzdők, tüdőtranszplantáltakban a felső légúti *Pseudomonas aeruginosa*-val kolonizáltak (főleg cisztás fibrosis miatt transzplantáltak) csoportja.

A radiológiai megjelenés sokat segíthet a lehetséges kórokozók spektrumának szűkítésében, illetve a nem infektív tüdőeltérések elkülönítésében (2. táblázat).

Szervtranszplantáltakra jellegzetes és opportunisták infekciók

Az opportunisták kórokozók részben a beteg környezetéből, részben a betegség miatt gyakori hospitalizációk



2. ábra Szervtranszplantációt követően észlelt pulmonalis infiltrátumok esetén javasolt diagnosztikai algoritmus

*Felmerülő pulmonalis oedema esetén diuretikus kezelés alkalmazandó

miatt a kórházi környezetből származnak. A közösségi környezetből származó kórokozók közül kiemelendők a különböző mycosisok (amelyek földrajzi hely szerint változhatnak: blastomycosis, coccidiomycosis és histoplasmosis), *Mycobacterium tuberculosis*, *Strongyloides stercoralis*, *Leishmania donovani*, *Pneumocystis jirovecii*, *Legionellák* és vírusok (például *Influenza*, *Parainfluenza*, *RSV*, *HSV*, *CMV*, *VZV*, *HBV* és *HCV*). A vakcinák hatékonysága is alacsonyabb immunszupprimáltakban, ezért gyakoribbak a *Streptococcus pneumoniae* és *Haemophilus influenzae* fertőzések is [6].

A gyakori hospitalizáció, katéterek, sebészeti beavatkozások miatt immunszupprimált betegek esetében a nosocomialis fertőzések is sokkal gyakrabban jelentkeznek. Ezen betegek ellátása esetén különösen fontos a kórházi „házi” patogének ismerete (*Aspergillus* speciesek, *Legionella* speciesek, vancomycinrezisztens enterococcusok). Nehézséget jelent a más diagnosztikai egységekben történő vizsgálatok esetén esetlegesen fellépő ottani „házi” patogénnel történő fertőzés elkülönítése.

Bakteriális infekciók közül kiemelendő a transzplantáltak körülbelül 8%-ában jelentkező *Clostridium difficile* infekció (általános sebészeti osztályos előfordulása 1–4%). A baktérium által termelt endotoxin a mucosa gyulladását okozza. Általában láz, hasi fájdalom és enyhe hasmenés jellemzi. Hospitalizáció és antibiotikus kezelés a két legfontosabb kockázati faktor.

Transzplantációt követően a recipiens latens tuberculosisfertőzése az immunszuppresszív kezelés mellett fellángolhat. Hasonlóan, a donortól is származhat az infekció. A tuberculosis kezelésében használt szerek az immunszuppresszív szerekkel kombinációban rendkívüli figyelmet igényelnek. A rifampicin a citokróm

P450-et aktiválja, ezért az immunszuppresszív cyclosporin, tacrolimus és sirolimus szintjét változtatja.

A gombafertőzések közül a candidainfekciók 5–50%-ban igazolhatók, különösen gyakoriak a nagy hasi műtéttel járó transzplantációknál, monoklonális anti-CD3 alkalmazása esetén, illetve immunmoduláns *CMV* vagy *humán herpeszvírus- (HHV-6-)* fertőzés esetén. Az azolrezisztencia kivédésére fluconazolprofilaxis csak nagy kockázatú betegeknél javasolható. A kezelésben még mindig az amphotericin B az elsődlegesen választandó, tüdőtranszplantációt követően inhalációs formában profilaxisként alkalmazandó.

Aspergillus-fertőzés leggyakrabban tüdő- és szív-tüdő transzplantációt követően észlelhető [7]. Ebben az esetben is amphotericin B-kezeléssel vannak a legjobb eredmények. Az itraconazol jó terápiás alternatíva, de invazív aspergillosis esetén variconazol javasolt. Valamennyi antimikotikus kezelés esetén az immunszuppresszívumok terápiás szintjét szorosan monitorizálni kell [8].

Pneumocystis jirovecii gyakori oportunisták kórokozó, sok centrumban alkalmaznak profilaxist, de nem egységesek a protokollok.

A vírusinfekciók nagy kihívást jelentenek szervtranszplantációt követően. A legnagyobb problémát a *CMV* jelenti. A fertőzés várható megjelenéséhez a donor (D) és a recipiens (R) transzplantációt megelőző *CMV*-státusát ismerni kell. A legnagyobb kockázatú a D+/R- csoport, közepes a D-/R+ és D+/R+, alacsony kockázatú a D-/R- csoport. A *CMV*-fertőzés lázzal, gyengeséggel, leukopeniával, thrombocytopeniával, arthralgiával jár. Különösen veszélyeztetettek az anti-CD3-kezelésben részesültek. Nagyobb a kockázat szív, tüdő, máj és pancreas transzplantációja esetén, alacsonyabb vesetranszplantáltaknál [3, 9].

Herpes simplex vírus (HSV-) fertőzés általában latens infekció reaktivációja. Pulmonalis komplikációként pneumonia alakulhat ki. *Varicella-zoster (VZV)* esetében szeronegatív egyénekben vakcináció javasolt.

Az *Epstein-Barr-vírus (EBV)* okozza az egyik legnagyobb kihívást, mert kezelése nem megoldott. A betegek 20–30%-ában, az anti-CD3-kezelésben részesültek 80%-ában mutatható ki a vírus. Nagy dózisu immunosuppresszió stimulálja a vírus replikációját, így elsődlegesen a transzplantációt követő második-hatodik hónapban kell vele számolni. Az *EBV* B-sejt-proliferációt indukál, amely lymphoma, mononucleosis és poszttranszplantációs lymphoproliferatív megbetegedés (PTLD) kialakulásához vezet. A PTLD mortalitása megközelíti a 60%-ot. Gyengeség, láz, perifériás nyirokcsomó-megnagyobbodás, valamint hepatosplenomegalia jellemzi. Célzott kezelés nem áll rendelkezésre, az immunosuppresszív kezelés csökkentése és sirolimus/everalimus kezelésre váltás jó hatású [10].

A parazitás megbetegedések közül a toxoplasmosis igényel figyelmet, különösen szívtranszplantációt követően. Biopsziával vagy BAL-ból állítható fel a diagnózis. Trimetoprim/sulfametoxazol profilaxis mellett előfordulása jelentősen csökkenthető.

Esettanulmány

Az 52 éves férfi kórelőzményében asthma bronchiale, valamint policisztás vesebetegség talaján kialakult végstádiumú veseelégtelenség szerepel. 1997-ben cadaver donoros veseátültetésben részesült. A posztoperatív szakban akut rejectio miatt szteroid-lökésterápiában részesült, illetve status asthmaticus miatt gépi lélegeztetés, tracheostomia történt. Az átültetést követően csípőprotézis-műtetek, sikeresen kezelt bal oldali pneumonia, pancreatitis, majd inzulint igénylő diabetes mellitus miatt állt kezelés alatt.

Pulmonológiai vizsgálata előtt bronchitis miatt amoxicillin/klavulanát kezelésben részesült. Szerológiai vizsgálatai *Mycoplasma pneumoniae* és *Chlamydia pneumoniae* infekciót igazoltak. A célzott antibiotikus kezelés ellenére is fennmaradt azonban mellkasi röntgennel és CT-vel is alátámasztott bal oldali basalis infiltrátuma. A perzisztáló pulmonalis árnyék, valamint progrediáló nehézlégzés, szürkés köpetürítéssel járó köhögés miatt irányították a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikájára. A légzésfunkciós vizsgálat obstruktív ventilációs zavart igazolt – forszírozott vitálkapacitás (FVC): 2,93 L (75%), forszírozott expirációs volumen egy másodperc alatt (FEV₁): 1,63 L (53%), légúti ellenállás (Raw): 0,47 kPa*s/L. A pontos kórokozóspektrum meghatározása céljából broncho-

szkópos lavage történt valamennyi, a fentiekben részletezett mikrobiológiai vizsgálatra, valamint a BAL sejtösszetétel meghatározását is elvégezték. A galactomannantest és később a tenyésztés *Aspergillus spp.* jelenlétét igazolta. Az asthmás kórelőzmény, emelkedett IgE és igazolt *Aspergillus*-infekció allergiás bronchopulmonalis aspergillosist támasztott alá. A megkezdett voriconazol- és szteroidkezelés mellett a beteg légúti panaszai jelentősen csökkentek, radiológiai elváltozása regressziót mutatott, légzésfunkciója jelentősen javult – FVC: 3,29 L (86%), FEV₁: 2,05 L (68%), Raw: 0,25 kPa*s/L.

Az eset jól példázza, hogy immunosupprimált betegek alsó légúti infekcióinak pontos meghatározásához, ezáltal az időben megkezdett, célzott antimikrobás terápiájához nélkülözhetetlen a megfelelő időben végzett bronchoszkópos mintavétel.

Irodalom

- [1] Kotloff, R. M., Ahya, V. N., Crawford, S. W.: Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, 170, 22–48.
- [2] Fishman, J. A.: Pulmonary infection in immunocompromised hosts. In: Fishman's pulmonary diseases and disorders. Fishman's pulmonary diseases and disorders. Editor-in-chief A.P. Fishman 4th edition, TheMcGraw-Hill Companies Medical. 2008, 2230–2240.
- [3] Varga, M., Rempert, A., Czebe, K., et al.: Risk factors, consequences, and possibilities for prevention of cytomegalovirus infections following organ transplantation. [A cytomegalovirus-fertőzés rizikófaktora, hatásai és a megelőzés lehetőségei transzplantációt követően.] *Orv. Hetil.*, 2008, 149, 551–558. [Hungarian]
- [4] Stewart, S.: Pulmonary infections in transplantation pathology. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2007, 131, 1219–1231.
- [5] Roberts, S. A., Franklin, J. C., Mjch, A., et al.: Nocardia infection in heart-lung transplant recipients at Alfred Hospital, Melbourne, Australia, 1989–1998. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 31, 968–972.
- [6] Chiu, L. M., Domagala, B. M., Park, J. M.: Management of opportunistic infections in solid-organ transplantation. *Prog. Transplant.*, 2004, 14, 114–129.
- [7] Ahmad, S., Shlobin, O. A., Nathan, S. D.: Pulmonary complications of lung transplantation. *Chest*, 2011, 139, 402–411.
- [8] Silveira, F. P., Husain, S.: Fungal infections in solid organ transplantation. *Med. Mycol.*, 2007, 45, 305–320.
- [9] Kotton, C. N.: Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2010, 6, 711–721.
- [10] Blaes, A. H., Morrison, V. A.: Post-transplant lymphoproliferative disorders following solid-organ transplantation. *Expert Rev. Hematol.*, 2010, 3, 35–44.

(Müller Veronika dr.,
Budapest, Diós árok 1/C, 1125
e-mail: mulver@pulm.sote.hu)