

Βαριές λοιμώξεις που προκαλούν πνευμονία σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού

Γ. Βέργουλας

Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων, Ιπποκράτειο Γ.Ν. Θεσσαλονίκης

Οι λοιμώδεις επιπλοκές εξακολουθούν να είναι μια από τις σοβαρότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας μετά από νεφρική μεταμόσχευση. Παρόλο που η συχνότητα της πνευμονίας σε ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση είναι η χαμηλότερη μεταξύ όλων των μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων (8-16%), είναι η πιο σοβαρή λοίμωξη που απαιτεί συχνά νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και οδηγεί στο θάνατο το 50% περίπου των περιπτώσεων¹. Η διάγνωση της πνευμονίας είναι πολλές φορές δύσκολη λόγω του με-

γάλου αριθμού των παθογόνων παραγόντων που μπορεί να την προκαλέσουν, τη μη ειδική φύση των κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων και την αποτυχία των καλλιέργειών πτυέλων και αίματος να απομονώσουν τον παθογόνο παράγοντα^{2,3}. Η λοιμώξεις από λετζιονέλλα, νοκάρδια, μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, μεγαλοκυτταροϊό, ασπέργιλλο, πνευμονοκύστη καρίνι, μονίλλια συγκαταλέγονται στις λοιμώξεις που μπορεί να προκαλέσουν βαριά πνευμονία και θάνατο.

Ιπποκράτεια 2004, 8 (3): 133-142

Λοιμώξεις από βακτηρίδια

Λοίμωξη από Λετζιονέλλα

Η σημαντικότερη λοίμωξη από λετζιονέλλα είναι η πνευμονία που ονομάζεται “νόσος των λεγεωναριών”. Το ποσοστό πνευμονίας από Νοσοκομειακή μετάδοση της νόσου των λεγεωναριών είναι ιδιαίτερα υψηλό σε ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου^{4,5}. Η legionella pneumophila είναι το συνηθέστερο στέλεχος που προκαλεί πνευμονίες, αλλά και η legionella pneumophila φάση 1 είναι συχνό αίτιο πνευμονίας στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Η είσοδος στον οργανισμό γίνεται με την εισρόφιση μολυσμένου σταγονιδίου ύδατος. Παράγοντες που προδιαθέτουν είναι η διασωλήνωση, το κάπνισμα σε συνδυασμό με χρόνια πνευμονικά νοσήματα, η ηλικία και τα χρόνια καρδιολογικά προβλήματα. Η νόσος παρατηρείται συχνότερα στους άνδρες σε αναλογία 2:1. Ο κίνδυνος για λοίμωξη από λετζιονέλλα αυξάνει παράλληλα με τη βαρύτητα της ανοσοκαταστολής και δη τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και τον αριθμό ημερών σε αναπνευστήρα. Η πηγή του μικροβίου είναι το νερό, πόσιμο και μη, του συστήματος ύδρευσης των νοσοκομείων, παρά τη θέρμανση και τη χλωρίωσή του^{6,7}. Η μόλυνση του ύδατος μπορεί να γίνει μέσω συσκευών που χρησιμοποιούνται για τον ψεκασμό του αναπνευστικού συστήματος ή τη νεφελοποίηση φαρμάκων προς εισπνοή^{8,9}. Πηγή της λοίμωξης μπορεί να είναι και το νερό των οικιών¹⁰.

Η λοίμωξη εμφανίζεται 2-10 ημέρες μετά την εισρόφιση του μικροβίου. Οι εκδηλώσεις της πνευμονίας αρχικά είναι γενικές, όπως κακουχία, πυρετός και ανορεξία. Στη συνέχεια εμφανίζεται μη παραγωγικός βήχας, μπορεί να υπάρχει δύσπνοια και πλευροδυνία, υψηλός πυρετός με ρίγος, διαχωρισμός θερμοκρασίας

– σφυγμών, μυαλγίες, αύξηση ηπατικών ενζύμων, κοιλιακά άλγη, ναυτία, εμετοί, διάρροια, υπονατρίαμια και συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (σύγχυση, αποπροσανατολισμός, λήθαργος). Τα ακτινολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν κυψελιδικές και βρογχοπνευμονικές διηθήσεις, μικρές κοιλότητες, πλευριτικές συλλογές ή λοβώδη πύκνωση. Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς η λοίμωξη από legionella pneumophila εκδηλώνεται ως βρογχοπνευμονία στο 80% των περιπτώσεων¹¹.

Η καλύτερη δοκιμασία για τη διάγνωση της νόσου είναι η καλλιέργεια βρογχικού εκκρίματος. Η ανίχνευση του πυρηνικού οξέως της λετζιονέλλας ή των αντισωμάτων εναντίον της με τη μέθοδο του άμεσου ανοσοφθορισμού βοηθούν στην ταχεία αναγνώρισή της στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ή στα πτύελα. Αντιγόνο της λετζιονέλλας μπορεί να ανιχνευθεί στα ούρα και έχει την ιδιότητα να παραμένει θετικό για κάποιο χρονικό διάστημα μετά την έναρξη της θεραπείας^{6,7}.

Επειδή η θνησιμότητα της πνευμονίας από λετζιονέλλα είναι υψηλή, επιβάλλεται άμεση έναρξη θεραπείας επί υπόνοιας τέτοιας νόσου. Η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση ερυθρομυκίνης (500-1000 mg/6ωρο) και την προσθήκη ριφαμυκίνης (1200 mg/d) σε βαριές περιπτώσεις. Η TMP-SMX, σιπροφλοξασίνη, ντοξυσικλίνη και οι μακρολίδες κλαριθρομικίνη και αζιθρομικίνη έχουν δείξει ότι είναι αποτελεσματικές στις λοιμώξεις από λετζιονέλλα. Οι μακρολίδες έχουν την ιδιότητα να αυξάνουν τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης και απαιτείται ελάττωση της δόσης της κυκλοσπορίνης ή του tacrolimus^{6,11}. Πρόσφατα έχει προταθεί ο βρασμός και η αποθήκευση του πόσιμου νερού από ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, πράγμα που εφαρμόζεται σε πολλές αναπνευστικές χώρες¹².

Νοκαρδίωση

Η νοκάρδια ανήκει στα αερόβια gram⁺ βακτηρίδια, λόγω της παρουσίας μουραμικού οξέος στα πεπτιδια του κυτταρικού τοιχώματος, αν και από ορισμένους συγγραφείς κατατάσσεται στους μύκητες, λόγω της νηματοειδούς με διακλαδώσεις εμφάνισής της και της ύπαρξης στερολών στην κυτταρική μεμβράνη ή στα μυκοβακτηρίδια, λόγω της οξεάντοχης ιδιότητάς της¹³.

Η νοκαρδίωση στο γενικό πληθυσμό διαδράμει ως μία υποξεία ή χρόνια πυώδης βακτηριακή λοίμωξη, κυρίως των πνευμόνων και λιγότερο συχνά του δέρματος. Από αυτές τις εστίες, η λοίμωξη μπορεί να διασπαρεί αιματογενώς, στο ΚΝΣ και σε άλλους ιστούς. Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς η διαδρομή της λοίμωξης συχνά είναι οξεία.

Στις ΗΠΑ, έχουν αναφερθεί 500 - 1000 κρούσματα ετησίως (το 13% αυτών σε μεταμοσχευμένους ασθενείς). Ο αριθμός αυτός σήμερα πρέπει να είναι ακόμη μεγαλύτερος λόγω της ευρείας χρήσης ανοσοκατασταλτικών σε αρκετά νοσήματα. Η συχνότητα της νοκαρδίωσης σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού κυμαίνεται από 2 έως 20% με μέσο όρο 2,8%¹⁴⁻¹⁶.

Η νοκάρδια ανευρίσκεται στο έδαφος και τα σάπια λαχανικά. Η είσοδος της στον ανθρώπινο οργανισμό γίνεται με την εισπνοή σκόνης αέρος που περιέχει τον μικροοργανισμό. Οι περισσότερες λοιμώξεις από νοκάρδια παρατηρούνται σε ασθενείς με έκπτωση της κυτταρικής τους ανοσίας, αν και δεν αποκλείονται λοιμώξεις σε φυσιολογικά άτομα^{13,14,17}. Μελέτες in vitro και πειραματικές έχουν δείξει ότι τα ουδετερόφιλα αναστέλλουν την ανάπτυξη της Νοκάρδιας ενώ τα Τ λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα προάγουν την κάθαρση από το μικρόβιο και εμποδίζουν τη διασπορά από τους πνεύμονες¹³.

Τρία στελέχη νοκάρδιας παρουσιάζουν κλινικό ενδιαφέρον, η *N. asteroides*, η οποία ευθύνεται για το 85% των λοιμώξεων, η *N. caviae* και η *N. brasiliensis*. Τα δύο τελευταία στελέχη παρουσιάζουν παρόμοιες κλινικές εικόνες με την *N. asteroides*, αν και η *N. caviae* συναντάται πιο συχνά σε χρόνια σε χρόνια δερματικές λοιμώξεις των τροπικών χωρών, ενώ η *N. brasiliensis* προκαλεί πνευμονικές και διάχυτες λοιμώξεις σε χώρες της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής, σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς¹³.

Οι λοιμώξεις από Νοκάρδια συμβαίνουν κύρια τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση όταν ακόμη η ανοσοκαταστολή είναι έντονη^{15,18}. Έχει αναφερθεί εποχιακή κατανομή της νόσου και ως προδιαθεσικοί παράγοντες έχουν προταθεί τα χρόνια ηπατικά νοσήματα και η χρήση κυκλοσπορίνης αν και για την τελευταία οι απόψεις διίστανται^{14,16}.

Η λοίμωξη των πνευμόνων αποτελεί τη συχνότερη εκδήλωση της νοκαρδίωσης (85-90% των περιπτώσεων) σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού^{15,18}. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι μη ειδικές και μπορεί να είναι ήπιες ή ανύπαρκτες, μέχρι πολύ σοβαρές περιλαμβανοντας: πυρετό, βήχα, απώλεια βάρους και δύσπνοια. Ο βήχας μπορεί να συνοδεύεται από άφθονη πυώδη ή

αιματηρή απόχρεμψη. Η ακτινολογική εμφάνιση της νοκαρδίωσης των πνευμόνων ποικίλλει: από μονήρη όζο, εντοπισμένη πνευμονίτιδα ή μονήρη ή πολλαπλά αποστήματα των πνευμόνων, όπου στο 10 - 20% των περιπτώσεων καταλήγει στη δημιουργία κοιλοτήτων. Οι βλάβες αυτές μπορούν να επεκταθούν στον υπεζωκότα και σπάνια στο περικάρδιο.

Η διασπορά της λοίμωξης μετά από πνευμονική νοκαρδίωση συμβαίνει στο 30-50% των μεταμοσχευμένων ασθενών) σε άλλους ιστούς ή όργανα και κύρια στο ΚΝΣ προκαλώντας μονήρη ή πολλαπλά αποστήματα εγκεφάλου που συνοδεύονται από κεφαλαλγία και εστιακά νευρολογικά συμπτώματα και σπάνια από μηνιγγίτιδα¹⁷. Η προσβολή του ΚΝΣ παρατηρείται σε ποσοστό περί το 50% και συνοδεύεται από θνητότητα στο 40% των περιπτώσεων¹⁵, ενώ προσβολή του φλοιού του εγκεφάλου συνοδεύεται από θνητότητα που φθάνει στο 100% των περιπτώσεων¹⁶. Άλλες θέσεις διασποράς είναι το ήπαρ, το δέρμα, οι νεφροί, οι λεμφαδένες, ο σπλήνας, τα μάτια, το μεσοπνευμόνιο, οι αρθρώσεις και τα οστά.

Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς με νοκαρδίωση είναι επιρρεπείς σε άλλες λοιμώξεις και δη στη φυματίωση¹⁶.

Η διάγνωση της νοκαρδίωσης είναι δύσκολη και βασίζεται αποκλειστικά στην απομόνωση του μικροβίου με τις κατάλληλες χρώσεις και καλλιέργειες, αφού δεν υπάρχουν ορολογικές δοκιμασίες. Οι νοκάρδιες δίνουν gram⁺ χρώση και μπορεί να γίνουν ορατές και με τροποποιημένη χρώση Ziehl - Neelsen, καθώς και με χρώση Gomori Silver-methenamine. Για την ανάπτυξη της νοκάρδιας απαιτείται χρόνος επώασης 3 - 5 ημερών, ενώ για τον τελικό καθορισμό της επιβάλλεται καλλιέργεια διάρκειας 3 ή περισσότερων εβδομάδων¹³. Επειδή όμως η αναγνώριση του μικροβίου στα πτύελα, το πύο, το πλευριτικό υγρό και το βρογχικό έκπλυμα επιτυγχάνεται μόνο στο 30% των περιπτώσεων, αρκετές φορές επιβάλλεται για την ακριβή διάγνωση, διαβρογχική ή ανοικτή βιοψία πνευμόνων. Η διάγνωση της αιτιολογίας των υποδερματικών αποστημάτων είναι πιο εύκολη, λόγω του επαρκούς υλικού που προσφέρεται για διαγνωστικές δοκιμασίες. Η διάγνωση του αποστήματος εγκεφάλου επιτυγχάνεται με την αξονική τομογραφία και στη συνέχεια με κρανιοτομή για την παροχέτευση του αποστήματος και την εξέταση του πύου για την ανεύρεση της νοκάρδιας^{13,19}.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νοκαρδίωσης επιτυγχάνεται με τη χορήγηση σουλφοναμιδών. Η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (TMP-SMX) αποτελεί φάρμακο πρώτης εκλογής και θα πρέπει να χορηγείται σε υψηλές δόσεις. Συγκεκριμένα, θα πρέπει να χορηγούνται 6 - 10 gr ημερησίως σουλφαμεθοξαζόλη, διαιρούμενα σε 4 δόσεις. Έτσι επιτυγχάνονται τα επιθυμητά επίπεδα στον ορό, που πρέπει να ανέρχονται σε 12 - 15 mg/dl. Το φάρμακο αυτό διαπερνά ικανοποιητικά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και διεισδύει στο ΚΝΣ καθώς επίσης και σε άλλους ιστούς. Σε σοβαρές περιπτώσεις θα πρέπει να χορηγείται αρχικά ενδοφλέ-

βια και στη συνέχεια από το στόμα. Η θεραπεία πρέπει να διαρκεί 6 - 12 μήνες για την αποφυγή υποτροπών. Σε περίπτωση παρενεργειών από την TMP-SMX ή αντίσταση στη θεραπευτική της δράση, επιβάλλεται να χορηγούνται φάρμακα δεύτερης επιλογής, όπως είναι η μινοκυκλίνη (600 mg/d) ή ο συνδυασμός αμικασίνης με ιμιπενέμη ή κεφτριαξόνη ή κεφουροξίμη^{13,19,20}.

Η ανοσοκαταστολή θα πρέπει να μειώνεται. Υπάρχουν διστάμενες απόψεις για το ρόλο της κυκλοσπορίνης στη συχνότητα εμφάνισης της λοίμωξης. Άλλοι αναφέρουν αύξηση της συχνότητας¹⁶ και άλλοι μείωση της συχνότητας της νόσου μετά τη χρήση της κυκλοσπορίνης¹⁴. Σημαντική για την απόφαση περί της ακολουθητέας αγωγής είναι και η θρέψη του ασθενούς. Η πρόγνωση της νοκαρδίας είναι συνήθως κακή, όταν ο ασθενής βρίσκεται σε ανοσοκαταστολή, όταν η εισβολή της λοίμωξης είναι οξεία, όταν η λοίμωξη είναι διάχυτη και, τέλος, όταν προσβάλλεται το ΚΝΣ. Σε αυτές τις περιπτώσεις η θνησιμότητα φθάνει το 40%, ενώ συνολικά η θνησιμότητα της πνευμονικής νοκαρδίας ανέρχεται στο 15 - 30%. Η θνησιμότητα σε νοκαρδία δέρματος είναι σπάνια^{19,20}.

Φυματίωση

Οι μυκοβακτηριακές λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν σοβαρό πρόβλημα στους ασθενείς που έχουν πάρει νεφρικό μόσχευμα. Η συχνότητα της πνευμονικής φυματίωσης στους ασθενείς αυτούς κυμαίνεται στις διάφορες αναφορές, από 2 έως 30.8%²¹ και μπορεί να παρουσιασθεί μέχρι και ένα μήνα μετά τη μεταμόσχευση. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ενεργού φυματίωσης στους μεταμοσχευμένους που ζουν στην Αμερική ή την Ευρώπη είναι 20 με 50 φορές μεγαλύτερος από ότι στο γενικό πληθυσμό²².

Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς η συχνότερη αιτία νόσησης από φυματίωση είναι η αναζωπύρωση πρωτοπαθούς λοίμωξης που βρίσκεται σε λαθροβίωση. Σπάνια, η λοίμωξη οφείλεται σε άτυπα μυκοβακτηρίδια που σαπροφυτούν σε νοσοκομειακά εργαλεία ή υλικά (νοσοκομειακή λοίμωξη), σε απευθείας μετάδοση με το μόσχευμα ή σε μετάδοση από άτομα με ενεργό λοίμωξη^{23,24}. Η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη ή ηπατικής νόσου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης φυματίωσης, ενώ η βαρύτητα της νόσου είναι μεγαλύτερη στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, και ιδιαίτερα σε αυτούς που έχουν πάρει αντιπορορριπτική θεραπεία.

Η κλινική εκδήλωση της φυματίωσης στους μεταμοσχευμένους ασθενείς παρουσιάζει μεγαλύτερη ποικιλία από ότι στο γενικό πληθυσμό και αυτό οφείλεται στην απουσία πολλές φορές πυρετού λόγω κορτιζονικής δράσης, την ταχεία εξέλιξη λόγω της ανοσοκαταστολής και την παρουσία άτυπων μυκοβακτηριδίων, που πολλές φορές συνυπάρχουν με άλλους μικροοργανισμούς²⁵. Η εκδήλωση της λοίμωξης με ασυνήθη κλινική εικόνα μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση και να αυξήσει τη νοσηρότητα. Η νόσος, κατά τη στιγμή της διάγνωσης, μπορεί να παρουσιάζεται με συστηματικές εκδηλώσεις, στο 30-40% των περιπτώσεων, με

προσβολή του δέρματος, των σκελετικών μυών και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η εκδήλωση από τους πνεύμονες με κεχροειδή διάχυτη μορφή είναι σπάνια στο γενικό πληθυσμό και περισσότερο συχνή σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Η πνευμονική φυματίωση συνήθως συνοδεύεται από πυρετό, νυκτερινούς ιδρώτες, παραγωγικό βήχα και αιμοπτύσεις και η εξέλιξη είναι ταχύτερη από ότι στο γενικό πληθυσμό. Οι εξωπνευμονικές εντοπίσεις είναι λιγότερο συχνές (περίπου 10%) και αφορούν κύρια το ουροποιογεννητικό σύστημα και τους λεμφαδένες²⁶. Άλλες σπάνιες εντοπίσεις αφορούν τα οστά, τις αρθρώσεις, το έντερο, το περιτόναιο, τις μήνιγγες και το περικάρδιο. Η παρουσία κοκκιωμάτων στους περιφερικούς ιστούς είναι υπέρ της συστηματικής νόσου.

Το ιστορικό, η κλινική εικόνα, η εμφάνιση τυπικών ακτινολογικών ευρημάτων στους πνεύμονες και η εξέλιξη τους, βάζουν την υπόνοια φυματιώδους λοίμωξης. Η απόδειξη ύπαρξης ενεργού φυματιώδους λοίμωξης είναι η απομόνωση του μυκοβακτηριδίου σε καλλιέργεια εκκρομάτων ή ιστών. Χρήσιμη είναι και η παρασκευή επίστρωσης κατάλληλου υλικού μετά από BAL ή διαβρογχική βιοψία και η μικροσκοπική εξέταση με χρώση Ziehl-Neelsen ή με χρυσομικίνη - ροδαμίνη για ανοσοφθορισμό (χρώση Truant).

Η φυματίωση θεραπεύεται σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού²¹. Έχει αναφερθεί ότι η θνητότητα από φυματίωση μετά τη μεταμόσχευση φτάνει στο 27%. Σήμερα υποστηρίζεται ότι η θνητότητα είναι μηδέν όταν η διάγνωση τεθεί έγκαιρα και εφαρμοστεί η κατάλληλη θεραπεία. Σε περιπτώσεις με διασπορά της νόσου η θνητότητα είναι υψηλή. Επίσης ο κίνδυνος απώλειας του μοσχεύματος είναι αυξημένος όταν η φυματίωση εκδηλωθεί σε ασθενείς με ήδη επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Νεφροπαθείς που παίρνουν αντιφυματική αγωγή και έχουν συμπληρώσει τουλάχιστον έξι εβδομάδες θεραπείας μπορούν να λάβουν νεφρικό μόσχευμα χωρίς να υπάρχει φόβος αναζωπύρωσης της νόσου, εφόσον συνεχίζουν κανονικά τη θεραπεία τους.

Εντούτοις, λόγω της αύξησης των ανθεκτικών στελεχών σε πολλά από τα αντιφυματικά φάρμακα, η θεραπεία φυματίωσης μετά τη μεταμόσχευση πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τέσσερα αντιφυματικά φάρμακα μέχρι να προσδιορισθεί η ευαισθησία του μυκοβακτηριδίου σε αυτά. Η αρχική θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει ισονιαζίδη για δύο μήνες (300 mg/d), ριφαμικίνη (600 mg/d), πυραζιναμίδα (30 mg/kg/d) και εθαμπουτόλη (15-25 mg/kg/d) ή στρεπτομυκίνη (15 mg/kg/d). Από αυτά τα φάρμακα τουλάχιστον δυο θα πρέπει να συνεχισθούν για άλλους 4-10 μήνες σύμφωνα με τις δοκιμασίες ευαισθησίας. Παρόλο που δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που να αποδεικνύουν την επάρκεια μιας θεραπείας διάρκειας δώδεκα μηνών, η θεραπεία πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 12 μήνες ή τουλάχιστον 6 μήνες μετά την αρνητικοποίηση της καλλιέργειας των πτυέλων^{27,28}.

Ανεπιθύμητες δράσεις σχετιζόμενες με τα αντιφυματικά φάρμακα είναι η ηπατίτιδα (INH, PZA, RIF

με κατιούσα σειρά συχνότητας και βαρύτητας), η νευρίτιδα και οπτική νευροπάθεια (INH, EMB), η απώλεια της ακοής, η αξωθαίμια (SM), και γαστρεντερικές διαταραχές (INH, RIF, EMB, PZA). Τόσο η πυραζιναμίδη όσο και ριφαμπικίνη επηρεάζουν το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450. Η INH, παρά το γεγονός ότι ενεργοποιεί το ενζυμικό σύστημα P450, δεν επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης, ενώ η ριφαμπικίνη, που ενεργοποιεί και αυτή το P450, ρίχνει τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα, αυξάνει τον κίνδυνο απόρριψης και απαιτεί αύξηση της δόσης της κυκλοσπορίνης 1-3 φορές^{13,19}. Οι μεταβολές στα επίπεδα της κυκλοσπορίνης συμβαίνουν 1-3 ημέρες μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής και μπορούμε να αποφύγουμε την ανεπιθύμητη πτώση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης με την άμεση ρύθμιση της δόσης της²⁹.

Τα άτυπα μυκοβακτηρίδια είναι πολλές φορές ανθεκτικά στα κλασικά αντιφυματικά οχήματα. Στις περιπτώσεις αυτές χορηγούνται συνδυασμοί νεότερων αντιφυματικών φαρμάκων για μακρύ χρονικό διάστημα.

Η προληπτική χορήγηση INH, πριν ή μετά τη μεταμόσχευση, δε φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στην εμφάνιση της φυματώσεως μετά τη μεταμόσχευση³⁰. Έχει προταθεί η προληπτική χορήγηση ισονιαζίδης, μετά τη συμπλήρωση της αντιφυματικής θεραπείας, για να εμποδίσει την υποτροπή της νόσου και να βελτιώσει την έκβαση³¹. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι δεν υπάρχει λόγος χορήγησης INH σε αυτές τις περιπτώσεις, δεδομένου ότι υποτροπές δε συμβαίνουν μετά από σωστή αντιφυματική αγωγή³². Πρόσφατα η Αμερικάνικη Εταιρεία Θώρακος φυματίωσης (TST) σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και εφόσον αυτή είναι θετική (> 10 mm) την χορήγηση αντιφυματικής αγωγής πριν από τη μεταμόσχευση^{33,34}.

Λοιμώξεις από ιούς

Λοίμωξη από CMV

Η λοίμωξη από CMV αποτελεί μια από τις πλέον συνήθεις και δυνητικά βαριές λοιμώξεις των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών³⁵⁻³⁷. Ιστορικά, η θνητότητα των μεταμοσχευμένων ασθενών με νόσο οργάνου από HCMV που δεν έπαιρνε θεραπεία ήταν 65%³⁸. Η εμφάνιση αποτελεσματικής θεραπείας ελάττωσε σημαντικά τη θνητότητα, η οποία σήμερα στις μεταμοσχεύσεις νεφρού είναι 1-3%.

Στους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς ο κίνδυνος λοίμωξης σχετίζεται με τη προηγούμενη κατάσταση του δότη και του λήπτη. Οροαρνητικοί λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων από οροθετικούς δότες έχουν κίνδυνο συμπωματικής νόσου από CMV σε ποσοστό μεγαλύτερο του 60%. Ο συνδυασμός οροθετικών ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων από οροθετικούς δότες χαρακτηρίζεται από αναζωπύρωση ή επαναλοίμωξη στο 20% των περιπτώσεων. Τέλος στο συνδυασμό οροθετικού λήπτη με οροαρνητικό δότη η αναζωπύρωση της νό-

σου συμβαίνει στο 15%-50% των περιπτώσεων και παρατηρείται κυρίως σε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων που έχουν πάρει ATG ή OKT3, σε συνδυασμό με MMF ή αναστολείς της καλσινευρίνης, και κορτιζόνη^{39,40}.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου από CMV μπορεί να ποικίλουν από ήπια συμπτώματα όπως ο χαμηλός πυρετός, η κακουχία και η λευκοπενία με ήπια άτυπη λεμφοκυττάρωση μέχρι επικίνδυνη για τη ζωή πνευμονία. Άλλα όργανα ή σημεία του οργανισμού από τα οποία μπορεί να δώσει σημεία ο ιός είναι: το ήπαρ, το πάγκρεας, ο γαστρεντερικός σωλήνας, ο αμφιβληστροειδής, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το μυοκάρδιο και το νεφρικό μόσχευμα.

Η λοίμωξη από CMV συμβαίνει συνήθως 4-12 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση με τη μεγαλύτερη συχνότητα 6 εβδομάδες μετά από αυτήν. Οι ασθενείς με την πιο βαριά διαδρομή της νόσου συνήθως έχουν υπογαμμασφαιριναιμία.

Η λοίμωξη από CMV προδιαθέτει σε λοίμωξεις από άλλους μικροβιακούς παράγοντες (κοινά μικρόβια ή μικρόβια που προκαλούν ευκαιριακές λοιμώξεις) ή μύκητες^{41,42}.

Ένα προληπτικό μέτρο στις μεταμοσχεύσεις νεφρού θα ήταν η χορήγηση οροαρνητικών οργάνων σε οροαρνητικούς λήπτες (δεν εξαιρείται η μετάγγιση αίματος). Αυτό όμως δεν είναι εφαρμόσιμο επειδή υπάρχει μεγάλη έλλειψη οργάνων. Επίσης η προληπτική χορήγηση ανοσοσφαιρινών ή αντικών παραγόντων σε όλους τους μεταμοσχευμένους ασθενείς^{43,44} δεν είναι αποδεκτή. Μια αποδεκτή πρακτική είναι η χορήγηση αντικών παραγόντων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου πριν από την έναρξη της νόσου. Η ανίχνευση του CMV DNA, στα λευκά αιμοσφαίρια του ασθενούς ή στο πλάσμα του, με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) είναι η πιο ευαίσθητη και ειδική μέθοδος στην αναγνώριση της νόσου από CMV σε οροαρνητικούς λήπτες που έχουν πάρει ένα οροθετικό όργανο^{45,46}. Εντούτοις δεν έχουν βρεθεί ακόμη εκείνοι οι δείκτες που αξιόπιστα θα αναγνωρίσουν οροθετικούς ασθενείς που στη συνέχεια θα νοσήσουν. Σήμερα πιστεύεται ότι το ιικό φορτίο στο πλάσμα και ο ρυθμός αύξησής του θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την αναγνώριση των ασθενών αυτών^{47,48}. Η προσοχή των κλινικών γιατρών στρέφεται στους οροαρνητικούς λήπτες οργάνων από οροθετικούς δότες που μπορεί να ωφεληθούν από τρίμηνη αγωγή κατά του CMV με ενδοφλέβια χορήγηση ganciclovir επί 14 ημέρες και από το στόμα χορήγηση ganciclovir μέχρι τη συμπλήρωση του τριμήνου, από τη στιγμή της μεταμόσχευσης, πιθανόν με την προσθήκη υπεράνοσης αντι-CMV ανοσοσφαιρίνης στο τέλος της αγωγής με το αντικό φάρμακο. Υψηλού κινδύνου επίσης θεωρούνται οι ασθενείς που πήραν αντιαιμοπεριπτική θεραπεία ή εισαγωγική ανοσοκαταστολή με αντιώματα. Σε αυτούς τους ασθενείς η ενδοφλέβια χορήγηση ganciclovir αρχίζει πριν από το πέρας της αντιαιμοπεριπτικής αγωγής ή πριν από τη διακοπή του αντιλεμφοκυτταρικού ορού και συνεχίζεται για 14 ημέρες. Ακολουθεί χορήγηση ganciclovir από το στόμα

για 10 εβδομάδες, ενώ ταυτόχρονα χορηγείται υπεράνοσος αντι-CMV ανοσοσφαιρίνη (150 mg/kg iv τις πρώτες 48 ώρες και 100mg/kg κάθε μήνα επί τετράμηνο). Ασθενείς που θεωρούνται χαμηλού κινδύνου για CMV λοίμωξη (οροαρνητικός λήπτης - δότης) μπορούν να πάρουν προφύλαξη με acyclovir (400 mg X 3 /d) για τρεις μήνες⁴⁹.

Η συνηθισμένη θεραπεία της νόσου από CMV είναι η ενδοφλέβια χορήγηση ganciclovir 5 mg/kg δύο φορές την ημέρα, για 2-4 εβδομάδες που συνοδεύεται από δραστική ελάττωση της ανοσοκαταστολής, και συνήθως ταυτόχρονη χορήγηση υπεράνοσης αντι-CMV σφαιρίνης και αντιβιοτικών ευρέως φάσματος. Σε ασθενείς με πολύ υψηλό ιικό φορτίο μπορεί να απαιτηθεί η παράταση της ενδοφλέβιας αγωγής με gancyclovir μέχρι την εκρίζωση της ιαμιάς. Η χορήγηση του valgancyclovir από το στόμα για μακρό χρονικό διάστημα ίσως είναι η λύση της εκτός νοσοκομείου συνέχισης της θεραπείας. Σε ασθενείς με πρωτοπαθή λοίμωξη αρνητικού λήπτη από οροθετικό δότη, η υποτροπή της νόσου φθάνει στο 50-75% των περιπτώσεων, ενώ στους οροθετικούς λήπτες η υποτροπή κυμαίνεται στο 10-20%. Οι υποτροπές είναι ιδιαίτερα συνήθεις στους ασθενείς με υψηλή ανοσοκαταστολή, ανεπαρκή θεραπεία, υψηλό ιικό φορτίο και μη-δεν κοινά HLA με τον λήπτη.

Λοιμώξεις από μύκητες

Οι συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις μετά από νεφρική μεταμόσχευση συνδέονται με υψηλό ποσοστό νοσηρότητας και θνητότητας. Η συχνότητα των μυκητιασικών λοιμώξεων κυμαίνεται από 1% έως 14% και εξαρτάται από την υγιεινή και τις συνθήκες νοσηλείας στο κέντρο μεταμοσχεύσεων^{50,51}. Οι πιο συχνές λοιμώξεις είναι αυτές από ασπέργιλλο και κάντιντα^{50,53}. Οι κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η μεγάλη ηλικία, η ανοσοκαταστολή, η ανιαπορριπτική θεραπεία, η παρατεταμένη θεραπεία με αντιβιοτικά, ο σακχαρώδης διαβήτης, η νόσος από μεγαλοκυτταροϊό και η ουδετεροπενία.

Ασπεργίλλωση

Η συστηματική ασπεργίλλωση είναι μυκητιασική λοίμωξη επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς. Τα τελευταία χρόνια η συχνότητα της ασπεργίλλωσης έχει αυξηθεί σημαντικά, σε μια δε μελέτη έχει διαπιστωθεί 14πλασιασμός της συχνότητάς της από το 1978 μέχρι το 1992⁵⁴ με αποτέλεσμα να θεωρείται η συχνότερη μυκητιασική λοίμωξη. Οι κύριες αιτίες είναι αιματολογικές διαταραχές (73%), μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων (10%) και το AIDS (9%)⁵⁵. Ευαίσθητοι σε αυτόν είναι και ασθενείς με υπόστρωμα αλλεργικής βρογχοπνευμονοπάθειας, με ιστορικό φυματίωσης, λοίμωξης από CMV, από πνευμονοκύστη καρίνι ή μουκορμύκωση⁵⁶. Η πρόγνωση της συστηματικής ασπεργίλλωσης ακόμη και όταν έχει δοθεί η κατάλληλη αγωγή είναι φτωχή. Η θνητότητα κυμαίνεται από 50% έως 95%⁵⁷.

Ο *Aspergillus fumigatus* είναι μύκητας, που προκαλεί λοίμωξη αναπνευστικού μετά από εισπνοή των

σπόρων του. Ο ασπέργιλλος είναι το συχνότερο αίτιο πνευμονίας συγκριτικά με τους άλλους μύκητες⁵⁸. Συστήματα εξαερισμού των χώρων και φυτά που βρίσκονται σε νοσοκομειακό περιβάλλον, καθώς και χώροι όπου γίνονται κατασκευές είναι μέρη που φιλοξενούν τους σπόρους του μύκητα αυτού⁵⁹. Έχει την τάση να προσβάλλει τα αιμοφόρα αγγεία, μικρά και μεγάλα, αρτηρίες και φλέβες, και να προκαλεί θρομβώσεις και έμφρακτα⁶⁰. Ο ασπέργιλλος προσβάλλει κύρια το αναπνευστικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα⁶¹.

Η ασπεργίλλωση εκδηλώνεται κυρίως από το αναπνευστικό σύστημα, είτε ως αλλεργική κυψελιδίτιδα είτε ως διάχυτη βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση ή ασπεργίλλωμα και σπανιότερα ως νεκρωτική προσβολή του τραχειοβρογχικού δένδρου⁶². Η πυρετική κίνηση είναι χαμηλή και συνήθως δεν υπερβαίνει τους 38° C, ενώ στην πορεία μπορεί να εμφανισθεί μη παραγωγικός βήχας και βρογχοσπασμός, μέχρι σοβαρού βαθμού δύσπνοια. Η αιμόπτυση, που εμφανίζεται στο 5% των περιπτώσεων, προηγείται τις περισσότερες φορές των ακτινολογικών ευρημάτων. Πυρετός που δεν υποχωρεί παρά την εφαρμογή ευρέως φάσματος αντιβίωσης και εμφάνιση μιάς και μετά νέων πνευμονικών διηθησεων είναι τα κύρια ευρήματα με τα οποία εκδηλώνεται αρχικά η ασπεργίλλωση. Φλεγμονή των παραρρινικών κοιλοτήτων είναι συχνή σε λευκοπενικούς ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Σε ποσοστό 30% η κλινική συμπτωματολογία περιλαμβάνει πλευριτικό πόνο. Το ασπεργίλλωμα εξελίσσεται αργότερα σε κοιλότητα που στην πραγματικότητα είναι αποτέλεσμα αιμορραγικού εμφράκτου από εμβολή με ασπέργιλλο.

Το κεντρικό νευρικό σύστημα προσβάλλεται σχεδόν πάντοτε^{63,64} και αφορά προσβολή των αγγείων με αποτέλεσμα ισχαιμικά και αιμορραγικά έμφρακτα. Οι περιοχές των εμφράκτων προκαλούν μνήρη ή πολλαπλά αποστήματα που αφορούν τον εγκέφαλο, την παρεγκεφαλίδα και σπάνια το νωτιαίο μυελό^{64,65}. Μπορεί να είναι στη διαφορική διάγνωση μεταμοσχευμένων ασθενών με χρόνιο άλγος στην πλάτη⁶⁶. Επίσης μπορεί να προκαλέσει ενδοφθαλμίτιδα η διάγνωση της οποίας μπαίνει με μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια του υαλοειδούς υγρού⁶⁷.

Χαρακτηριστικά, επίσης, είναι τα εμβολικά επεισόδια σε διάφορα όργανα και τα περιφερικά αγγεία των άκρων. Αιματογενής διασπορά της λοίμωξης στο δέρμα δημιουργεί υποδόρια οξίδια, από τη βιοψία των οποίων επιτυγχάνεται η γρήγορη διάγνωση. Στο 10-25% των περιπτώσεων προσβάλλεται ο γαστρεντερικός σωλήνας και εξ αιτίας των ελκών του εντερικού βλεννογόνου εμφανίζεται εντερορραγία και μερικές φορές διάτρηση εντέρου. Προσβολή ενός οργάνου χωρίς εμφανή άλλη εντόπιση είναι σπάνια. Η προσβολή του νεφρού, που έχει αναφερθεί σε ασθενείς με κακοήθειες, σακχαρώδη διαβήτη ή χρήστες ναρκωτικών, είναι σπάνια και χαρακτηρίζεται από μικροαποστημάτια ενδεικτικά αιματογενούς διασποράς⁶⁸, δεν αποκλείεται όμως και η ανιούσα λοίμωξη σε ασθενείς που

παρουσιάζουν και άλλα προβλήματα⁶⁹.

Η ακτινολογική εικόνα δείχνει είτε διάχυτη βρογχοπνευμονία είτε οζώδεις σκιάσεις ή αποστήματα και ασπεργίλλωματα. Οι καλλιέργειες πτυέλων, ρινικού εκκρίματος και αίματος, αποδεικνύονται θετικές σε ελάχιστες μόνον περιπτώσεις διάχυτης ασπεργίλλωσης. Εντούτοις, η απομόνωση του ασπέργιλλου από τα πτύελα και το βρογχικό έκλυμα μετά από βρογχοαναρρόφηση, θα πρέπει να θεωρούνται αρκετά ενδεικτικές της πιθανότητας συστηματικής ασπεργίλλωσης σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Η διάχυτη πνευμονίτιδα, μοιάζει με πνευμονία από CMV ή pneumocystis carinii, αλλά στην τελευταία η υποξαιμία είναι πιο χαρακτηριστική. Ορολογικές δοκιμασίες, που περιλαμβάνουν την μέτρηση των ιζηματινών του ορού με ανοσοδιάχυση ή ELISA, είναι χρήσιμοι διαγνωστικοί δείκτες, όταν στις επανειλημμένες δοκιμασίες αποδειχθεί ορομετατροπή. Στη διάγνωση της ασπεργίλλωσης βοηθά και η αξονική τομογραφία θώρακος, που μπορεί να δείξει οζώδεις σκιάσεις ή πρώιμο σχηματισμό πνευμονικών κοιλοτήτων. Η βιοψία του πνεύμονα σφραγίζει την διάγνωση και αποκλείει το ενδεχόμενο πνευμονικής φυματίωσης. Δυστυχώς όμως, σε πολλούς ασθενείς αποδεικνύεται ανέφικτη λόγω του κινδύνου της πνευμονικής αιμορραγίας. Η θεραπεία εκλογής για τις περισσότερες μορφές διηθητικής ασπεργίλλωσης είναι η αμφοτερικίνη Β. Το κύριο μειονέκτημα του φαρμάκου είναι οι πολλές του ανεπιθύμητες δράσεις όπως η υπερπυρεξία, η υπόταση, η αναιμία, η ηπατοτοξικότητα, η υποκαλιαιμία και η νεφροτοξικότητα^{50,70}. Η νεφροτοξικότητα της αμφοτερικίνης Β είναι εξαιρετικά σημαντική, δεδομένου ότι μπορεί ήδη να υπάρχει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και ταυτόχρονη λήψη και άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων, όπως π.χ. η κυκλοσπορίνη. Η ασπεργίλλωση, όπως και οι άλλες μυκητιάσεις, συνήθως απαιτεί συνολική δόση αμφοτερικίνης Β μεγαλύτερη από 2gr. Η λιποσωμακική αμφοτερικίνη Β φαίνεται ότι έχει λιγότερες ανεπιθύμητες δράσεις με παρόμοια ή καλύτερα αποτελέσματα από την κλασική μορφή^{71,72}. Αρχικά, η λιποσωμακική αμφοτερικίνη Β χορηγείται σε δόση 0,5-1,0 mg/kg ΒΣ την ημέρα ενδοφλέβια και στη συνέχεια η δόση αυξάνεται μέχρι και 5mg/kg ΒΣ (μέση δόση 2,2 mg/kg ΒΣ). Η διάρκεια της θεραπείας με αμφοτερικίνη Β κυμαίνεται από 1 μέχρι και 3 μήνες, ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου. Η δόση της δεν τροποποιείται σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, γιατί το φάρμακο χρησιμοποιεί και άλλες οδούς απέκκρισης. Η ιτρακοναζόλη είναι αποτελεσματική για την συνέχιση της θεραπείας για μακρύτερο χρονικό διάστημα σε εξωτερικούς ασθενείς. Η ιτρακοναζόλη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην θεραπεία της αλλεργικής βρογχοπνευμονικής ασπεργίλλωσης. Πρόσφατα αναφέρθηκε η επιτυχής αντιμετώπιση ασπεργίλλωσης με κασποφουγκίν σε ασθενή με νεφρική μεταμόσχυση⁷³. Η ασπεργίλλωση μπορεί να συνοδεύεται σε σημαντικό ποσοστό (μέχρι και 40%) από σύγχρονη εκδήλωση και άλλων μικροβιακών λοιμώξεων, που επιβαρύνουν την

πρόγνωση και πολλές φορές οδηγούν σε θάνατο, και οι οποίες για το λόγο αυτό πρέπει να έχουν την κατάλληλη αντιμετώπιση. Τα πλεονεκτήματα της χειρουργικής εκτομής σε περιπτώσεις εγκεφαλικής ασπεργίλλωσης δεν είναι σαφή⁶³. Παρόλα αυτά, οι περισσότεροι επιβιώσαντες ασθενείς που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό αντιμυκητιασικής χημειοθεραπείας και νευροχειρουργικής εκτομής^{65,72,74}. Πιστεύεται ότι η εκτομή των εστιών λοίμωξης που επιμένουν είναι επιτακτική, όταν πρόκειται για εγκεφαλικό απόστημα ή πνευμονικές βλάβες καλά περιχαρακωμένες.

Μονιλλίαση

Η *Candida albicans* προκαλεί τις περισσότερες μυκητιασικές λοιμώξεις τις πρώτες εβδομάδες μετά την μεταμόσχυση. Πρόκειται για έναν σαπροφυτικό μύκητα που βρίσκεται στο δέρμα και, σαν φυσιολογική χλωρίδα, στο γαστρεντερικό σωλήνα και στο επιθήλιο του κόλπου. Μετά από θεραπεία με ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, ο πληθυσμός των μυκήτων στις παραπάνω περιοχές αυξάνει και γίνεται δυναμικά παθογόνος. Ο σακχαρώδης διαβήτης, η εγκυμοσύνη, η παχυσαρκία και η θεραπεία με κορτικοστεροειδή συνιστούν τους υπόλοιπους προδιαθετικούς παράγοντες για να εκδηλωθεί κλινικά η μονιλλίαση. Επίσης, η παρατεταμένη παραμονή ενδοφλεβίων ή κυστικών καθετήρων, καθώς επίσης και η τοπική χρόνια πίεση στο δέρμα, είναι παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση μονιλλίασης.

Η *Candida albicans* μπορεί να προκαλέσει τοπική (όνυχες, δέρμα, στόμα, βλεννογόνοι, όργανα)⁷⁵ ή συστηματική λοίμωξη ή και τα δύο. Στο φυσιολογικό πληθυσμό, η διαλείπουσα απομόνωση της μονιλλίας από το αίμα συνοδεύεται από κίνδυνο γενικευμένης λοίμωξης σε ποσοστό 1-5%. Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς ο κίνδυνος αυτός είναι δεκαπλάσιος. Η γενικευμένη συστηματική μονιλλίαση εμφανίζεται με σπητική εικόνα και παράλληλες εκδηλώσεις από όλα σχεδόν τα όργανα (δερματικές εστίες, οστεομυελίτιδα, πνευμονίτιδα, μηνιγγίτιδα). Η ακτινολογική εικόνα που προκαλείται από την candida δεν είναι χαρακτηριστική. Εμφανίζονται διάχυτες βρογχοπνευμονικές διηθησεις που μπορεί να αφορούν τμήμα ή ολόκληρο τον πνεύμονα. Στη διάγνωση της μονιλλιασικής πνευμονίτιδας συνεισφέρουν με μεγαλύτερο βαθμό αξιοπιστίας (80-90%) η καλλιέργεια του βρογχικού εκπλύματος, έπειτα από βρογχοσκόπηση και βρογχοαναρρόφηση με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο, καθώς επίσης και η διαδερμική ή η ανοικτή πνευμονική βιοψία, που εφαρμόζονται όμως σπανιότερα. Η άμεση μικροσκοπική εξέταση ύποπτου για μονιλλίαση υλικού, η καλλιέργεια, οι ορολογικές μέθοδοι, η αλυσώπη αντίδραση πολυμεράσης είναι όλες χρήσιμες μέθοδοι για την διάγνωση της λοίμωξης από μονίλλια.

Συστηματική λοίμωξη από μονίλλια με σύγχρονη βακτηριαμία, καθυστέρηση στην ανίχνευση της λοίμωξης και καθυστερημένη έναρξη χορήγησης αμφοτερικίνης Β είναι οι κύριοι παράγοντες που συνδέο-

νται με υψηλά ποσοστά θνητότητας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς^{76,77}.

Καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη των μυκητιάσεων παίζουν τα μη ειδικά μέτρα που περιλαμβάνουν εκπαίδευση των ασθενών, των συγγενών και του προσωπικού, εξαιρετική υγιεινή, περιορισμένη διαίτα, φροντίδα δοντιών, στοματικής κοιλότητας και αποφυγή καθετήρων. Επί εμφάνισης μυκητιασικής λοίμωξης συνίσταται ελάττωση ή διακοπή της ανοσοκαταστολής.

Η ενδοφλέβια χορήγηση αμφοτερικίνης Β, παραμένει η θεραπεία εκλογής για συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Είναι δραστική έναντι όλων σχεδόν των συνηθισμένων στελεχών μυκήτων (εκτός από την *Pseudallescheria*). Η ημερήσια δόση της λιποσωμακής αμφοτερικίνης αρχικά είναι 0,5-1,0 mg/kg ΒΣ την ημέρα ενδοφλέβια και στη συνέχεια η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 5 mg/kg ΒΣ.

Η φλουκοναζόλη είναι κατάλληλη για μονιλλιάσεις οφειλόμενες σε *candida albicans* και *candida Tropicalis*, ενώ αντίθετα η *candida krusei* και η *Toxulopsis glabrata* είναι ανθεκτικές στη θεραπεία με φλουκοναζόλη. Το φάρμακο επιτυγχάνει ικανοποιητικά επίπεδα στο αίμα, τα ούρα και το ΕΝΥ ακόμη και σε παρουσία αχλωρουδρίας. Δεν είναι νεφροτοξικό αλλά επειδή υπεισέρχεται στο μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης μέσω του κυτοχρώματος P450 του ήπατος, πρέπει σε σύγχρονη χορήγηση με την κυκλοσπορίνη η δόση της τελευταίας να ελαττώνεται.

Για τη θεραπεία της καντιναιμίας, της γενικευμένης μονιλλίασης και άλλων εν τω βάθει μονιλλιασικών λοιμώξεων, η συνήθης δόση της φλουκοναζόλης είναι 400 mg την πρώτη ημέρα της θεραπείας, ακολουθούμενη από δόση 200 mg ημερησίως για ένα μήνα. Στη στοματοφαρυγγική μονιλλίαση, η δόση είναι μικρότερη και ανέρχεται σε 50-100 mg φλουκοναζόλης μια φορά την ημέρα, επί 7-14 ημερών. Σε ασθενείς με σπτιτικό shock εξ αιτίας μονιλλιασικής λοίμωξης, εμμένουσα καντιναιμία ή εν τω βάθει μονιλλίαση των οστών, του σπληνός και του ΚΝΣ, ο συνδυασμός αμφοτερικίνης Β και 5-φθοριοκυτοσίνης έχει συνεργικό αποτέλεσμα και βελτιώνει την πρόγνωση της νόσου. Η συνιστώμενη δόση της 5-φθοριοκυτοσίνης από του στόματος είναι 150 mg/Kg ΒΣ σε 3 ή 4 δόσεις την ημέρα. Η 5-φθοριοκυτοσίνη χορηγείται τις περισσότερες φορές σε συνδυασμό με αμφοτερικίνη Β, λόγω του κινδύνου της ταχείας ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών. Τα επίπεδα της στο αίμα δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 100 ng/ml. Αντιψύμψες ενέργειες της είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές, η διάτρηση εντέρου, η ηπατίτιδα και η απλασία μυελού.

Λοίμωξη από *Pneumocystis Carinii*

Η *Pneumocystis Carinii* (ΠΚ) προκαλεί ευκαιριακές λοιμώξεις και μάλιστα διάμεση πνευμονίτιδα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Κατατάσσεται πλέον στους μύκητες και όχι στα πρωτόζωα⁷⁸.

Ορολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα περισσότερα

παιδιά έχουν πάρει την ΠΚ στην ηλικία των 3-4 ετών⁷⁹. Η εξέλιξή της σε παθογόνο μικροοργανισμό μπορεί να παρατηρηθεί όταν μειωθεί η κυτταρική ανοσία. Αυτό, συμβαίνει σε ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση ή σε κάθε ασθενή που λαμβάνει κορτικοειδή, κυκλοφωσφαμίδη, κυκλοσπορίνη ή ΟΚΤ₃. Άλλοι προδιαθετικοί παράγοντες είναι η μεγάλη ηλικία, η κακή θρέψη και η ταυτόχρονη λοίμωξη από CMV ή από HIV.

Παλαιότερα πιστεύονταν ότι η λοίμωξη οφείλεται σε ενεργοποίηση της ΠΚ από λανθάνουσες εστίες των πνευμόνων. Σήμερα είναι γνωστό ότι η λοίμωξη οφείλεται στην είσοδο νέων παθογόνων στελεχών στον οργανισμό. Η λοίμωξη φαίνεται ότι προέρχεται από μολυσμένα άτομα ή από το περιβάλλον^{80,81}. Ο ακριβής τρόπος μετάδοσης δεν είναι γνωστός αλλά είναι εμφανές ότι ο κίνδυνος της πνευμονίας από ΠΚ είναι μεγαλύτερος εάν η νόσος επιπολάζει στον τοπικό πληθυσμό.

Η λοίμωξη φυσιολογικών ατόμων από ΠΚ συνήθως είναι ασυμπτωματική. Η συχνότητα των λοιμώξεων από ΠΚ σε ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση κυμαίνεται από 1 - 11,5%⁸². Μια μέτα - ανάλυση έδειξε ότι το 5% των ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού θα αναπτύξει πνευμονία από ΠΚ⁸³.

Στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς η πνευμονία από ΠΚ συμβαίνει 1-6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και εξαρτάται από την βαρύτητα της ανοσοκαταστολής (εισαγωγική, αντιπορορριπτική θεραπεία). Έχει αναφερθεί ότι οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες sirolimus και tacrolimus συνδέονται με αυξημένη συχνότητα πνευμονίας από ΠΚ. Οι βασικές εκδηλώσεις της νόσου είναι πυρετός, μη παραγωγικός βήχας, ταχύπνοια, προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια, κακή οξυγόνωση του αίματος και διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις ή πύκνωση κατά εστίες.

Η πνευμονία από ΠΚ εκδηλώνεται ακτινολογικά σαν διάχυτη αμφοτερόπλευρη συμμετρική διάμεση πνευμονίτιδα, που εξορμάται από τις πύλες προς την περιφέρεια των πνευμόνων. Η υποξαιμία αποτελεί σταθερό εύρημα της πνευμονίας από ΠΚ. Η αύξηση της LDH καθώς και ελάττωση των CD4⁺ (< 200/mm³), παρατηρούνται χαρακτηριστικά σε πνευμονία από ΠΚ⁸⁴.

Η διάγνωση της πνευμονίας από ΠΚ θα βασισθεί στην απομόνωση του μικροοργανισμού στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, τη διαβρογχική βιοψία ή σε πνευμονικό ιστό, χρησιμοποιώντας τις χρώσεις Giemsa, Gomori silver-methenamine ή μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της ΠΚ που σημάνθηκαν με φλουορεσκεινή⁸⁵. Η βιοψία πνεύμονα (διαβρογχική ή ανοικτή) κρίνεται απαραίτητη όταν υπάρχουν σοβαρές κλινικές υπόνοιες, ενώ οι διαγνωστικές δοκιμασίες στις εκκρίσεις των πνευμόνων είναι αρνητικές. Η τεχνική PCR για τη διάγνωση της νόσου φαίνεται να παρέχει μεγάλες ελπίδες, αφού η ευαισθησία και η εξειδίκευση φθάνει το 95%⁸⁵.

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατό, εάν υπάρχουν σοβαρές υπόνοιες πνευμονίας από ΠΚ. Ασθενείς με PaO₂ < 70 mmHg θα πρέπει να λαμβάνουν ενδοφλέβια ΤΜΠ-ΣΜΧ (5 mg /kg ΤΜΠ

κάθε 6-8 ώρες). Όταν υπάρχει σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να επιτυγχάνονται τα επιθυμητά επίπεδα ορού TMP 3 - 5 µg/ml και SMX 100 - 150 µg/ml. Σε μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 15-30 ml/min) χορηγείται για 3 ημέρες η συνήθης δόση και στη συνέχεια ελαττώνεται στο 50%. Σε όλες τις περιπτώσεις η θεραπεία συνεχίζεται για 2-3 εβδομάδες και στη συνέχεια χορηγείται χημειοπροφύλαξη TMP-SMX 480 mg x 2/Η για μεγάλο χρονικό διάστημα. Το 80% των περιπτώσεων απαντούν σε αυτό το θεραπευτικό σχήμα. Παράλληλα θα πρέπει να χορηγείται και μεθυλοπρεδνιζολόνη (30 mg δυο φορές την ημέρα για 5 ημέρες και ελάττωση τις επόμενες 15). Σε περίπτωση που δεν υπάρχει κλινική απάντηση σε 4-5 ημέρες θα πρέπει να χορηγηθεί πενταμιδίνη (4 mg/Kg/H) ενδοφλέβια σε ωριαία έγχυση.

Εάν η λοίμωξη παραμένει χωρίς ειδική θεραπεία, η θνησιμότητα είναι 100%, ενώ με θεραπεία η θνητότητα της πνευμονίας από ΠΚ πλησιάζει το 50% σε ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση. Η προφύλαξη με τριμεθοπρίμη - σουλφαμεθοξαζόλη σε δόση 80/400 mg ημερησίως ή 160/800 mg τρεις φορές την εβδομάδα για 4 - 6 μήνες προφυλάγει από την ανάπτυξη από την πνευμονία από ΠΚ⁸⁶. Επιπλέον προφύλαξη θα πρέπει να χορηγείται και σε ασθενείς που παίρνουν αντιαιμορροπτική θεραπεία.

Σε ασθενείς με δυσανεξία στην τριμεθοπρίμη - σουλφαμεθοξαζόλη μπορεί να χορηγηθεί πενταμιδίνη σε εισπνοές σε δόση 300 mg τον μήνα για διάστημα 6 μηνών προληπτικά μετά τη μεταμόσχευση ή μετά από αντιαιμορροπτική αγωγή.

Abstract

Vergoulas G. Heavy infections causing pneumonia in patients with kidney transplantation. *Hippokratia* 2004, 8 (3): 133-142

Infectious complications are still one of the major causes of morbidity and mortality after kidney transplantation. In spite the fact that pneumonia in kidney transplants presents the lowest frequency among the solid organ transplants (8% - 16%), it is a threatening infection that frequently necessitates admission to the Intensive Care Unit and leads to death in 50% of cases. The diagnosis is frequently difficult because of the large number of pathogens that can cause it, the non-specific nature of clinical and laboratory findings and the failure of sputum and blood specimen cultures to isolate the pathogenic microorganism. Infections due to legionella, nocardia, pneumocystis carinii, mycobacterium tuberculosis, CMV, aspergills and candida can cause heavy pneumonia and death in patients with kidney transplantation.

Βιβλιογραφία

- White DA. Pulmonary infection in the immunocompromised patient. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 7:78-87
- Hopkin JM, Turney JH, Young JA, Adu D, Michael J.

- Rapid diagnosis of obscure pneumonia in immunosuppressed renal patients by cytology of alveolar lavage fluid. *Lancet* 1983; 2:299-301
- Wilczek B, Wilczek HE, Heuplin N, Tyden G, Aspelin P. Prognostic significance of pathological chest radiography in transplant patients affected by cytomegalovirus and/or pneumocystis carinii. *Acta Radiol* 1996; 37:727-731
- Mathys W, Deng MD, Meyer J, Junge-Mathys E. Fatal nosocomial Legionnaires' disease after heart transplantation. Clinical course, epidemiology and prevention strategies for the highly immunocompromised host. *J Hosp Infect* 1999; 43:242-246
- Chow J, Yu VL. Legionella: a major opportunistic pathogen in transplant recipients. *Semin Respir Infect* 1998; 13:132-139
- Edelstein PH. Legionellosis in Cecil Textbook of Medicine (19th ed), edited by Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, Saunders Comp; Philadelphia, 1992, p 1623-1624
- Ampel NM, and Wing EJ : Legionellosis in the compromised host in Clinical Approach to Infection in the Compromised Host (2nd ed), edited by Rubin RH, Young LS, Plenum, New York 1988, p 305-306
- Arnou P, Chou T, Weil D, Shapiro E, et al. Nosocomial Legionnaires' disease caused by aerosolized tap water from respiratory devices. *J Infect Dis* 1982; 146:460-467
- Woo AH, Goetz A, Yu VL. Transmission of Legionella by respiratory equipment and aerosol generating devices. *Chest* 1992; 102:1586-1590
- Sax H, Dharan S, Pittet D. Legionnaires' disease in a renal transplant recipient: nosocomial or home grown? *Transplantation* 2002; 74:890-892
- Βέργουλας Γ, Μυσεργλής Γ, Σολωνάκη Φ, και συν. Νόσος των λεγεωνάριων σε ασθενή με νεφρική μεταμόσχευση. *Ιατρικά 1997*; 1:106-110
- Singh N, Stout JE, Yu VL. Legionnaires' disease in a transplant recipient acquired from the patient's home: implications for management. *Transplantation* 2002; 74:755-756
- Simon HB. Mycobacterial and Nocardial infections in the compromised host. In "Clinical Approach to Infection in the Compromised Host" (2nd ed), edited by Rubin RH, Young LS, Plenum, New York 1988, p 221
- Arduino RC, Johnson PC, Miranda AG. Nocardiosis in renal transplant recipients undergoing immunosuppression with cyclosporine. *Clin Infect Dis* 1993; 16:505-512
- Wilson JP, Turner HR, Kirchner KA, Chapman SW. Nocardial infections in renal transplant recipients. *Medicine* 1989; 68:38-57
- John GT, Shankar V, Abraham AM, Mathews MS, Thomas PP, Jacob CK. Nocardiosis in tropical renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2002; 16:285-289
- Miksits K, Stoltzenberg G, Neumayer HH, et al: Disseminated infection of the central nervous system caused by Nocardia farcinica. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6:209-214
- Chapman SW, Wilson JP. Nocardiosis in transplant recipients. *Semin Respir Infect* 1990; 5:74-79
- Rubin RH. Infections disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993; 44:221-236
- Cohen J, Hopkin J, and Kurtz J. Infections complications after renal transplantation, in *Kidney Transplantation Principles and Practice*, (4th ed), edited by Morris PJ, Saunders Comp., Philadelphia, 1994, p 364
- Jha V, Sakhuja V, Gupta D, et al. Successful management of pulmonary tuberculosis in renal allograft recipients in a single center. *Kidney Int* 1999; 56:1944 -1950
- Rose DN. Benefits of screening for latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Arch Int Med* 2000; 160:1513-1521
- Mourad G, Soullou JP, Chong G, Pouliquen M, Hourmant M, Mion C. Transmission of Mycobacterium tuberculosis with renal allografts. *Nephron* 1985; 41:82-85
- Jereb JA, Burwen DR, Dooley SW, et al. Nosocomial out-

- break of tuberculosis in a renal transplant unit: application of a new technique for restriction fragment length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *J Infect Dis* 1993; 168:1219-1224
25. Patel R, Roberts GD, Keating MR, Paya CV: Infections due to nontuberculous mycobacteria in kidney, heart and liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994; 19:263-273
 26. Μυσερλής Γρ, Τακούδας Δ, Βέργουλας Γ, και συν. Φυματίωση σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. *Ιπποκράτεια* 2000, 4:26-32
 27. Thomas PA Jr, Mozes MF, Jonasson O. Hepatic dysfunction during isoniazid chemoprophylaxis in renal allograft recipients. *Arch Surg* 1979; 114:597-599
 28. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis: Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. *MMWR* 1993; 42:1-8
 29. Sayiner A, Ece T, Duman S, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68:1268-1271
 30. John GT, Thomas PP, Thomas M, Jeyaseelan L, Jakob CK, Shastry JCM. A double-blind randomized controlled trial of primary isoniazid prophylaxis in dialysis and transplant patients. *Transplantation* 1994; 57:1683-1684
 31. Hall CM, Willcox PA, Swanepoel CR, Kahn D, Van Zyl Smit R. Mycobacterial infection in renal transplant recipients. *Chest* 1994; 106:435-439
 32. Aguardo JM, Herrero JA, Gavalda J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver and heart transplant recipients in Spain. *Transplantation* 1997; 63:1278-1286
 33. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49:1-51
 34. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44:19-34
 35. Βέργουλας Γ. Λοιμώξεις από μεγαλοκυτταροϊό στις μεταμοσχεύσεις νεφρού. *Μεταμ Οργαν και Ιστών* 1996;1:81-97
 36. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338:1741-1751
 37. Suwansirikul S, Rao N, Dowling JN, Ho M. Primary and secondary CMV infection. *Arch Intern Med* 1998; 37:1026
 38. Reusser P. Human cytomegalovirus infection and disease after bone marrow and solid organ transplantation. *Bailliers Clin Infect Dis* 1996; 3:357
 39. Patel R, Paya CV. Infections in solid -organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:86-124
 40. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Cosimi AB, et al. Symptomatic CMV disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation* 1992; 53:68-72
 41. Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990; 12(Suppl 7):S754-S766
 42. Ho M. Cytomegalovirus infection and indirect sequelae in the immunocompromised transplant patient. *Transplant Proc* 1991; 23(Suppl 1):2-7
 43. Snyderman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B, et al. Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 1987; 317:1049-1054
 44. Rondeau E, Bourgeon B, Peraldi MN, et al. Effect of prophylactic ganciclovir on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:858-862
 45. Tong CYW, Cuevas L, Williams H, Bakran A. Use of laboratory assays to predict cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2681-2685
 46. Tong CYW, Cuevas LE, Williams H, Bakran A. Prediction and diagnosis of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients using qualitative and quantitative polymerase chain reaction. *Transplantation* 2000; 69:985-991
 47. Roberts TC, Brennan DC, Buller RS, et al. Quantitative polymerase chain reaction to predict occurrence of symptomatic cytomegalovirus infection and assess response to ganciclovir therapy in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 1998 ; 178:626-635
 48. Vergoulas G. Prevention of cytomegalovirus infection and disease in kidney transplantation. *Hippokratia* 2003; 7:51-58
 49. Fishman JA, Doran MT, Volcicelli SA, Cosimi AB, Flood JG, Rubin RH. Dosing of intravenous ganciclovir for the prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69:389-394
 50. Paya CV. Fungal infections in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 1993; 16:667-688
 51. Altıparmak MR, Apaydin S, Trabulus S, et al. Systemic fungal infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis* 2002; 34:284-288
 52. Dyess DL, Garrison RN, Fry DE. Candidal sepsis . Implications of polymicrobial blood borne infection. *Arch Surg* 1985; 120:345-348
 53. Tharayil GT, Shankar V, Talaular G. et al. Epidemiology of systemic mycoses among renal – transplant recipients in India. *Transplantation* 2003; 75:1544-1551
 54. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, et al. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996; 33:23-32
 55. Cornet M, Fleury L, Maslo C, Bernard J-F, Bruker G and the Invasive aspergillosis surveillance Network of the Assistance Publique-Hopitaux de Paris. *J Hosp Infect* 2002; 51:288-296
 56. Vaideeswar P, Prasad S, Deshpande JR, Pandit SP. Invasive pulmonary aspergillosis: A study of 39 cases at autopsy. *J Postgrad Med* 2004; 50:21-26
 57. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:608-615
 58. Abbot KC, Hypolite I, Poropatich RK, et al. Hospitalizations for fungal infections after renal transplantation in the United states. *Transpl Infect Dis* 2001; 3:203-211
 59. Jha V, Chung KS. Posttransplant infections in the tropical countries. *Artificial Organs* 2002; 26:770-777
 60. Bodey GP, Vartivarian S. Aspergillosis. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1989; 8:413 -437
 61. Weiland D, Ferguson RM, Peterson PK, et al. Aspergillosis in 25 renal transplant patients: epidemiology, clinical presentation diagnosis and management. *Ann Surg* 1983; 198:622-629
 62. Sayiner A, Kursat S, Toz H, Duman S, Onal B, Tumbay E. Pseudomembranous necrotizing bronchial aspergillosis in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1999, p 1784-1785
 63. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis : review of 2121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990; 11:1147-1201
 64. Torre-Cisneros J, Lopez OL, Kusne S, et al. CNS aspergillosis in organ transplantation: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993; 15:188-193
 65. Green M, Wald ER, Tzakis, A et al. Aspergillosis of the CNS in a pediatric transplant recipient : case report and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13:653-757
 66. Delmas Y, Merville P, Dousset V, Dervau-Durieux L, Morel D, Potaux L. A renal transplant recipient with acute paraparesis due to an aspergillus epidural abscess. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2185-2187
 67. Schelenz S, Goldsmith DJA. Aspergillus endophthalmitis: an unusual complication of disseminated infection in renal transplant patients. *J Infect* 2003; 47:336-343
 68. Maranes A, Portoles J, Blanco J, et al. Aspergillus infection of a renal allograft without evidence of a site of origin. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1639-1642

69. Hadaya K, Akposso K, Costa de Beauregard MA, et al. Isolated urinary aspergillosis in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2382-2384
70. Hibberd PL, Rubin RH. Clinical aspects of fungal infections in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994; 19(Suppl 1):S33-S40
71. Coleman JM, Hogg GG, Rosenfeld JV, et al. Invasive central nervous system aspergillosis : cure with liposomal amphotericin B, itraconazole and radical surgery. Case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1995; 36:858-863
72. Ringden O, Andstrom E, Remberger M, et al. Safety of liposomal amphotericin B in 187 transplant recipients treated with cyclosporine. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(Suppl 5):S10-S14
73. Anttila V-J, Piilonen A, Valtonen M. Co-administration of caspofungin and cyclosporine to a kidney transplant patient with pulmonary aspergillus infection. *Scand J Infect Dis* 2003; 35:893-894
74. Kim DG, Hong SC, Kim HG, et al. Cerebral aspergillosis in immunologically competent patients. *Surg Neurol* 1993;40: 426-431
75. Βέργουλας Γ. Οι λοιμώξεις στη μεταμόσχευση νεφρού. Στο "Μεταμόσχευση Νεφρού", Εκδ Βέργουλας Γ, Παρισιάνος, Θεσσαλονίκη, 2000, σελ 261-292
76. Chugh KS, Sakhuja V, Jain S, et al. High mortality in systemic fungal infections following renal transplantation in third - world countries. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:163-172
77. Wise GJ. Amphotericin B in urological practice. *J Urol* 1990; 144:215
78. Branten AJW, Beckers PJA, Tiggeler RGWL et al: Pneumocystis carinii pneumonia in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1194-1197
79. Peglow SL, Smulian AG, Linke MJ, et al. Serologic responses to *Pneumocystis carinii* antigens in health and disease. *J Infect Dis* 1990; 161:296-306
80. European best practice guidelines for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:36-39
81. Beard CB, Carter JL, Keely SP, et al. Genetic variation in *Pneumocystis carinii* isolates from different geographic regions: implications for transmission. *Emerg Infect Dis* 2000; 6:265-272
82. Ruskin J. Parasitic diseases in the compromised host, in *Clinical Approach to infection in the Compromised Host* (2nd ed), edited by Rubin RH, Young LS, Plenum, New York 1988, p 253-258
83. Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S, et al. Should prophylaxis for *Pneumocystis Carinii* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? *Clin Infect Dis* 1999; 28:240-246
84. Homer KS, Elizabeth L, Wiley MD et al. Monoclonal antibody to *Pneumocystis carinii*. *Infect Dis* 1991; 97:619
85. Cohen J, Hopkin J, and Kurtz J. Infections complications after renal transplantation, in *Kidney Transplantation Principles and Practice*, (4th ed), edited by Morris PJ, Saunders Comp., Philadelphia, 1994, p 364
86. Higgins RM, Bloom SL, Hopkin JM, Morris PJ. The risks and benefits of low-dose cotrimoxazole prophylaxis for pneumocystis pneumonia in renal transplantation. *Transplantation* 1989; 47:558-560

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Γ. Βέργουλας, Αλκμήνης 53, Θεσσαλονίκη 542 49

Corresponding author: Vergoulas G, 53, Alkminis str., Thessaloniki 542 49