

Patrícia Caetano Mota¹
Ana Paula Vaz¹
Inês Castro Ferreira²
Manuela Bustorff³
Carla Damas⁴

Pulmão e transplante renal

Lung and renal transplantation

Recebido para publicação/received for publication: 08.12.31

Aceite para publicação/accepted for publication: 09.04.20

Resumo

O transplante renal é o transplante de órgãos sólidos mais frequente, sendo os transplantados renais alvo de complicações pulmonares inerentes à própria terapêutica imunossupressora, as quais constituem, por vezes, um desafio diagnóstico e terapêutico.

Objectivo: Avaliar os doentes admitidos na Unidade de Transplante Renal (UTR) do Hospital de S. João com o diagnóstico de patologia respiratória.

Material e métodos: Estudo retrospectivo de todos os doentes admitidos na UTR por doença respiratória, durante um período de 12 meses.

Abstract

Renal transplantation is the most common type of solid organ transplantation and kidney transplant recipients are susceptible to pulmonary complications of immunosuppressive therapy, which are a diagnostic and therapeutic challenge.

Aim: To evaluate patients admitted to the Renal Transplant Unit (RTU) of Hospital de S. João with respiratory disease.

Subject and methods: We performed a retrospective study of all patients admitted to RTU with respiratory disease during a period of 12 months.

¹ Interna Complementar de Pneumologia, Serviço de Pneumologia, Hospital de S. João/Resident, Pulmonology, Pulmonology Unit, Hospital de S. João

² Interna Complementar de Nefrologia, Serviço de Nefrologia, Hospital de S. João/Resident, Nephrology, Nephrology Unit, Hospital de S. João

³ Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia, Serviço de Nefrologia, Hospital de S. João/Consultant, Specialist, Nephrology, Nephrology Unit, Hospital de S. João

⁴ Assistente Hospitalar de Pneumologia, Serviço de Pneumologia, Hospital de S. João/Consultant, Pulmonology, Pulmonology Unit, Hospital de S. João

Serviço de Pneumologia, Hospital de S. João, EPE, Porto/Pulmonology Unit, Hospital de S. João, EPE, Porto
Director de Serviço/Unit Head: Professor Doutor Venceslau Hespanhol
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Serviço de Pneumologia, Hospital de S. João, EPE
Alameda Professor Hermâni Monteiro
4202-451 Porto
e-mail: patmota@net.sapo.pt

Resultados: Foram incluídos 36 doentes, com uma média de idades de 55,2 ($\pm 13,4$) anos; 61,1% do sexo masculino. Os esquemas imunossupressores mais utilizados foram: prednisolona e micofenolato mofetil com ciclosporina (38,9%) ou tacrolimus (22,2%) ou rapamicina (13,9%). Trinta e um doentes (86,1%) apresentaram doença infecciosa respiratória. Neste grupo destacaram-se: 23 casos (74,2%) de pneumonia, 5 casos (16,1%) de infeção oportunista, 2 (6,5%) de traqueobronquite, e 1 (3,2%) de abscessos pulmonares. O agente etiológico foi identificado em 7 casos (22,6%). Cinco doentes (13,9%) apresentaram doença pulmonar iatrogénica pela rapamicina. Em 15 doentes (41,7%) foi necessário recorrer à realização de broncofibroscopia, diagnóstica em 10 casos (66,7%). O tempo médio de internamento foi de 17,1 ($\pm 18,5$) dias, e não se verificou nenhum óbito.

Conclusão: A infeção constituiu a principal complicação pulmonar no grupo de doentes estudado. O diagnóstico de doença pulmonar induzida por fármacos implica reconhecimento das suas características e monitorização rigorosa dos níveis séricos dos mesmos. O recurso a técnicas de diagnóstico invasivas contribuiu para maior precocidade e especificidade terapêuticas.

Rev Port Pneumol 2009; XV (6): 1073-1099

Palavras-chave: Pulmão, transplante renal, imunossupressão.

Results: Thirty-six patients were included. Mean age 55.2 (± 13.4) years; 61.1% male. Immunosuppressive agents most frequently used were prednisolone and mycophenolate mofetil associated with ciclosporin (38.9%) or tacrolimus (22.2%) or rapamycin (13.9%). Thirty-one patients (86.1%) presented infectious respiratory disease. In this group the main diagnoses were 23 (74.2%) pneumonias, 5 (16.1%) opportunistic infections, 2 (6.5%) tracheobronchitis, and 1 case (3.2%) of lung abscesses. Microbiological agent was identified in 7 cases (22.6%). Five patients (13.9%) presented rapamycin-induced lung disease. Fiberoptic bronchoscopy was performed in 15 patients (41.7%), diagnostic in 10 cases (66.7%). Mean hospital stay was 17.1 (± 18.5) days and no related death was observed.

Conclusion: Respiratory infections were the main complications in these patients. Drug-induced lung disease implies recognition of its features and a rigorous monitoring of drug serum levels. A more invasive diagnostic approach was determinant in the choice of an early and more specific therapy.

Rev Port Pneumol 2009; XV (6): 1073-1099

Key-words: Lung, renal transplantation, immunosuppression.

Introdução

A transplantação de órgãos (nomeadamente de órgãos sólidos) constituiu um dos mais significativos avanços da medicina nos últimos 50 anos. A transplantação renal em particular, pioneira e precursora das outras transplantações, conheceu um desenvolvimento sem paralelo, atingindo números que já ul-

Introduction

Solid organ transplantation was one of the most significant advances in medicine in the last 50 years. Kidney transplantation in particular, the pioneer and precursor of other transplantations, had seen an unparalleled development, reaching numbers of over 500 000, with around 27 500 currently

trapassam as 500 000, efectuando-se actualmente cerca de 27 500 por ano^{1,2}. O transplante renal impõe-se como uma alternativa à hemodiálise, com uma relação custo-eficácia superior, sendo actualmente a melhor opção terapêutica e de reabilitação para doentes com insuficiência renal crónica em estágio terminal, por doenças congénitas, infecciosas e/ou inflamatórias crónico-degenerativas.

A história mundial do transplante renal teve início em 1902, ano em que foi realizado o primeiro transplante experimental em animais, na Faculdade de Medicina de Viena de Áustria. Contudo, só no ano de 1954 foi realizado por Joseph E. Murray e seus colegas, no Hospital Peter Bent Brigham, em Boston, o primeiro transplante renal humano com sucesso entre gêmeos, sem recurso a qualquer terapêutica imunossupressora³.

Em Portugal, a história da transplantação renal remonta a Junho de 1969, nos Hospitais da Universidade de Coimbra, quando o médico Linhares Furtado realizou o primeiro procedimento, apesar de todas as dificuldades técnicas, humanas e sociais inerentes à época. Contudo, este acto médico não teve seguimento, sendo retomado com carácter definitivo apenas passados 11 anos, em 1980. Em 2007 foram realizados mais de 400 transplantes renais em Portugal, a maioria de rins de cadáver e cerca de 10% de dador vivo⁴.

As rejeições aguda e crónica constituem as principais barreiras ao sucesso completo da transplantação renal. A prevenção, o diagnóstico e o tratamento da rejeição aguda assumem uma importância primordial no acompanhamento do doente transplantado renal, pois a sua cura incompleta pode ser o mecanismo inicial perpetuador dos processos de rejeição crónica⁵.

Desde 1960, têm sido notáveis os avanços no âmbito da imunobiologia e da imunossupres-

performed a year^{1,2}. Kidney transplantation is seen as an alternative to haemodialysis, with a better cost-efficacy ratio and is currently the best treatment and rehabilitation choice for terminal stage chronic renal failure patients, with congenital, infectious and/or chronic-degenerative inflammatory diseases.

Worldwide renal transplantation began in 1902 with the first experimental animal transplant in the Faculty of Medicine of Vienna, Austria. The first successful human transplant was performed between twins in 1954 by Joseph E. Murray *et al.* at Boston's Peter Bent Brigham Hospital using no immunosuppressive agent³.

Renal transplantation in Portugal began in June 1969 at the Hospitais da Universidade de Coimbra when Dr Linhares Furtado performed the first procedure in spite of the technical, human and social difficulties of the time. This medical procedure had no follow-up, however, for 11 years, until 1980. More than 400 kidney transplants were performed in Portugal in 2007, the majority using cadaver kidneys and around 10% living donor⁴.

Acute and chronic rejections are the main barriers to completely successful kidney transplantation. Preventing, diagnosing and treating acute rejection is of prime importance in monitoring a kidney transplant patient as incomplete treatment can be the initial trigger for the chronic rejection process⁵.

There have been remarkable advances in immunobiology and immunosuppression since 1960, aiming overall to decrease rejection. The 1963 introduction of azathioprine combined with high doses of corticosteroids led to encouraging results,

são, com o objectivo máximo de diminuir fenómenos de rejeição. Em 1963, a introdução da associação azatioprina com corticoesteróide em alta dose produziu resultados encorajadores, tornando-se o pilar da imunossupressão até ao aparecimento da ciclosporina em 1983. A azatioprina consiste num derivado da 6-mercaptopurina que funciona como um análogo estrutural das purinas e inibe a síntese dos ácidos nucleicos. Interfere nas imunidades celular e humoral, dado inibir a proliferação linfocitária e ter efeito citotóxico sobre os linfócitos activados, para além de bloquear a produção de anticorpos. Tem como principal efeito lateral a mielodepressão, manifestada mais frequentemente por leucopenia⁶ – Quadro I. Os corticoesteróides administrados juntamente com outros fármacos imunossupressores inibem a acumulação de neutrófilos e monócitos em locais de inflamação, bloqueando a sua actividade fagocitária, bactericida e processadora de antígenos⁶. A ciclosporina é um inibidor da calcineurina, bloqueando a indução dos genes das citocinas e a activação do linfócito T. A nefrotoxicidade surge como o seu principal efeito lateral, sendo dependente da dose e duração do tratamento⁶⁻⁷ – Quadro I. A introdução deste fármaco imunossupressor permitiu uma melhoria da sobrevida dos transplantados a partir de rins de cadáveres. Entretanto, foram surgindo outros fármacos, de utilização crescente, como anticorpos anti-células T monoclonais (daclizumabe, basiliximabe) e policlonais (globulina antitimocítica) indutores de tolerância imunológica, para além de pequenas moléculas, como tacrolimus, micofenolato mofetil e rapamicina. À semelhança da ciclosporina, o tacrolimus também consiste num inibidor da calcineurina, sendo a nefrotoxicidade o seu principal efeito lateral⁶⁻⁷ – Quadro I. O micofenolato mofetil

becoming the mainstay of immunosuppression until ciclosporin appeared in 1983. Azathioprine is a 6-mercaptopurine derivative which works as a structural purine analogue and inhibits synthesis of nucleic acids. It impacts on cellular and humoral immunity as it inhibits lymphocyte proliferation and has a cytotoxic effect on activated lymphocytes as well as blocking production of antibodies. Its major side effect is myelosuppression, which manifests most often as leucopenia⁶ (Table I). The corticosteroids administered along with other immunosuppressive agents inhibit accumulation of neutrophils and monocytes at inflamed zones, blocking their phagocytic, bactericidal and antigen processing activity⁶. Ciclosporin inhibits calcineurine, blocking cytokines genes induction and activation of T lymphocyte. Nephrotoxicity is the main side effect, one which depends on dose and treatment length⁶⁻⁷ (Table I). The introduction of this immunosuppressive agent improved survival of patients transplanted using cadaver kidneys. Other drugs are becoming increasingly more used, such as monoclonal (daclizumabe, basiliximabe) and polyclonal (anti-thymocyte globulin) anti-T cell antibodies which induce immunological tolerance. Small molecules such as tacrolimus, mycophenolate mofetil and rapamycin have also been used. Like ciclosporin, tacrolimus is also a calcineurine inhibitor, being nephrotoxicity its main side effect⁶⁻⁷ (Table I). Mycophenolate mofetil has a cytostatic effect on B and T lymphocytes, acting as a powerful inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor. This latter is a vital enzyme for *de novo* purine synthesis. This drug's tox-

Quadro I – Principais imunossupressores e seus efeitos laterais

Imunossupressor	Efeitos laterais
Azatioprina	mielodepressão, náuseas, diarreia, hepatotoxicidade
Ciclosporina	nefrotoxicidade, hiperplasia gengival, mielodepressão, hipertensão arterial, vômitos, diarreia, artralgias
Tacrolimus	nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, convulsões, tremores, neuropatia, hipertensão arterial, diabetes <i>mellitus</i> , alterações hidroeletrolíticas
Micofenolato mofetil	febre, dor abdominal, diarreia, mielodepressão, hipertensão arterial
Rapamicina	hipertensão arterial, neuropatia periférica, fotossensibilidade, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, hipercolesterolemia, edema agudo do pulmão, doença pulmonar intersticial, trombocitopenia

Table I – Main immunosuppressive agents and their side effects

Immunosuppressive agent	Side effects
Azathioprine	myelosuppression, nausea, diarrhoea, hepatotoxicity
Ciclosporin	nephrotoxicity, gingival hyperplasia, myelosuppression, arterial hypertension, vomiting, diarrhoea, arthralgias
Tacrolimus	nephrotoxicity, hepatotoxicity, convulsions, tremors, neuropathy, arterial hypertension, diabetes <i>mellitus</i> , hydro-electrolyte abnormalities
Mycophenolate mofetil	fever, abdominal pain, diarrhoea, myelosuppression, arterial hypertension
Rapamycin	arterial hypertension, peripheral neuropathy, photosensitivity, nausea, vomiting, diarrhoea, constipation, hypercholesterolaemia, acute lung oedema, interstitial pulmonary disease, thrombocytopenia

tem um efeito citostático sobre os linfócitos B e T, actuando como um potente inibidor da desidrogenase da inosina monofosfato, enzima crítica para a síntese “de novo” de purinas. A toxicidade deste fármaco manifesta-se por efeitos gastrintestinais (diarreia) e hematológicos (anemia, leucopenia), entre outros⁶ – Quadro I. Recentemente, surgiram casos descritos na literatura de leucoencefalopatia multifocal progressiva, alguns fatais, em doentes tratados com este fármaco e que apresentavam factores de risco para essa entidade, como o uso de terapêutica imunossupressora e compromisso da função imunitária⁸. A rapamicina, também conhecida por sirolimus, pertence ao grupo de antibióticos macrólidos e é produzida através da fermentação do *Streptomyces hygroscopicus*.

icity is manifested via gastrointestinal (diarrhoea) and haematological (anaemia, leucopaenia) effects, among others⁶ (Table I). There have been recent cases described in the literature of Progressive Multifocal Leucoencephalopathy – some fatal – in patients treated with this drug and with risk factors for this entity, such as the use of immunosuppressive therapy and immune function compromise⁸. Rapamycin, also known as sirolimus, is a macrolide antibiotic produced through fermentation of *Streptomyces hygroscopicus*. This drug interferes in the cellular cycle, impeding the passage of phase G1 to S via two intra-cellular proteins, resulting in the blocking of B and T cell activation by

Este fármaco interfere no ciclo celular, ao impedir a passagem da fase G1 a S, por intermédio de duas proteínas intracelulares, traduzindo-se no bloqueio da activação das células B e T pelas citocinas. Este mecanismo de acção difere dos inibidores da calcineurina, portanto inibidores da produção de citocinas, tornando-o uma opção nos casos em que é necessária a interrupção ou redução da dose de um dos fármacos do grupo anterior^{6,9}. O perfil de toxicidade da rapamicina, presente com concentrações séricas do fármaco superiores a 15 ng/mL, inclui efeitos hematológicos, metabólicos, gastrintestinais, renais e pulmonares⁹ – Quadro I.

Na verdade, apesar de todos os progressos da transplantação nas áreas da imunossupressão e da imunobiologia, a sobrevivência do enxerto renal, que no primeiro ano atinge os 85%-90%, diminui progressivamente. Como consequência, a sobrevida média do enxerto ronda os dez anos².

Um dos riscos da imunossupressão a longo prazo consiste no desenvolvimento de malignidade. Entre as neoplasias com elevada incidência nos transplantados de órgãos sólidos salientam-se: cancro da pele (escamoso, basocelular, melanoma), linfomas Hodgkin e não Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinomas genitourinário, renal, da cavidade oral e hepático¹⁰. Por outro lado, o risco de neoplasias sólidas mais comuns na população geral (pulmão, próstata, cólon,...) só se encontra ligeiramente elevado na população transplantada¹¹. O risco de malignidade é cerca de 2 a 4 vezes superior nos transplantados cardíacos, comparativamente com os transplantados renais. Estima-se um risco cumulativo de malignidade de cerca de 26% aos oito anos, sendo a maioria atribuído a neoplasias cutâneas¹². Acredita-se que a elevação do risco nos transplantados cardíacos

cytokines. This mechanism of action differs from that of calcineurine inhibitors, i.e. cytokine production inhibitors, making it an option in cases in which suspension or reduction of the drugs of the former group is necessary^{6,9}. Rapamycin's toxicity profile, present with drug serum concentrations above 15 ng/mL, has haematological, metabolic, gastrointestinal, renal and pulmonary effects⁹ (Table I).

Despite progression in transplantation in the areas of immunosuppression and immunobiology, survival of renal graft, which reaches 85-90% in the first year, decreases progressively. Mean graft survival is consequently around ten years².

One risk of long-term immunosuppressive therapy is malignancy developing. Skin cancer (squamous cell, basocellular, melanoma), Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma, Kaposi's sarcoma, genito-urinary, renal, oral cavity and liver cancer are cancers with a higher rate of incidence in solid organ transplantation¹⁰. There is only a slightly higher risk of the solid cancers more frequent in the general population (lung, prostate, colon, etc) in the transplanted population, however¹¹. The risk of malignancy is around 2-4 times higher in heart than kidney transplant recipients. The cumulative risk of malignancy is put at around 26% at 8 years, with the majority attributed to skin cancers¹². It is believed that the higher risk in heart transplant recipients is related to the greater degree of immunosuppressive therapy to which these patients are subject¹². Overall, depending on the type of cancer, the latent time until the clinical presentation of malignancy can vary from 3-5 years post-transplant¹³.

está relacionada com o maior grau de imunossupressão a que estes doentes estão sujeitos¹². De uma forma geral, variando de acordo com o tipo de neoplasia, o tempo de latência até à apresentação clínica de malignidade pode variar entre três a cinco anos pós-transplante¹³.

O doente transplantado renal, pela imunossupressão a que está sujeito, também apresenta risco elevado de complicações infecciosas. O risco individual de infecção é determinado pela relação entre as exposições epidemiológicas do doente e o seu estado de imunossupressão. Neste contexto, a profilaxia de infecções em doentes imunodeprimidos assume primordial importância. Com o advento de novas terapêuticas antimicrobianas, a sobrevida destes doentes tem vindo a aumentar. A pielonefrite constitui a principal causa de internamento por infecção nos transplantados renais, seguida da infecção pulmonar, responsável por cerca de 40% dos internamentos¹⁴⁻¹⁶.

Os doentes imunodeprimidos, como os transplantados renais, apresentam um conjunto de complicações iatrogénicas/tóxicas, neoplásicas e infecciosas inerentes à terapêutica imunossupressora, as quais constituem, em muitos casos, um desafio diagnóstico e terapêutico.

O estudo descrito teve por objectivo avaliar o tipo de complicações pulmonares apresentadas por doentes transplantados renais, no que respeita à sua apresentação clínica, investigação diagnóstica, abordagem terapêutica e prognóstico.

Material e métodos

Os autores efectuaram uma análise retrospectiva que incluiu todos os doentes em idade adulta, transplantados renais, admitidos por doença respiratória na Unidade de Transplante Renal (UTR) do Hospital de S. João, durante um período de 12 meses.

Renal transplant recipients are also at a higher risk of infectious complications, as result of the immunosuppression to which they are subject. The individual risk of infection is determined by the relationship between the patient's epidemiological exposure and his/her immunosuppressed state. So it is vital that immunocompromised patients have prophylactic protection against infections. The advent of new antibacterial treatments has increased these patients survival. Pyelonephritis is the main cause of hospital admission for infection in renal transplant recipients, followed by pulmonary infection, the latter the cause of around 40% of admissions¹⁴⁻¹⁶.

Immunocompromised patients, for example renal transplant recipients, present a set of drug-induced/toxic, neoplastic and infectious complications due to immunosuppressive therapy. In many cases these are a diagnostic and therapeutic challenge.

Our study aimed to evaluate the type of pulmonary complications of renal transplant recipients in terms of their clinical presentation, diagnostic work-up, treatment approach and prognosis.

Subjects and methods

We performed a retrospective analysis on all adult age renal transplant recipients admitted to the Renal Transplant Unit (RTU) of Hospital de S. João with respiratory disease over a 12-month period.

We consulted patients' clinical records and selected demographic, clinical, imaging and microbiology data, plus data on immunosuppression schemes and their

Foram consultados os processos clínicos desses doentes e seleccionaram-se dados relativos às características demográficas, clínicas, imagiológicas e microbiológicas, esquemas de imunossupressão e sua duração, tempo de internamento e diagnóstico final. Considerou-se que o tempo de imunossupressão seria similar ao tempo decorrido após o transplante.

Os dados foram analisados no programa informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0.

Resultados

Foram incluídos 36 doentes adultos com uma média de idades de 55,2 ($\pm 13,4$) anos. Desses, 61,1% (n=22) correspondiam a indivíduos do sexo masculino. Trinta e um doentes (86,1%) apresentavam sintomatologia respiratória à admissão hospitalar isoladamente ou, na maioria dos casos, acompanhada de sintomas sistémicos e/ou digestivos. Cinco doentes (13,9%) apresentavam sintomatologia sistémica isolada – Fig. 1. Em 32 doentes, o quadro clínico tinha mais de 24 horas de evolução. Gasometricamente, 47,2% (n=17) apresentava insuficiência respiratória tipo 1. A maioria (91,7%) apresentava alterações radiológicas, destacando-se por ordem decrescente de frequência: opacidade pulmonar (n=16; 44,4%) unilateral ou bilateral; infiltrado pulmonar (n=13; 36,1%) localizado ou difuso; derrame pleural (n=2; 5,6%); abscessos pulmonares (n=1; 2,8%); e vidro despolido (n=1; 2,8%) – Fig. 2. O tempo mediano de terapêutica imunossupressora (e consequentemente de transplante) até à data da doença foi de 23,5 meses. Os esquemas imunossuppressores mais utilizados foram prednisolona e micofenolato mofetil, em associação com ciclosporina (38,9%) ou tacrolimus (22,2%) ou rapamicina (13,9%) – Fig. 3.

duration, length of hospital stay and final diagnosis. We considered time on immunosuppression would be similar to post-transplant time.

We used the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 IT program to analyse the data.

Results

The study population consisted of 36 adult patients, mean age 55.2 (± 13.4) years old, 61.1% (n=22) male. Thirty-one patients (86.1%) had respiratory symptoms on hospital admission and, in the majority of cases, concomitant systemic and/or digestive symptoms. Five (13.9%) presented isolated systemic symptoms (Fig. 1). Thirty two patients had had symptoms for over 24 hours. Blood gas analysis showed 47.2% (n=17) of patients had type 1 respiratory failure. The majority (91.7%) had radiological abnormalities, in this order of frequency: unilateral or bilateral lung opacity (n=16; 44.4%); localised or diffuse lung infiltrate (n=13; 36.1%); pleural effusion (n=2; 5.6%); lung abscesses (n=1; 2.8%) and ground glass pattern (n=1; 2.8%) (Fig. 2). Median time of immunosuppressive therapy (and consequently transplantation) to date of disease was 23.5 months. The most frequently used immunosuppressive schemes were prednisolone and mycophenolate mofetil in association with ciclosporin (38.9%) or tacrolimus (22.2%) or rapamycin (13.9%) (Fig. 3).

The main diagnoses in the patients group studied were infection (n=31; 86.1%) and drug-induced disease (n=5; 13.9%) (Fig. 4). Invasive diagnosis techniques were necessary in 52.8% of patients. There were 15

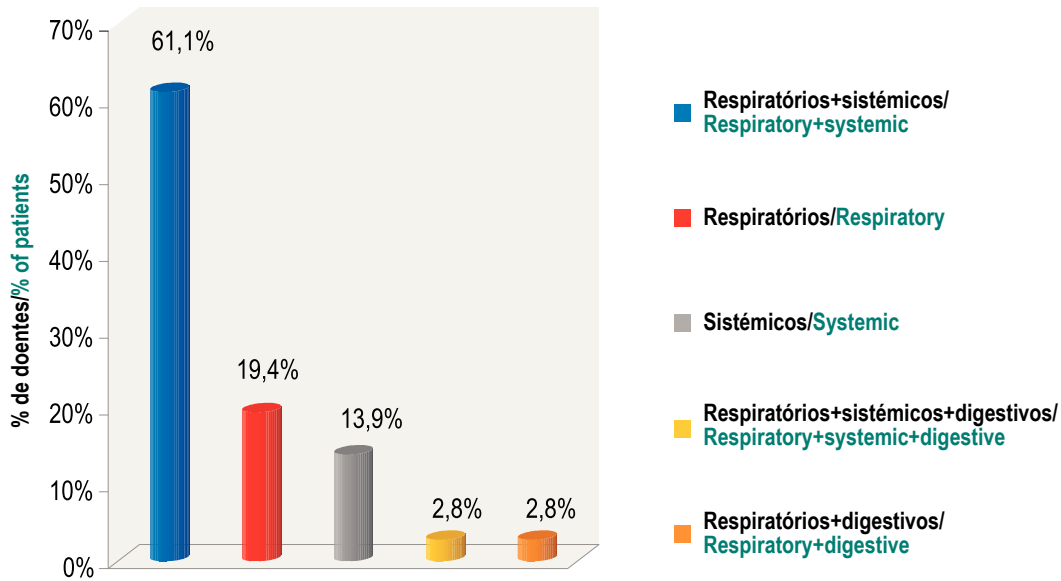


Fig. 1 – Tipo de sintomatologia

Fig. 1 – Type of symptoms

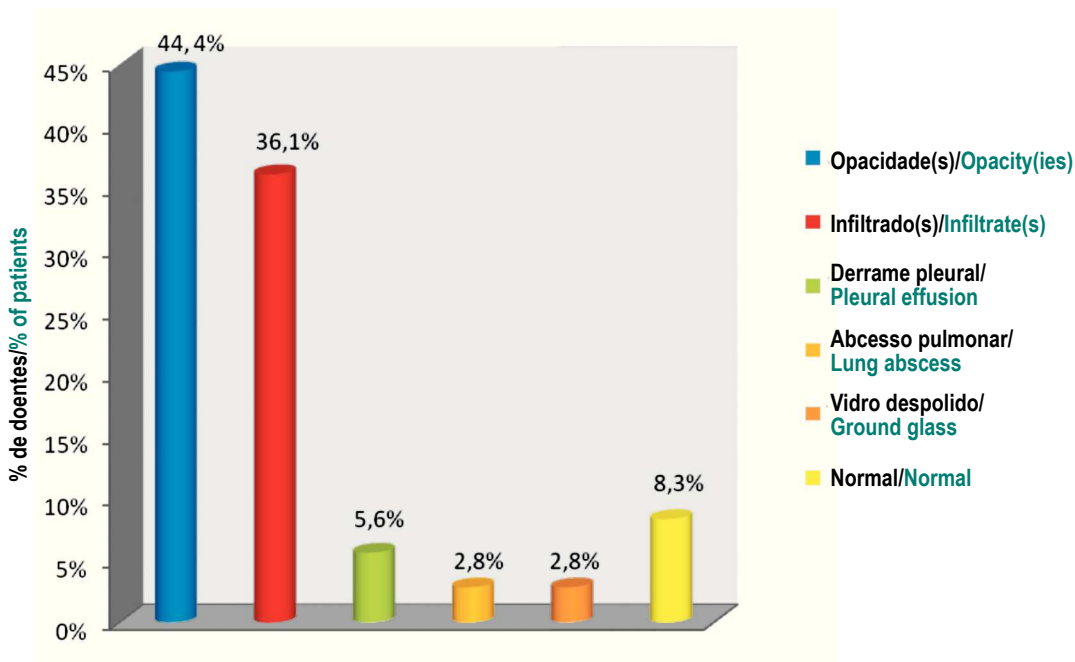


Fig. 2 – Manifestações radiológicas

Fig. 2 – Radiological manifestations

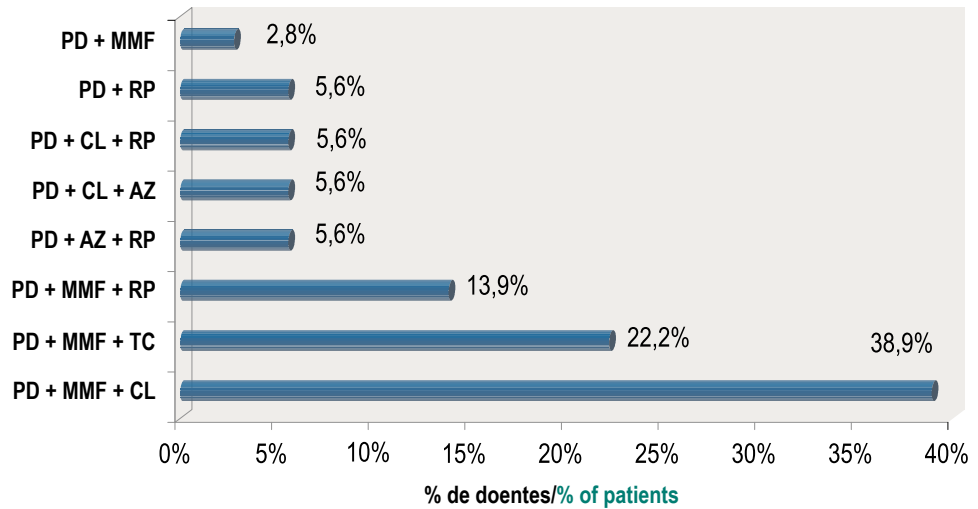


Fig. 3 – Esquemas de imunossupressão (PD: prednisolona; MMF: micofenolato mofetil; CL: ciclosporina; TC: tacrolimus; RP: rapamicina; AZ: azatioprina)

Fig. 3 – Immunosuppression schemes (PD: prednisolone; MMF: mycophenolate mofetil; CL: ciclosporin; TC: tacrolimus; RP: rapamycin; AZ: azathioprine)

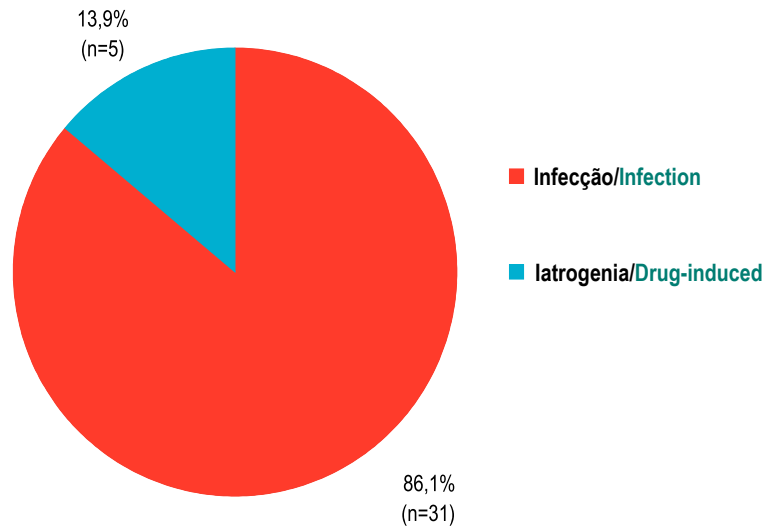


Fig. 4 – Tipo de patologia

Fig. 4 – Type of pathology

No grupo de doentes estudado os principais diagnósticos foram: infecção (n=31; 86,1%) e iatrogenia medicamentosa (n=5; 13,9%) – Fig. 4.

Em 52,8% dos doentes foi necessário recorrer a técnicas de diagnóstico invasivas, destacando-se 15 broncofibroscopias (BFC) (41,7%), conclusivas relativamente ao diagnóstico final em 10 casos (66,7%). Um doente foi submetido à realização de biópsia pulmonar cirúrgica.

A patologia infecciosa englobou: 23 casos (74,2%) de pneumonia (18 adquiridas na comunidade e cinco nosocomiais), duas delas complicadas por empiema e derrame parapneumónico, respectivamente; cinco (16,1%) infecções respiratórias oportunistas (micobacteriose atípica, criptococose, aspergilose, pneumocitose, varicela); duas (6,5%) traqueobronquites; e um caso (3,2%) de abscessos pulmonares – Quadro II. A identificação do agente etiológico só foi possível em sete casos (22,6%), através de diferentes produtos biológicos – Fig. 5. Os agentes isolados foram: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* metilicinosensível (abscessos pulmonares), *Mycobacterium gordonae*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* e *Pneumocystis jiroveci* – Quadro II.

O esquema de antibióticos mais utilizado para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) consistiu na associação ceftriaxona e azitromicina (n=11). Foi necessário proceder à alteração do esquema inicial em dois casos, dado o seu agravamento clínico. A duração média do tratamento desta entidade foi de 11,1 dias, com necessidade de prolongamento na presença de complicações, atingindo num caso o máximo de 23 dias.

A patologia iatrogénica englobou cinco casos de toxicidade pulmonar por rapamicina. Todos os doentes apresentavam concen-

broncofibroscopias (BFC) (41,7%), with ten (66,7%) of these leading to final diagnoses. One patient underwent surgical lung biopsy.

In terms of infectious pathology there were 23 cases (74,2%) of pneumonia (18 community and five hospital-acquired) and two complicated by empyema and parapneumonic effusion, in turn. There were five (16,1%) opportunistic respiratory infections (atypical mycobacteriosis, cryptococcosis, aspergillosis, pneumocystosis, varicella); two (6,5%) cases of tracheobronchitis and one case (3,2%) of lung abscesses (Table II). It was only possible to identify the aetiological agent in seven cases (22,6%) through different biological products (Fig. 5). The agents isolated were *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (lung abscesses), *Mycobacterium gordonae*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* and *Pneumocystis jiroveci* (Table II). The most frequently used antibiotic regimen to treat Community-Acquired Pneumonia (CAP) was ceftriaxone and azithromycin in association (n=11). Two cases needed their initial regimen changing due to clinical worsening. Mean duration of treatment for this entity was 11.1 days, needing prolonging in the event of complications to the extent of 23 days in one case. Drug-induced pathology encompassed five cases of rapamycin-induced lung toxicity. All patients had drug serum concentrations above normal. Bronchoalveolar lavage (BAL) showed lymphocytic alveolitis in four patients with different CD4/CD8 ratios in addition to neutrophilia in three of them (Table III). BAL in another patient showed severe alveolar haemorrhage (Fig. 6), and the diagnostic work-up culminated in a surgical lung

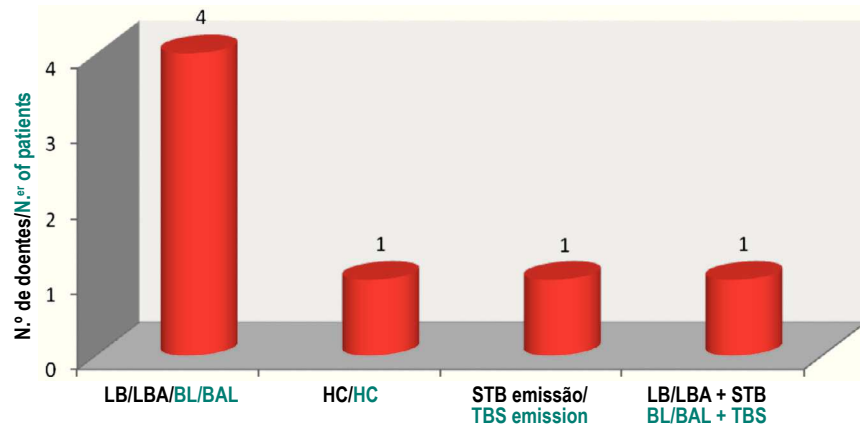


Fig. 5 – Modo de confirmação do agente infeccioso (HC: hemocultura; LB: lavado brônquico; LBA: lavado broncoalveolar; STB: secreções traqueobrônquicas)

Fig. 5 – Confirmation of the infectious agent (HC: haemoculture; BL: bronchial lavage; BAL: bronchoalveolar lavage; TBS: tracheobronchial secretions)

Quadro II – Tipo de infecção, agentes isolados e respectivo modo de confirmação

Tipo de infecção	n	Subtipos de infecção	Agente isolado	Modo de confirmação
Pneumonia	23	Adquirida na comunidade (n=18)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=1)	HC
		Nosocomial (n=5)	<i>Haemophilus influenzae</i> (n=1)	LB/LBA
Infecção oportunista	5	Micobacteriose atípica	<i>Mycobacterium gordonae</i>	STB
		Criptococose	<i>Cryptococcus neoformans</i>	LB/LBA
		Aspergilose	<i>Aspergillus fumigatus</i>	LB/LBA, BPTB
		Pneumocistose	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	LB/LBA
		Varicela	--	--
Traqueobronquite	2	--	--	--
Abcesso pulmonar	1	--	<i>S. aureus</i> metilinosensível	LB/LBA, STB

HC: hemocultura; LB: lavado brônquico; LBA: lavado broncoalveolar; BPTB: biópsia pulmonar transbrônquica; STB: secreções traqueobrônquicas

Table II – Type of infection, agents isolated and respective confirmation

Type of infection	n	Infection subtypes	Agent isolated	Confirmation
Pneumonia	23	Community-acquired (n=18)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=1)	HC
		Nosocomial (n=5)	<i>Haemophilus influenzae</i> (n=1)	BL/BAL
Opportunistic Infection	5	Atypical mycobacteriosis	<i>Mycobacterium gordonae</i>	TBS
		Cryptococcosis	<i>Cryptococcus neoformans</i>	BL/BAL
		Aspergillosis	<i>Aspergillus fumigatus</i>	BL/BAL, TBLB
		Pneumocystosis	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	BL/BAL
		Varicella	--	--
Tracheobronchitis	2	--	--	--
Lung abscess	1	--	methicillin-sensitive <i>S. aureus</i>	BL/BAL, TBS

HC: haemoculture; BL: bronchial lavage; BAL: bronchoalveolar lavage; TBLB: transbronchial lung biopsy; TBS: tracheobronchial secretions

Quadro III – Níveis séricos de rapamicina e características celulares do LBA nos doentes com patologia pulmonar iatrogénica

Doente	1	2	3	4	5a
Rapamicina (ng/mL)	15,1	22,4	22,6	17,8	16,5
Características celulares LBA					
Celularidade (x10 ⁵ /ml)	0,2	0,8	6,8	1,2	0,8
Macrófagos (%)	28,2	70,8	11,6	70,0	84,6
Linfócitos (%)	53,2	27,4	82,5	21,2	8,4
Neutrófilos (%)	17,6	0,2	4,2	6,2	2,0
Eosinófilos (%)	0,6	0	1,6	1	0,4
CD4+ LBA (%)	26,4	57,5	50,8	62,0	
CD8+ LBA (%)	58,0	38,3	43,2	32,9	
CD4/CD8	0,5	1,5	1,8	1,9	

^a doente com hemorragia alveolar

Table III – Serum levels of rapamycin and cellular characteristics of the BAL of patients with iatrogenic pulmonary pathology

Patient	1	2	3	4	5a
Rapamycin (ng/mL)	15.1	22.4	22.6	17.8	16.5
BAL cellular characteristics					
Cell Count (x10 ⁵ /ml)	0.2	0.8	6.8	1.2	0.8
Macrophages (%)	28.2	70.8	11.6	70.0	84.6
Lymphocytes (%)	53.2	27.4	82.5	21.2	8.4
Neutrophils (%)	17.6	0.2	4.2	6.2	2.0
Eosinophils (%)	0.6	0	1.6	1	0.4
CD4+ BAL (%)	26.4	57.5	50.8	62.0	
CD8+ BAL (%)	58.0	38.3	43.2	32.9	
CD4/CD8	0.5	1.5	1.8	1.9	

^a patient with alveolar haemorrhage

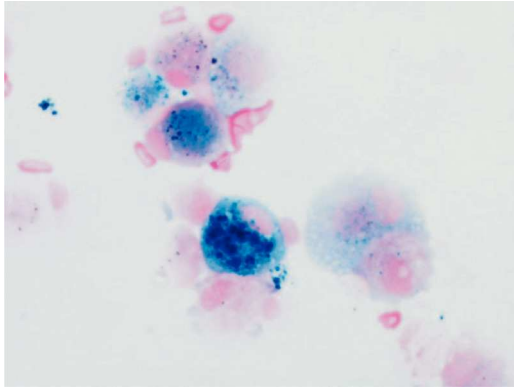


Fig. 6 – LBA de doente com hemorragia alveolar induzida pela rapamicina – presença de hemossiderina na quase totalidade dos macrófagos observados (score Golden-350)

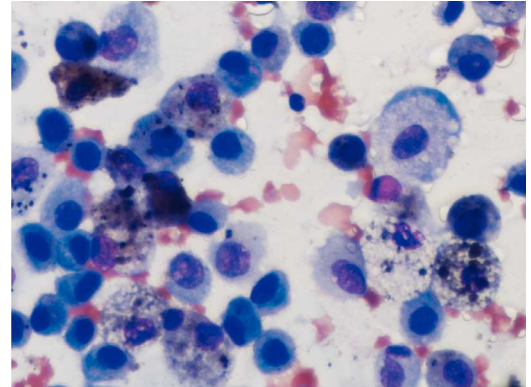


Fig. 6 – BAL of patient with rapamycin-induced alveolar haemorrhage – haemosiderin in almost all macrophages observed (Golden-350 score)

trações séricas do fármaco acima do limite superior do normal. O estudo do lavado broncoalveolar (LBA) revelou alveolite linfocítica em 4 doentes, com diferentes relações CD4/CD8, para além de neutrofilia em 3 deles – Quadro III. No outro doente, o LBA revelou hemorragia alveolar grave – Fig. 6, e a investigação diagnóstica culminou numa biópsia pulmonar cirúrgica. O exame histológico foi compatível com *acute fibrinous and organising pneumonia* (AFOP) – Fig 7. Em nenhum destes casos houve qualquer isolamento de microrganismos patogénicos no LBA. Após a suspensão da rapamicina, todos os doentes apresentaram uma boa evolução clínica e radiológica, com um período médio de internamento de 15 dias.

O tempo médio de internamento global foi de 17,1 ($\pm 18,5$) dias, variando entre 5 e 111 dias. O internamento mais prolongado correspondeu ao do doente com criptococose disseminada (pulmonar e cutânea).

Não foi verificado nenhum óbito em ambos os subgrupos de patologias.

biopsy. Histology exam was compatible with *Acute Fibrinous and Organising Pneumonia* (AFOP) (Fig. 7). No case had isolation of pathogenic microorganisms in BAL. All patients had good clinical and radiological evolution once rapamycin was suspended, with a mean hospital stay of 15 days.

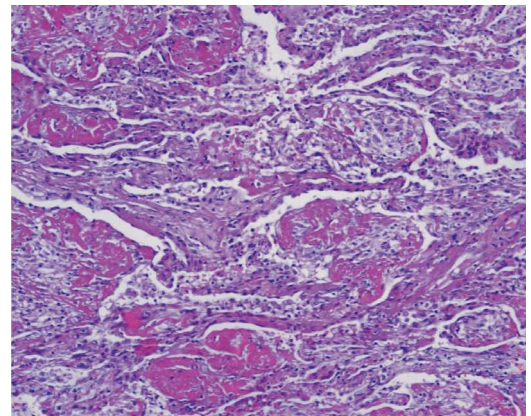


Fig. 7 – Biópsia pulmonar cirúrgica de doente com hemorragia alveolar induzida pela rapamicina – *Acute Fibrinous and Organising Pneumonia* (AFOP)

Fig. 7 – Surgical lung biopsy of a patient with rapamycin-induced alveolar haemorrhage – *acute fibrinous and organising pneumonia* (AFOP)

Discussão

O transplante renal é o transplante de órgãos sólidos mais frequente. Nas últimas duas décadas assistiu-se a um grande desenvolvimento farmacológico na área da imunossupressão, com vista ao aumento da sobrevivência do enxerto. Contudo, à semelhança de outros doentes imunocomprometidos, a patologia pulmonar (infecciosa, tóxica ou neoplásica) nos transplantados renais é frequente, assumindo o seu diagnóstico e o tratamento precoces primordial importância. À semelhança do que está descrito na literatura, a patologia infecciosa constituiu a principal complicação pulmonar no grupo de doentes estudado¹⁴⁻¹⁶. Os doentes imunodeprimidos estão mais susceptíveis a infecções por microrganismos de baixa virulência para o hospedeiro normal, sendo o risco de doença disseminada também superior. A natureza das exposições e o defeito imunológico do hospedeiro influenciam o padrão de infecção pulmonar, classificando-se nas seguintes categorias: adquirida na comunidade; nosocomial; reactivação; e exposição ambiental¹⁴.

O espectro de agentes associado à PAC nos doentes imunodeprimidos é semelhante ao dos imunocompetentes¹⁵. Contudo, estes episódios surgem na sequência de infecções respiratórias víricas e estão associados a maior gravidade e morbilidade. A resistência antimicrobiana, em parte justificada pelo uso crescente de vários antibióticos com finalidade terapêutica ou profiláctica, excede a da população geral, associando-se a uma mortalidade mais elevada¹⁵. Na série apresentada, 86,1% (n=31) dos doentes apresentaram doença infecciosa, sendo a maioria PAC (n=18). O *Streptococcus pneumoniae* isolado em hemocultura foi o agente responsável por um dos casos de PAC, não

Mean overall hospital stay was 17.1 (\pm 18.5) days, ranging from 5-111 days. The longest length of hospital stay was seen in the patient with disseminated cryptococcosis (pulmonary and cutaneous).

There was no death seen in either pathology subgroup.

Discussion

Kidney transplantation is the most frequent solid organ transplantation. The last two decades have seen great advances in immunosuppressive therapy, aiming to increase graft survival. In renal transplantation patients, as in other immunocompromised patients, lung pathology (infectious, toxic or neoplastic) is frequent, with its early diagnosis and treatment of prime importance.

Just as described in the literature, infectious pathology was the main lung complication in the patients group we studied¹⁴⁻¹⁶. Immunocompromised patients are more susceptible to microorganism infection of low virulence to a normal host, with the risk of disseminated disease also higher. The nature of exposure and immunological defect of the host impact on the pattern of lung infection, which is classified as the following categories: community-acquired, hospital-acquired, reactivation and environmental exposure¹⁴.

The spectrum of agents associated with CAP in immunocompromised patients is similar to that in immunocompetent patients¹⁵. However, these episodes occur as part of viral respiratory infections and are associated with greater severity and morbidity. These patients have a greater resistance to antibiotics than the population

sendo possível a identificação do agente etiológico nos restantes. Na maioria das situações, a selecção do esquema antibiótico seguiu as normas preconizadas para o tratamento da PAC em indivíduos imunocompetentes, observando-se uma resposta favorável, à excepção de dois casos, em que foi necessário proceder à alteração do esquema inicial, dado o seu agravamento clínico (um deles complicado por derrame pleural). O tempo médio de internamento por PAC no grupo de doentes estudado foi semelhante ao descrito em indivíduos imunocompetentes, sendo mais prolongado na presença de complicações¹⁷.

A pneumonia nosocomial ou adquirida no hospital (PAH) constitui uma causa importante de morbilidade e mortalidade. Consiste no segundo tipo mais comum de infecção nosocomial e a primeira causa de morte por infecção adquirida em meio hospitalar¹⁸. A realização de LBA ou escovado brônquico protegido em combinação com culturas quantitativas e detecção de microrganismos intracelulares são as melhores técnicas de diagnóstico que permitem distinguir entre colonização e infecção do tracto respiratório inferior^{16,18}, sendo o aspirado traqueal uma boa alternativa, nomeadamente nos casos de pneumonia associada ao ventilador¹⁸. Segundo estudos epidemiológicos, os agentes mais frequentemente envolvidos na PAH são: *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*¹⁸⁻¹⁹. Dentro das bactérias multirresistentes destacam-se: *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, entre outras¹⁸⁻¹⁹. Os doentes com início tardio da PAH (≥ 5 dias após a admissão), uso recente de antibiotera-

at large, in part explained by the growing use of different antibiotics as treatment or prophylaxis, and this is associated to higher mortality rates¹⁵. In the series presented, 86.1% (n=31) of patients had infectious disease, mainly CAP (n=18). *Streptococcus pneumoniae* isolated in blood culture was the agent responsible for one of the CAP cases and it was not possible to identify the aetiological agent in the remaining cases. In the majority of situations the choice of antibiotic regimen followed recognised norms for CAP treatment in immunocompetent individuals, meeting a positive response with the exception of two cases in which the initial regimen needed changing in the face of clinical worsening (one case complicated by a pleural effusion). Mean time of hospital stay for CAP in the patients group under study was similar to that described for immunocompetent individuals in the literature, with complications prolonging stay¹⁷.

Nosocomial or hospital-acquired, pneumonia (HAP) is an important cause of morbidity and mortality. It is the second most frequent type of nosocomial infection and the leading cause of death caused by hospital-acquired infection¹⁸. BAL or protected bronchial brushing in combination with culture counts and detection of intracellular microorganisms are the best diagnostic techniques which allow colonisation to be distinguished from lower respiratory tract infection^{16,18}. Tracheal aspirate is a good alternative, particularly in cases of ventilator-associated pneumonia¹⁸. Epidemiology studies place the agents most frequently involved in HAP as *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococ-*

pia e com necessidade de ventilação mecânica têm risco acrescido de infecção por estes agentes¹⁸⁻¹⁹. Na série apresentada destacaram-se cinco casos de pneumonias nosocomiais ou PAH. Um deles referia-se a um doente transplantado há cerca de 6 meses internado com disfunção do aloenxerto por rejeição aguda humoral, cujo internamento se complicou com um quadro de choque séptico com necessidade de ventilação mecânica e suporte de amins. Esse doente foi submetido a BFC, com posterior isolamento de *Haemophilus influenzae* no lavado brônquico (LB) e LBA. Nos restantes casos não foi possível a identificação do agente etiológico.

Os transplantados renais, sendo doentes imunodeprimidos, estão sujeitos à reactivação de infecções latentes por micobactérias, fungos, vírus e parasitas.

A tuberculose (TB) é uma patologia infecciosa relativamente frequente nos doentes submetidos a transplante de órgãos sólidos, apresentando uma incidência de 0,35% a 15%²⁰. Nos transplantados renais, o risco de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é 100 vezes maior do que o da população geral²¹⁻²². Neste grupo de doentes, a apresentação clínica da TB é muitas vezes atípica e o envolvimento extrapulmonar e a forma miliar ocorrem mais frequentemente do que na população geral²¹⁻²². Na série apresentada não foi identificado nenhum caso de TB.

Por outro lado, a infecção por micobactérias atípicas ou não tuberculosas (MNT) é rara nos transplantados renais (< 1%), apesar da sua elevada morbidade, sendo mais comum em doentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)²³⁻²⁵. Surge muitas vezes com quadros clínicos atípicos e insidiosos, sendo mais frequente o atingimento da pele e tecidos moles, embo-

cus pneumoniae and *Staphylococcus aureus*¹⁸⁻¹⁹. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia* are among the multi-resistant bacteria¹⁸⁻¹⁹. Patients with late-onset HAP (≥ 5 days following admission), recent antibiotherapy and the need for mechanical ventilation are at higher risk of infection by these agents¹⁸⁻¹⁹. There were five cases of nosocomial pneumonia or HAP in the series presented. One was a patient transplanted around 6 months previously, admitted to hospital with allograft dysfunction caused by acute humoral rejection, whose hospital stay was complicated by septic shock needing mechanical ventilation and vasopressor support. The patient underwent BFC, with posterior isolation of *Haemophilus influenzae* in bronchial lavage (BL) and BAL. It was not possible to identify the aetiological agent in the remaining cases.

Kidney transplant recipients are immunocompromised individuals and as such subject to reactivation of latent mycobacterial, fungal, viral and parasitic infections.

Tuberculosis (TB) is a relatively frequent infectious pathology in patients underwent solid organ transplantation, with an incidence ranging from 0.35%-15%²⁰. The risk of infection from *Mycobacterium tuberculosis* is 100 times higher in kidney transplant recipients than the general population²¹⁻²². The clinical presentation of TB in this patients group is very often atypical with extra-pulmonary involvement and the miliar type occurring more frequently than in the population at large²¹⁻²². No TB case was identified in the series presented.

ra estejam também descritas as infecções pulmonar, genitourinária e gastrintestinal²³. O diagnóstico é cultural e o isolamento da espécie num fluido normalmente estéril significa, geralmente, doença^{23,25}. Na série apresentada, foi confirmado, por cultura de secreções traqueobrônquicas, um caso de micobacteriose atípica por *Mycobacterium gordonae* numa doente VIH negativa. O *Mycobacterium gordonae* é uma MNT de crescimento lento e habitualmente não patogénica^{23,25}. Contudo, tem sido reconhecido ocasionalmente como agente causal de infecção, sobretudo em situações clínicas predisponentes ou de imunossupressão já estabelecida (transplante, diálise peritoneal, neoplasia), bem como em crianças²³. No caso descrito, dado o contexto de imunossupressão e a positividade das baciloscopias, foi iniciado tratamento, a princípio dirigido ao *Mycobacterium tuberculosis* e posteriormente ajustado após confirmação do agente atípico em causa por exame cultural de secreções traqueobrônquicas.

As infecções fúngicas, sobretudo por *Aspergillus*, constituem complicações graves nos doentes imunodeprimidos devido ao seu elevado risco de disseminação. A aspergilose consiste na causa mais frequente de infecção fúngica sistémica nos transplantados renais, com uma incidência de 0,4 a 2,4% e com uma mortalidade elevada, variando entre 56 a 100%²⁶. O risco de aspergilose pulmonar invasiva aproxima-se de 50%, na presença de colonização dos tractos respiratórios superior e inferior e manutenção do tratamento imunossupressor¹⁶. O curso clínico desta infecção é determinado pelo aparecimento de broncopneumonia necrotizante com invasão vascular e conseqüente enfarte tecidual, hemorragia e metastização. Até prova em contrário,

Infection by atypical or nontuberculosis mycobacteria (NTM) is rare in kidney transplant recipients (<1%), despite the latter's high morbidity rate. It is more frequently found in Human Immunodeficiency Virus (HIV) patients²³⁻²⁵. It is very often seen with atypical and insidious clinical pictures, and while skin and soft tissue involvement is more usual, pulmonary, genito-urinary and gastrointestinal infections²³ are also described. Diagnosis is made through culture, and isolation of the species in normally sterile fluid usually means disease^{23,25}. A case of atypical mycobacteriosis by *Mycobacterium gordonae* was confirmed by tracheobronchial secretions culture in an HIV negative patient in the series presented. While *Mycobacterium gordonae* is a slow growth NTM which is non-pathogenic as a rule^{23,25}, it has occasionally been recognised as a causal agent of infection, particularly in predisposing clinical situations or when immunosuppression is already established (transplantation, peritoneal dialysis, neoplasm), as well as in children²³. Given the situation of immunosuppression and positive bacilloscopy in the case described, treatment was started, initially aimed at *Mycobacterium tuberculosis*, and afterwards adjusted following confirmation of the atypical agent in question by tracheobronchial secretions culture exam.

Fungal infections, particularly by *Aspergillus*, are serious complications in immunocompromised patients due to the high risk of dissemination. Aspergillosis is the leading cause of systemic fungal infection in renal transplant recipients, with an incidence of 0.4-2.4% and a high mortality, ranging from 56-100%²⁶. There is a roughly 50% risk of invasive pulmonary aspergillosis

o tratamento específico para aspergilose invasiva está preconizado perante a presença de espécies de *Aspergillus* nas secreções traqueobrônquicas ou LBA^{16,26}. Na presente série foi documentado um caso de aspergilose invasiva com atingimento pulmonar e ocular. O atingimento pulmonar foi confirmado por cultura de LB e LBA e biópsia pulmonar transbrônquica, que revelou “esporos, hifas e fungos com características compatíveis com *Aspergillus*”. O doente foi submetido a terapêutica com voriconazol, com melhoria clínica, analítica e radiológica.

O *Cryptococcus neoformans* foi responsável por outro caso de infecção fúngica oportunista, também de carácter disseminado, com atingimento pulmonar e cutâneo. Mais uma vez, a confirmação etiológica foi possível pelo exame citológico do LB e LBA que revelou “estruturas fúngicas ramificadas sugestivas de criptococos”, para além de um título sérico elevado de antígeno do *Cryptococcus neoformans* (1/8192) e resultado de biópsia cutânea. O doente fez tratamento com anfotericina B (15 dias), seguido de terapêutica de manutenção com fluconazol, até completar 12 meses de terapêutica anti-fúngica. Os doentes com atingimento extra-pulmonar concomitante têm maior probabilidade de apresentar positividade para o antígeno do criptococos, com títulos séricos mais elevados, tal como se verificou no caso descrito²⁷.

O risco de infecção por *Pneumocystis jiroveci* é superior nos primeiros seis meses pós-transplante e durante os períodos de maior imunossupressão. Clusters de infecções têm sido documentados em doentes VIH positivos, transplantados renais e com neoplasias hematológicas. Nos doentes transplantados, a pneumocistose consiste numa infecção

when there is colonisation of the upper and lower respiratory tracts and continued immunosuppressive treatment¹⁶. The clinical course of this infection is determined by the appearance of necrotising bronchopneumonia with vascular invasion and consequent tissue infarction, haemorrhage and metastatisation. Until proved otherwise, the specific treatment for invasive aspergillosis is recommended when there is *Aspergillus* species in tracheobronchial secretions or BAL^{16,26}. One case of invasive aspergillosis with pulmonary and ocular involvement was documented in our series. Pulmonary involvement was confirmed by BL and BAL culture and transbronchial lung biopsy, which revealed “spores, hyphae and fungi with *Aspergillus*-compatible characteristics”. The patient was prescribed voriconazole treatment and experienced clinical, analytical and radiological improvement.

Cryptococcus neoformans was the cause of other case of opportunistic fungal infection, also disseminated, with lung and skin involvement. Once again, BL and BAL cytology exam made aetiological confirmation possible, revealing “branched fungal structures suggesting cryptococcus”, plus high serum count of *Cryptococcus neoformans* antigen (1/8192) and skin biopsy result. The patient was prescribed amphotericin B treatment (15 days), followed by maintenance treatment with fluconazole, until 12 months of anti-fungal treatment had been carried out. Patients with concomitant extra-pulmonary involvement are more likely to be positive for the cryptococcal antigen with higher serum counts, as seen in the case described²⁷.

The risk of *Pneumocystis jiroveci* infection is higher in the first six months posttransplant

aguda ou subaguda, caracterizada por hipoxemia grave, dispneia e tosse, com achados físicos e imagiológicos por vezes frustrantes¹⁶. Neste contexto, a sua profilaxia impõe-se, excepto na presença de contraindicações, de modo a evitar a reactivação de uma infecção latente. No grupo de doentes estudado, destaca-se um caso de pneumocistose numa doente transplantada há cerca de 69 meses e imunodeprimida com a associação prednisolona, micofenolato mofetil e tacrolimus, este último desde há 12 meses em substituição da ciclosporina. A doente foi medicada com cotrimoxazol e o tacrolimus foi suspenso. A confirmação da infecção por *Pneumocystis jiroveci* foi feita por exame citológico do LB e LBA.

Relativamente às infecções víricas nos transplantados, o *Cytomegalovirus* (CMV) consiste no agente patogénico mais comum. A incidência de infecção pulmonar por CMV depende do tipo de enxerto e regime de imunossupressão, atingindo cerca de 50% nos transplantados pulmonares¹⁶. Até 70% dos doentes transplantados renais com seropositividade para CMV apresentam reactivação do vírus no pós-transplante, contudo só 20% apresentam doença por CMV¹⁶. Do quadro clínico de infecção pulmonar por CMV fazem parte achados como hipoxemia, infiltrados difusos e detecção do CMV no LBA. Na série apresentada não foi identificado nenhum caso de doença por CMV, o que pode estar directamente relacionado com o tamanho reduzido da amostra.

Os doentes imunodeprimidos também apresentam risco acrescido de infecção por vírus respiratórios adquiridos na comunidade (*Influenza*, adenovírus, vírus sincicial respiratório) e de maior gravidade, porém com

and during periods of greater immunosuppression. Clusters of infections have been documented in HIV positive patients, kidney transplant recipients and those with haematological neoplasms. Pneumocystosis in transplanted patients consists of an acute or subacute infection, characterised by severe hypoxaemia, dyspnoea and cough, with physical and imagiological findings sometimes scarce¹⁶. Here prophylaxis is needed, unless contra-indicated, to avoid reactivating a latent infection. In the patients group under study, there was a case of pneumocystosis in a patient transplanted around 69 months previously whose immunosuppressive therapy was an association of prednisolone, mycophenolate mofetil and tacrolimus, the latter replacing ciclosporin for the last 12 months. The patient was prescribed co-trimoxazole and tacrolimus was suspended. Confirmation of *Pneumocystis jiroveci* infection was by BL and BAL cytology exam.

Cytomegalovirus (CMV) is the most frequent pathogenic agent in viral infections in transplant recipients. The incidence of CMV pulmonary infection depends on the type of graft and immunosuppressive regimen, affecting around 50% of lung transplant recipients¹⁶. Up to 70% of kidney transplant recipients seropositive for CMV present posttransplant virus reactivation, while only 20% present CMV disease¹⁶. The clinical picture of CMV lung infection includes findings such as hypoxaemia, diffuse infiltrates and detection of CMV in BAL. No case of CMV disease was detected in the series presented, which could be directly related to the small size of the sample.

Immunocompromised patients also present a high risk of community-acquired respira-

variabilidade sazonal semelhante à da população geral¹⁴.

Os doentes imunodeprimidos com doença cutânea por vírus *Herpes simplex* (VHS) e *Varicella zoster* (VVZ) apresentam um risco de disseminação da doença para outros órgãos de cerca de 10%. O envolvimento pulmonar primário pela varicela ocorre na primeira semana da doença, com uma taxa de mortalidade de 18%²⁸. Cerca de 10 a 25% dos doentes são sintomáticos²⁸. Radiologicamente, manifesta-se pela presença de infiltrados intersticiais ou nodulares (16%)²⁸. O atingimento pulmonar por VHS e VVZ em doentes imunodeprimidos constitui uma emergência médica. Na série apresentada destaca-se um caso de varicela com atingimento pulmonar. O doente apresentava-se sintomático com febre, lombalgias e exantema maculopapular com dois dias de evolução. A imagiologia pulmonar revelava uma acentuação difusa da trama broncovascular. O doente fez tratamento com aciclovir, inicialmente por via endovenosa (8 dias) e, posteriormente, por via oral, com boa resposta clínica e radiológica.

Aproximadamente 90% dos casos de abscesso pulmonar são causados por bactérias anaeróbias, contudo outros agentes, nomeadamente aeróbios, podem estar envolvidos, como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* tipo b, espécies de *Legionella* e *Nocardia* e, raramente, de estreptococos²⁹. A maioria dos abscessos pulmonares constituem infecções polimicrobianas, estritamente anaeróbias ou mistas, e só cerca de 10% são causados unicamente por agentes aeróbios²⁹⁻³⁰. Os abscessos pulmonares podem ser caracterizados em agudos e crónicos, consoante a duração dos sintomas. Contrariamente à

tory virus infection (*Influenza*, adenovirus, respiratory syncytial virus), and of greater severity, although with similar seasonal variation than that seen in the general population¹⁴.

Immunocompromised patients with *Herpes simplex* virus (HSV) skin disease and *Varicella Zoster* (VZV) are at an approximately 10% risk of the disease spreading to other organs. Primary lung involvement by varicella occurs in the first week of disease, with an 18% mortality rate²⁸. Around 10-25% of patients are symptomatic²⁸. The disease manifests radiologically in the form of interstitial or nodular infiltrates (16%)²⁸. HSV and VZV pulmonary involvement in immunocompromised patients is a medical emergency. In the series presented there was a case of varicella with pulmonary involvement. The patient's symptoms included fever, lumbar pain and maculopapular exanthema with two days' evolution. Lung imaging showed diffuse accentuation of the bronchovascular markings. The patient was prescribed acyclovir, initially intravenously (8 days) and after orally with good clinical and radiological response.

While approximately 90% of lung abscesses are caused by anaerobic bacteria, other agents, namely aerobic, such as *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* type b, *Legionella* and *Nocardia* species and rarely streptococcus could be involved²⁹. The majority of lung abscesses are polymicrobial infections, purely anaerobic or mixed, with only 10% caused solely by aerobic agents²⁹⁻³⁰. Lung abscesses are characterised as acute or chronic, depending on length of symptoms. Aerobic agents are more frequently involved in acute infection, unlike chronic disease²⁹.

doença crónica, os agentes aeróbios estão mais frequentemente envolvidos na infecção aguda²⁹. Esta é geralmente detectada numa fase de pneumonite, com posterior desenvolvimento de cavitação à medida que a necrose do parênquima pulmonar progride até estabelecer comunicação com o brônquio, com consequente formação de nível hidroaéreo, sendo a imagiologia fundamental para o diagnóstico desta entidade. A duração do tratamento é controversa. Bartlett defende uma estratégia conservadora que preconiza manter a antibioterapia até resolução total da imagem ou até a lesão residual permanecer estável e pequena³⁰. Neste contexto, muitos doentes requerem 6 a 8 semanas de tratamento, constituindo, actualmente, a estratégia adoptada na maioria das situações clínicas. Na série apresentada destaca-se um caso de abscessos pulmonares por *Staphylococcus aureus* metiliclinossensível (SAMS). A doente tinha um internamento prévio por PAC à esquerda devido a SAMS, cuja confirmação etiológica só fora possível através do exame microbiológico do produto obtido por biópsia aspirativa transtorácica guiada por tomografia computadorizada de um nódulo pulmonar. O exame histológico foi compatível com AFOP. A doente completou 14 dias de antibioterapia com vancomicina e piperacilina-tazobactam, com franca melhoria clínica e analítica. Cerca de duas semanas depois desenvolveu um quadro clínico constitucional e respiratório, apresentando na telerradiografia do tórax duas imagens cavitadas com nível hidroaéreo no campo pulmonar esquerdo, compatíveis com abscessos pulmonares – Fig. 8. A identificação do agente etiológico foi possível por exame microbiológico de secreções traqueobrônquicas, LB e LBA. A doente foi medicada com

This is generally detected at a pneumonitis stage, with posterior development of cavitation as pulmonary parenchyma necrosis progresses until it establishes communication with the bronchi, with consequent air-fluid level formation. Imagiology is necessary to diagnosis this entity. There is no consensus as to length of treatment. Bartlett is in favour of a conservative strategy which maintains antibiotic treatment until imagiology shows total resolution or the residual lesion is stable and small³⁰. Many patients require 6-8 weeks of treatment in these cases; the treatment strategy currently used in the majority of clinical situations. In the series presented there was a case of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) lung abscesses. The patient had been admitted to hospital once before with left CAP (MSSA), whose aetiological confirmation was only possible using microbiology exam of the product obtained by computed tomography-guided transthoracic needle aspiration biopsy of a lung nodule. The histology exam was compatible with AFOP. The patient underwent 14 days of antibiotherapy with vancomycin and piperacillin-tazobactam, with good clinical and analytic improvement. Around two weeks later the patient developed a constitutional and respiratory clinical picture, presenting two cavitation images with air-fluid level in the left pulmonary field on the chest telerradiography compatible with pulmonary abscesses (Fig. 8). Identification of the aetiological agent was possible through microbiological exam of traqueobronchial secretions, BL and BAL. The patient was prescribed flucloxacillin and clindamycin, with favourable clinical and radiological evolution, the latter more evident after the 4th week of treatment.

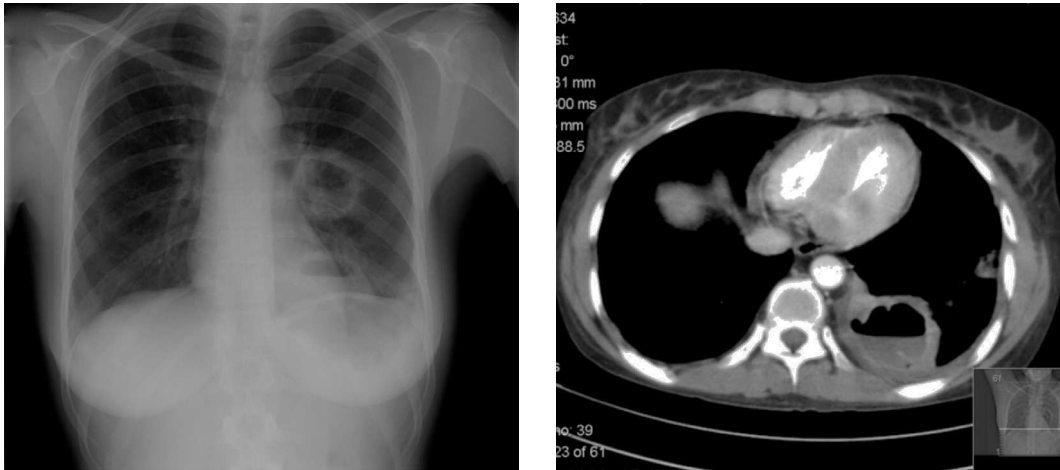


Fig. 8 – Abscessos pulmonares por SAMS a nível do hemitórax esquerdo (telerradiografia do tórax e tomografia computadorizada)

Fig. 8 – MSSA-induced lung abscesses at the level of the left hemithorax (chest telerradiography and computerised tomography)

flucloxacilina e clindamicina, com evolução clínica e radiológica favoráveis, esta última mais evidente a partir da 4.^a semana de tratamento.

Os cinco casos de patologia pulmonar iatrogénica, ou induzida por fármacos, tiveram como agente responsável a rapamicina. Actualmente encontram-se descritos cerca de 80 casos de toxicidade pulmonar induzida pela rapamicina em doentes submetidos a transplante de órgãos sólidos³¹. Na maioria dos casos, os doentes apresentam sintomas respiratórios e sistémicos associados a imagens radiológicas de infiltrados pulmonares, mimetizando um quadro de infecção respiratória num doente imunocomprometido. O LBA é frequentemente utilizado quando o quadro clínico não responde à terapêutica prescrita, nomeadamente à antibioterapia, não só para a tentativa de isolamento de microrganismos, como na pesquisa de outra etiologia diferencial, nomeadamente inflamatória/imunológica ou neoplásica^{9,31}. O estudo celular nos casos descritos de toxicidade pul-

Rapamycin was the agent responsible for the five cases of iatrogenic, or drug-induced, pulmonary pathology. Around 80 cases of rapamycin-induced pulmonary toxicity have been described in solid organ transplant recipients³¹. In the majority of cases, patients present respiratory and systemic symptoms, associated to radiologic images of pulmonary infiltrates, mimicking respiratory infection in the immunocompromised patient. BAL is frequently used when the clinical picture does not respond to the treatment prescribed, namely antibiotherapy, not only in an attempt to isolate microorganisms but also to investigate other differential aetiologies, namely inflammatory/immunological or neoplastic^{9,31}. Cellular studies in pulmonary toxicity secondary to rapamycin usually present lymphocytosis, which is sometimes intense and usually with a predominance of CD4⁺³²⁻³³. BAL can also reveal signs of alveolar haemorrhage, such as haemosiderin in the macrophages, which

monar secundária à rapamicina apresenta geralmente linfocitose, que por vezes é intensa e habitualmente de predomínio CD4⁺³²⁻³³. O LBA também pode revelar sinais de hemorragia alveolar, como a presença de hemossiderina nos macrófagos, a qual constitui uma forma mais rara de toxicidade pela rapamicina³⁴. Caracteristicamente, estas alterações regridem com a suspensão do fármaco, habitualmente num período de três meses⁹. Nos cinco casos estudados, a ausência de isolamento de qualquer microorganismo e a observação de linfocitose no LBA (em quatro deles) sugeriram a presença de um quadro de pneumonite. O facto de se observarem diferenças na contagem celular total, contagem celular diferencial com diferentes graus de linfocitose e presença de neutrofilia em alguns casos, como também na relação CD4/CD8, poderá ter como causa a presença de diferentes quadros fisiopatológicos associados⁹. Neste contexto, alguns autores defendem a confirmação anatomopatológica do diagnóstico de pneumonite^{9,31}. Contudo, a apresentação clínica, o resultado do LBA e a evolução clínica e radiológica favoráveis após a suspensão do fármaco questionam a necessidade de uma abordagem diagnóstica mais invasiva. No entanto, pela sua raridade, foi decidido efectuar uma biópsia pulmonar cirúrgica no doente que apresentava hemorragia alveolar. Esta foi compatível com AFOP, entidade anatomopatológica associada a patologia pulmonar de início agudo ou subagudo, podendo surgir de forma idiopática, associada a infecção ou após exposição a fármacos (como a rapamicina)^{9,35}.

Na série apresentada não se verificou nenhum caso de patologia pulmonar maligna, justificado em parte pelo tamanho reduzido da amostra e também pelo risco modesto, neste tipo de doentes, de neoplasia sólida do

is an unusual form of rapamycin toxicity³⁴. These abnormalities characteristically regress with the suspension of the drug, usually in a three-month period⁹. In the five cases studied, the lack of isolation of any microorganism and the observation of lymphocytosis in the BAL (in four) was indicative of pneumonitis. Differences in the total cell count, differential cell count with different degrees of lymphocytosis and neutrophilia in some cases, as well as in the CD4/CD8 ratio could have been caused by the presence of different associated physiopathological pictures⁹. Here some authors defend the anatomic-pathological confirmation of pneumonitis diagnosis^{9,31}. Clinical presentation, BAL result and favourable clinical and radiological evolution following drug suspension question the need for a more invasive diagnostic approach. The rare occurrence led, however, to performing a surgical lung biopsy in the patient with alveolar haemorrhage. This was compatible with AFOP, an anatomic-pathological entity associated to acute or subacute onset pulmonary pathology which can occur in an idiopathic form, associated to infection or following exposure to drugs such as rapamycin^{9,35}.

There was no case of malignant pulmonary pathology seen in the series presented, partly explained by the small sample size and also by the low risk in this type of patient of solid lung cancer compared with other types of cancers¹⁰⁻¹¹.

In terms of the cases of infections it was not possible to correlate the type of pulmonary abnormality with the immunosuppression scheme, a situation which was not confirmed with the toxicity associated to rapamycin.

pulmão, comparativamente com outro tipo de neoplasias¹⁰⁻¹¹.

No que respeita aos casos de infecção, não foi possível correlacionar o tipo de alterações pulmonares com o esquema de imunossupressão, situação que não se confirmou com a toxicidade associada à rapamicina.

É de referir, ainda, a impossibilidade de correlacionar o grau e o tempo de imunossupressão com o tipo de manifestações pulmonares e respectiva gravidade (como por exemplo no caso descrito de pneumocistose que ocorreu numa fase tardia pós-transplante), uma vez que na população estudada os casos mais graves não se associaram ao período de pós-transplante imediato, momento em que o grau de imunossupressão é maior.

Conclusão

À semelhança dos dados da literatura, a infecção constituiu a principal complicação pulmonar no grupo de doentes estudado, sendo os agentes bacterianos e oportunistas os mais frequentes.

A toxicidade pulmonar induzida pela rapamicina tem sido descrita de forma crescente, destacando-se a importância de monitorizar rigorosamente os níveis séricos deste fármaco ou de outro potencialmente tóxico.

De salientar a necessidade de uma abordagem diagnóstica invasiva em alguns casos, a qual foi determinante para a instituição precoce de uma terapêutica específica.

Apesar do tamanho reduzido da amostra, a inexistência de óbitos está de acordo com o gradual decréscimo da mortalidade por infecção em doentes imunodeprimidos, dados os avanços no âmbito do diagnóstico, terapêutica, prevenção e imunossupressão.

Further, it was impossible to correlate the degree and length of immunosuppressive therapy with the type of pulmonary manifestations and their severity (such as, for example, in the case of pneumocystosis described which occurred in a late posttransplant stage), as in the population studied the most severe cases were not associated with the immediate posttransplant period, the time in which the degree of immunosuppression is greater.

Conclusion

Similarly to that described in the literature, infection was the main pulmonary complication in the patients group studied, with bacterial and opportunistic agents the most frequent.

Rapamycin-induced pulmonary toxicity is being described more and more, underlining the importance of regular monitoring of rapamycin serum levels, or the serum levels of other potentially toxic drugs.

The need for an invasive diagnostic approach in some cases is highlighted, determining the early institution of a specific treatment.

Despite the sample's small size, the lack of deaths is in line with the gradual drop in mortality by infection in immunocompromised patients, given the advances in diagnosis, treatment, prevention and immunosuppressive therapy.

Acknowledgements

We thank the Nephrology Unit – Renal Transplant Unit of Hospital de S. João.

Agradecimentos

Agradecemos a colaboração do Serviço de Nefrologia – Unidade de Transplante Renal do Hospital de S. João.

Bibliografia/Bibliography

1. Cecka JM, Terasaki PI. Worldwide Transplant Center Directory Kidney Transplants. Clinical Transplants 2000, Cecka e Terasaki (Eds.). UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles 2001: 555-595.
2. Mota A. Problemas do transplante renal a longo-prazo. Rev Port Nefrol Hipert 2003; 17:11-22.
3. Starzl TE. The development of clinical renal transplantation. Am J Kidney Dis 1990; 16:548-556.
4. Relatório da actividade de colheita e transplantação de 2007 – ASST.
5. Salomão A. Imunossupressão em transplante renal de adultos: Conceitos básicos e aplicação clínica. Prática Hospitalar 2007; 52: 177-182.
6. Osswald W, Guimaraes S. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas. 4ª Edição, Porto Editora, 2001: 1238-1240.
7. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, *et al.* Cyclosporine nephrotoxicity. Semin Nephrol 2003; 23: 465-476.
8. Matijaca M, Vlasić-Matas J, Janković S, *et al.* Neurotoxicity that may mimic progressive multifocal leukoencephalopathy in patient with transplanted kidney. Coll Antropol 2007; 31: 349-353.
9. Damas C, Oliveira A, Morais A. Toxicidade pulmonar induzida pela rapamicina. Rev Port Pneumol 2006; 12: 715-724.
10. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, *et al.* Malignancy in renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1582-1588.
11. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, *et al.* Cancer after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant 2004; 4: 905-913.
12. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, *et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report – 2005. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 945-955.
13. Pedotti P, Cardillo M, Rossini G, *et al.* Incidence of cancer after kidney transplant: results from the North Italy transplant program. Transplantation 2003; 76: 1448-1451.
14. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. N Engl J Med 1998; 338: 1741-1751.
15. Fernandez Guerrero ML, Ramos JM, Marrero J, *et al.* Bacteremic pneumococcal infections in immunocompromised patients without AIDS: the impact of beta-lactam resistance on mortality. Int J Infect Dis 2003; 7: 46-52.
16. Chang GC, Wu CL, Pan SH, *et al.* The diagnosis of pneumonia in renal transplant recipients using invasive and noninvasive procedures. Chest 2004; 125: 541-547.
17. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, *et al.* IDSA/ATS Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007; 44: S27-72.
18. Andriessse GI, Verhoef J. Nosocomial pneumonia: rationalizing the approach to empirical therapy. Treat Respir Med 2006; 5: 11-30.
19. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416.
20. Niewczas M, Ziolkowski J, Rancewicz Z, *et al.* Tuberculosis in patients after renal transplantation remains still a clinical problem. Transplant Proc 2002; 34: 677-679.
21. Apaydin S, Altiparmak MR, Serdengecti K, *et al.* Mycobacterium tuberculosis infections after renal transplantation. Scand J Infect Dis 2000; 32: 501-505.
22. Lopes JA, Guerra J, Santana A, *et al.* Tuberculose em doentes transplantados renais. Rev Port Nefrol Hipert 2005; 19: 163-168.
23. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, *et al.* An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175(4):367-416.
24. Alexander S, John GT, Jesudason M, *et al.* Infections with atypical mycobacteria in renal transplant recipients. Indian J Pathol Microbiol 2007; 50:482-484.

25. Nontuberculous mycobacteria. *Am J Transplant* 2004; 4 (Suppl. 10):42-46.
26. Veroux M, Corona D, Gagliano M, *et al.* Voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39:1838-1840.
27. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, *et al.* Pulmonary cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of serum cryptococcal antigen. *Clin Infect Dis* 2008; 46:12-18.
28. Mohsen AH, McKendrick M. Varicella pneumonia in adults. *Eur Respir J* 2003; 21:886-891.
29. Hammond JM, Potgieter PD, Hanslo D, *et al.* The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms in acute community-acquired lung abscess. *Chest* 1995; 108: 937-941.
30. Bartlett JG. Antibiotics in lung abscess. *Semin Respir Infect* 1991; 6:103-111.
31. Champion L, Stem M, Israel-Biet D, *et al.* Brief communication: Sirolimus associated pneumonitis – 24 cases in renal transplant recipients. *Ann Intern Med* 2006; 144:505-509.
32. Morelon E, Stern M, Kreis H. Interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in renal-transplant recipients. *N Eng J Med* 2000; 343:225-226.
33. Morelon E, Stern M, Israel-Biet D, *et al.* Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 2001; 72:787-790.
34. Vlahakis N, Rickman B, Morgenthaler T. Sirolimus-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:541-545.
35. Damas C, Morais A, Marques JA, *et al.* Pneumonia aguda fibrinosa e organizante. *Rev Port Pneumol* 2006; 12:615-620.