

TEHNICI BRONHOSCOPICE ÎN DIAGNOSTICUL INFECȚIILOR PULMONARE

Bronchoscopic techniques in the diagnosis of pulmonary infections

Lia Popescu, Olimpia Nicolaescu

*Departamentul de Pneumologie,
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București*

REZUMAT

De regulă un diagnostic bacteriologic de acuratețe nu este necesar la pacienții nespitalizați, la care terapia empirică poate fi instituită pe criteriile epidemiologice.

Proceduri invazive de recoltare a produselor patologice se indică la bolnavii spitalizați, incapabili să expectoreze nici după provocare, la pacienții la care cauza pentru care nu au răspuns la terapia empirică nu este bine definită, la bolnavii imunocompromiși, precum și la bolnavii cu pneumonii nozocomiale, pneumoniile ce survin la bolnavii ventilați constituind în cadrul acestora o subgrupă aparte. Fibrobronhoscopia este procedura de elecție pentru acești bolnavi, fiind sigură și bine tolerată. Probele sunt colectate prin brosaj bronșic și lavaj bronhoalveolar.

Scopurile aplicării unor astfel de proceduri sunt: terapie antibiotică țintită, ceea ce reduce riscul apariției rezistențelor, precum și definirea florei bacteriene locale și a chimiosensibilității ei.

Cuvinte cheie: brosaj telescopic protejat, lavaj bronșioalveolar, pneumonie asociată ventilației mecanice

ABSTRACT

In everyday practice an accurate etiology of pneumonia is not necessary for outpatients, in whose case the empirical therapy may be started on epidemiological criteria.

Aggressive diagnostic methods to obtain lower respiratory tract samples are recommended for inpatients who are unable to cough adequately even provoked, for patients whose reasons of not responding to empirical therapy are not clearly known, for immunocompromised patients, as well as for patients with hospital-acquired pneumonias (ventilator-associated pneumonias are a special category within this group). Fiberoptic bronchoscopy is the preferred procedure for these patients since it is safe and well-tolerated. The samples are collected through the use of bronchial brush and bronchoalveolar lavage.

The goals in applying these procedures are: a selective antibiotic therapy which decreases drug resistance risks, and a classification of the spectrum of potential pathogens and its antibiotics susceptibility.

Key words: protected specimen brush, bronchoalveolar lavage, ventilator associated pneumonia

INTRODUCERE

În practica clinică, detectarea precoce a pneumoniei și precizarea diagnosticului etiologic reprezintă obiective importante. Sunt însă greu de realizat, deoarece mulți pacienți primesc antibiotice înainte de prelevarea probelor biologice. De asemenea, imperfecțiunile inerente ale metodelor de prelevare de probe în ceea ce privește sensibilitatea

și specificitatea fac identificarea agenților patogeni mai dificilă.

Diagnosticul microbiologic al pneumoniilor comunitare care se agravează sub tratament, al pneumoniilor nozocomiale, în particular al celor asociate ventilației mecanice este asigurat de asocierea dintre culturile cantitative din prelevări endobronșice protejate distal și dirijate către leziune și examenul citobacteriologic al secrețiilor provenind din

Adresă de corespondență:

Dr. Lia Popescu, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș”, Șos. Mihai Bravu Nr. 281, Sector 3, București
e-mail: dr_liapopescu@yahoo.com

plămânul profund. Se folosesc tehnici de recoltare invazive bronhoscopice care evită colonizarea orofaringiană: broșaj telescopic protejat (PSB) și lavaj bronșioloalveolar (BAL).

Dacă PSB și BAL se asociază, sensibilitatea și specificitatea lor depășește 90%. Aceste examene invazive permit orientarea tratamentului antibiotic.

O situație particulară o reprezintă pneumonia asociată ventilației mecanice (VAP) care este o complicație frecventă și gravă a ventilației asistate (VA). Dacă rolul ei cauzal în mortalitatea pacienților ventilați mecanic variază de la un studiu la altul, costul îngrijirilor (antibioterapie și durata prelungită de ședere în terapie intensivă) este considerabil. Spre deosebire de pacienții neventilați, apariția febrei și a unor opacități noi radiologice la un pacient sub VA poate corespunde și unor etiologii neinfecțioase, chiar dacă mai frecvent sunt semnalul unei pneumoni bacteriene. Asocierea de semne clinice (febră, secreții purulente traheale), biologice (leucocitoză, leucopenie, hipoxemie) și radiologice (opacități exudative recente și persistente) nu este suficientă pentru un diagnostic pozitiv de pneumonie bacteriană. Pentru a evita instituirea unui tratament inutil (la pacienții care nu suferă de pneumonie bacteriană) sau prost direcționat (antibioterapie orb cu spectru larg), generând în mod direct costuri suplimentare terapeutice și epidemiologice (apariția rezistenței), pentru diagnosticul de VAP se folosesc tehnici endoscopice.

ATS/IDSA (*American Thoracic Society și Infectious Diseases Society of America*) definesc **trei forme de pneumonie nozocomială (PN)**:

- **Pneumonia dobândită în spital (HAP – *hospital acquired pneumonia*)** este pneumonia cu debut la peste 48 h de la internare, la pacienții care nu au fost intubați în momentul internării.
- **Pneumonia asociată ventilației mecanice (VAP – *ventilator associated pneumonia*)** se referă la pneumonia cu debut la peste 48-72 ore de la intubația endotraheală. Deși nu sunt incluși în această definiție, pacienții care necesită intubație după ce au dezvoltat o pneumonie severă dobândită în spital vor fi monitorizați asemeni pacienților cu VAP.
- **Pneumonia asociată îngrijirilor medicale specializate (HCAP – *healthcare-associated pneumonia*)** ce include:
 - orice pacient spitalizat în acut pentru mai mult de 2 zile în ultimele 90 de zile;
 - pacienții din centrele de îngrijire sau cei cu spitalizări prelungite;
 - pacienții cu terapie antibiotică i.v. recentă, cu chimioterapie, cu îngrijiri ale plăgilor

cu maximum 30 de zile înainte de debutul pneumoniei;

- pacienții hemodializați.

VAP sunt cele mai frecvente infecții nozocomiale în reanimare, care apar după 48 de ore de la debutul ventilației mecanice (invazivă sau noninvazivă). Rezultatele studiilor ce au folosit metode neinvazive de ventilație mecanică arată că scăderea numărului de zile de intubație reduce incidența infecțiilor pulmonare. Ventilația noninvazivă a demonstrat că termenul de „pneumonie asociată ventilației“ este neadecvat și ar trebui să fie înlocuit cu termenul de „pneumonie asociată intubației“ (IAP) (1).

În funcție de acuratețea datelor existente, a evidențelor înregistrate, este folosit un sistem de evaluare a recomandărilor:

1. nivel I (crescut): evidențe provenind din trialuri bine conduse, randomizate
2. nivel II (moderat): evidențe provenind din trialuri controlate, dar nerandomizate (incluzând studii de cohortă, studii caz-control). De asemenea, în această grupă sunt incluse și serii largi de cazuri în care a fost aplicată analiza sistematică a pattern-urilor de boală sau etiologia bacteriană și date nerandomizate despre terapii noi
3. nivel III (scăzut): evidențe provenind din studii de caz și opinii publicate ale experților, date provenind din studiile *in vitro*.

Modificările apărute în ultimii ani, în ceea ce privește etiologia și patogenia pneumoniei nozocomiale și mai ales rezistența la antibiotice au impus adoptarea de ghiduri (2) (3).

Incidența VAP la pacienții intubați este de 9-27%. La pacienții spitalizați în secțiile de ATI, aproximativ 90% dintre episoadele de HAP apar în timpul ventilației mecanice. A fost observată o corelație între incidența VAP și durata de ventilație. VAP apare dacă durata de ventilație este prelungită (în medie de 10,3 zile) și durata de internare în unitatea de terapie intensivă este, în medie, de 12,2 zile. Riscul VAP este mai crescut în primele zile, fiind estimat la 3%/zi în primele 5 zile de ventilație, 2%/zi între zilele 5-10 și 1%/zi după 10 zile de ventilație. Mortalitatea este între 24 și 50% din cazuri (4).

STRATEGII DE DIAGNOSTIC

Diagnosticul clinic

Dagnosticul clinic se bazează pe criteriile Johanson (5). Prezența radiologică a unui infiltrat pulmonar nou sau progresiv împreună cu 2 din următoarele 3 criterii: febră > 38°, leucocitoză >

12.000 sau leucopenie < 4.000, secreții traheale purulente, reprezintă un argument suficient pentru a începe terapia empirică cu antibiotice.

Scorul clinic de infecție pulmonară (SCIP) combină datele clinice, radiologice, fiziologice (PaO₂/FiO₂) și microbiologice, dovedindu-se util în creșterea specificității diagnosticului pneumoniilor. Scorurile peste 6 se corelează cu rezultatul culturilor (culturi cantitative din BAL) și sugerează pneumonie nozocomială. SCIP s-a dovedit un instrument util în urmărirea evoluției PN și în scurtarea sau întreruperea antibioticoterapiei inutile.

Abordarea clinică susține inițierea promptă a terapiei antibiotice empirice pentru toți pacienții cu HAP. Argumentul major îl constituie rezultatele a numeroase studii care demonstrează că întârzierea inițierii unei terapii antibiotice adecvate la pacienții cu HAP crește semnificativ mortalitatea. Terapia va fi modificată pe baza răspunsului clinic în ziua a 2-a sau a 3-a și pe baza rezultatelor bacteriologice.

Diagnosticul bacteriologic

Este important ca prelevarea de probe să se facă înainte de începerea antibioticoterapiei. Culturile cantitative pozitive (prag semnificativ) din secrețiile recoltate la nivelul tractului respirator inferior au valoare diagnostică pentru PN și permit diferențierea colonizării traheobronșice de infecția pulmonară. Abordarea bacteriologică este folosită pentru a ghida decizia de inițiere a antibioterapiei, pentru identificarea agentului patogen, pentru alegerea antibioticului potrivit, iar în final pentru decizia de întrerupere a terapiei. Colorația Gram din aspiratul traheal este utilă pentru orientarea terapiei inițiale cu antibiotice și crește valoarea diagnostică a SCIP. Un aspirat traheal negativ (absența bacteriilor și a celulelor inflamatorii) la un pacient fără o modificare recentă (ultimele de 72 ore) a schemei antibiotice are valoare predictivă negativă ridicată (94%) pentru VAP, trebuind căutate alte surse de febră.

Metodele de diagnostic bacteriologic se împart în două grupe:

- **metode neinvazive, nonbronhoscopice:** aspirația traheală calitativă, cea mai simplă și cu specificitatea cea mai mică, analiza cantitativă a aspiratului traheal cu prag de diagnostic > 10⁶ unități formatoare de colonii (UFC)/ml, brosa telescopică protejată introdusă prin sonda Metras (BPSB), mini-BAL pe cateter telescopic și metode de recoltare „orb“ pe cateter cu efectuarea de culturi cantitative cu prag diagnostic între 10³ și 10⁴ UFC/ml (*BBS – blinded bronhial sampling*);
- **metode invazive, bronhoscopice** cu efectuarea de culturi cantitative: PSB cu prag di-

agnostic > 10³ UFC/ml, BAL cu prag diagnostic > 10⁴ UFC/ml, PBA (*protected bronchoalveolar lavage*) cu un prag de > 10³ UFC/ml.

La rândul lor, metodele de analiză a BAL sunt: evidențierea de bacterii intracelulare > 5%, concentrație de endotoxină > 5 unități endotoxinice/ml, dozarea de markeri precum: s-TREM1 (*soluble triggering receptor expressed on myeloid cells*) > 5 pg/ml, TNFα (*tumor necrosis factor*) > 150 pg/ml, IL1β (*interleukina-1β*) > 75 pg/ml (6,7). Receptorul s-TREM1 aparține familiei imunoglobulinelor (TREM1) și se află pe fagocitele care vin în contact cu bacteriile și fungii. Este specific infecției și nu inflamației. Se dozează în BAL având o sensibilitate de 98% și o specificitate de 90% (8).

Diagnosticul bacteriologic permite modificarea terapiei empirice inițiale (depistarea de germeni rezistenți sau apariția de germeni noi la non-responsivi), cuantificarea răspunsului la terapie (folosind culturi seriate, poate fi observată eradicarea bacteriană, suprainfecția, infecția recurentă sau persistentă), evaluarea non-responsivilor la terapie (dacă rezultatele indică un germen rezistent sau unul nou, terapia trebuie modificată; dacă examenul microbiologic nu aduce date noi, trebuie considerată existența unui proces neinfecțios sau a complicațiilor).

Strategia diagnostică în VAP conform ATS/IDSA

La pacienții suspecți de VAP, este necesară recoltarea de secreții din căile respiratorii inferioare pentru culturi cantitative și excluderea unei infecții extrapulmonare înainte de instituirea antibioterapiei (nivel II).

Dacă există cu mare probabilitate o pneumonie la pacienții gravi sau dacă sunt prezente semne de sepsis, este necesară inițierea promptă a tratamentului, independent de rezultatul microbiologic al eșantionelor din căile respiratorii inferioare (nivel II).

Tehnicile diagnostice ce identifică agenții etiologici prin culturi calitative sunt răspunzătoare de supradimensionarea antibioterapiei (depistarea unui număr prea mare de germeni), comparativ cu cele care folosesc culturi cantitative (nivel I). Culturile semicantitative din aspiratul traheal nu au valoarea diagnostică a culturilor cantitative pentru a confirma pneumonia și a impune începerea antibioterapiei (nivel I).

În cazul în care prelevarea de probe bronhoscopice nu este disponibilă imediat, poate fi folosită prelevarea nonbronhoscopică a secrețiilor din tractul respirator inferior pentru culturi cantitative, ale căror rezultate pot fi folosite pentru a ghida deciziile de tratament cu antibiotice (nivel II). Utilizarea unei strategii bacteriologice bronhoscopice de diagnostic a demonstrat

reducerea mortalității în ziua a 14-a, comparativ cu strategia clinică de diagnostic, într-un singur studiu de VAP suspectate (nivel I) (9). Întârzierea în inițierea tratamentului antibiotic adecvat poate crește mortalitatea prin VAP și, prin urmare, tratamentul nu poate fi amânat cu scopul de a efectua teste diagnostice, mai ales la pacienții care sunt instabili clinic (nivel II).

Brosaj bronșic protejat (PBS)

Pentru a ameliora calitatea prelevărilor din căile respiratorii distale și a diminua riscul de contaminare cu secreții aspirate în canalul instrument al fibroscopului și provenind din căile aeriene proximale, Wimberley și colaboratorii (10) au dezvoltat în anii 1970 tehnica PBS. Această metodă răspunde combinării a patru tehnici: 1) utilizarea endoscopiei bronșice pentru prelevarea direct din zona patologică presupusă; 2) utilizarea unui sistem de broșaj protejat de un dublu cateter, a cărui extremitate distală este obturată cu un dop de polietilenglicol pentru a reduce contaminarea cu secreții proximale; 3) prelevarea unui volum calibrat de secreții distale cu această broșă; 4) tehnica culturii cantitative pentru a diferenția infecția de colonizare.

Pentru prelevarea secrețiilor bronșice se folosește un dispozitiv Wimberley format dintr-o perie de nylon fixată la extremitatea unui fir metalic. Peria culisează în interiorul unui prim cateter care, la rândul lui, este plasat în interiorul unui al doilea cateter obturat de un dop de polietilen glicol. Această broșă telescopică este introdusă cu ajutorul fibroscopului și dirijată sub control vizual către o bronșie de ordinul 4, ce drenează teritoriul pulmonar radiologic suspect. În caz de imagini radiologice bilaterale și în absența semnelor locale (secreții pu-

rulente), prelevarea se face din segmentara postero-bazală dreaptă. Cateterul dublu este avansat până când extremitatea lui dispare în bronșia subsegmentară fără a-l bloca în distal, pentru a evita un pneumotorax. Apoi cateterul intern este împins, expulzând dopul și permițând înaintarea prin mișcări de rotație a broșei câțiva centimetri, pentru a realiza prelevarea bacteriologică. După aceea se efectuează manevrele inverse, broșa este retrasă în cateterul intern, iar acesta în cel extern (fig. 1). Ansamblul este transportat la laborator în 15 minute pentru a evita uscarea secrețiilor colectate din cauza volumului lor redus și pentru efectuarea de culturi cantitative. Porțiunile distale ale cateterului extern și intern sunt separate și dezinfectate cu alcool de 90°, apoi tăiate cu o foarfecă sterilă. Broșa, la rândul ei, este scoasă și tăiată cu o lamă sterilă. Extremitatea broșei este agitată mecanic timp de 2 minute într-un ml de lichid (ser fiziologic steril sau ser Ringer) pentru a recupera tot produsul prelevat.

Volumul de secreții recoltate cu broșa este între 0,01 ml și 0,001 ml. După obținerea probei, aceasta este diluată într-un ml mediu de transport, adică o diluție de 1.000x (fig. 2). Prezența a mai mult de 10

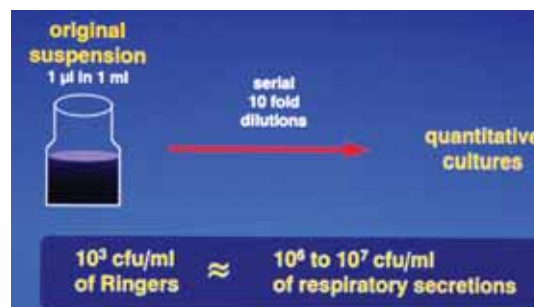


Figura 2. Metoda PSB. Tehnica de diluție a secrețiilor respiratorii (15)

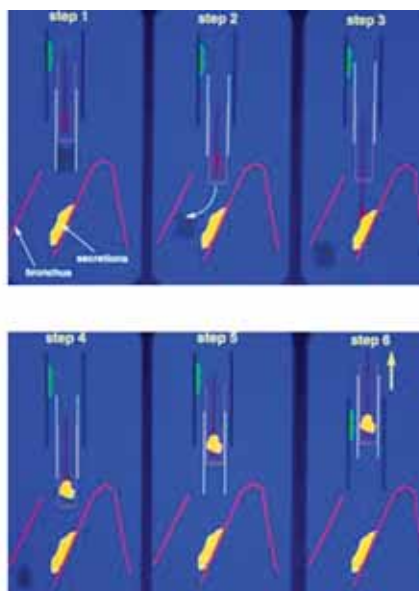
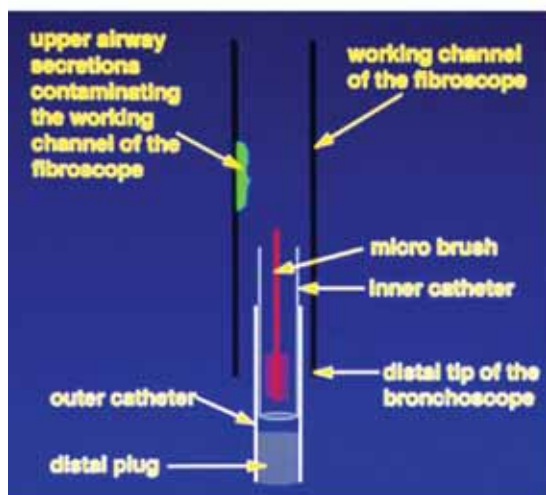


Figura 1. Metoda PSB. Tehnica de recoltare a secrețiilor respiratorii (15)

bacterii în prelevatul diluat într-un ml corespunde prezenței a 10^{10} UFC în secrețiile respiratorii. După prelevarea cantității necesare pentru cultură, se face o colorație Gram din produsul de centrifugare. Un prag de 10^3 UFC/ml de mediu de transport are valoare diagnostică. Pragul semnificativ poate fi scăzut la mai puțin de 10^2 UFC/ml la pacienții care au primit antibiotice. La acești pacienți, un număr de bacterii $< 10^3$ UFC/ml nu poate elimina diagnosticul de infecție pulmonară. Sensibilitatea și specificitatea sunt de 70%, ceea ce înseamnă că se observă în jur de 30% de rezultate fals negative.

Chastre J. și colaboratorii (11) remarcă o sensibilitate a metodei de 82% și o specificitate de 89%.

Studiile au arătat că PSB este mai specific, iar BAL mai sensibil (12). Avantajele PBS sunt: pot fi vizualizate și eșantionate zone specifice ale plămânului; permite și identificarea leziunilor non-infecțioase; este mai precis decât examenul sputei sau aspiratului traheal.

Pentru a evita rezultate fals pozitive, se va ține cont de următoarele: 1) se va evita aspirarea prin canalul de lucru al bronhoscopului înainte de a introduce cateterul (risc de contaminare a canalului); 2) nu se va injecta lidocaina prin canalul de lucru al bronhoscopului atunci când acesta este mai jos de corzile vocale (risc de contaminare a tractului respirator inferior); 3) premedicația pacientului se va face cu atropină, pentru a diminua volumul de secreții care ar putea fi aspirat în timpul bronhoscopiei; 4) pacientul se va pune în poziție de decubit dorsal, în Trendelenbourg sau, mai bine, în decubit lateral, cu plămânul care urmează să fie „eșantionat” superior; 5) dacă trebuie efectuat și un BAL, PBS trebuie efectuat înaintea lavajului, pentru ca acesta să nu dilueze secrețiile colectate cu brosa; 6) la pacienții cu modificări endobronșice (bronșiectazii, neoplasme), PBS poate crește până la nivelul critic de 10^3 bacterii/ml în absența infecției parenchimatose.

Pentru a evita rezultate fals negative, este necesar ca probele să ajungă la laborator în timp util și să se evite începerea administrării de antibiotice înainte de bronhoscopia diagnostică. Posibilitatea reproducerii acestei proceduri la același pacient nu este perfectă, iar neconcordanțele cantitative pot fi mari (13).

PSB ar putea juca un rol important în depistarea pacienților cu infecții recurente sau rezistente. Într-un studiu efectuat de Montravers P. și colaboratorii (14), au fost examinați 76 de pacienți care aveau culturi pozitive și erau tratați cu antibiotice la 3 zile de la începerea antibioterapiei. Din cele 163 de microorganisme identificate inițial, 11 erau încă prezente. Au fost identificate 32 de microorganisme noi, iar rezistența a fost observată la 26 (81%).

Lavaj bronșioalveolar (BAL)

Tehnica BAL

Presupune instilarea și aspirarea secvențială a unui volum mare de ser fiziologic steril, încălzit în prealabil la 37° C, pentru evitarea acceselor de tuse și pentru a crește randamentul recuperării celulare, după blocarea cu fibroscopul a unei bronșii segmentare sau subsegmentare. Se recomandă un volum total de instilat de 100-200 ml, care informează mai bine asupra caracteristicilor biologice ale teritoriului explorat. În cazul copiilor, volumul de lichid instilat nu trebuie să depășească 3 ml/kg corp. Volumele mici, sub 100 ml, falsifică citologia diferențiată leucocitară, deoarece sunt contaminate cu mucus și celule ale căilor respiratorii mari.

Este important ca aspirația să se realizeze manual, în seringă, fără traumă și fără colaps bronșic, care se opun întoarcerii lichidului și determină lezarea celulelor inflamatorii, reducând viabilitatea acestora și implicit alterând gradul de interpretare al BAL.

Volumul total recuperat este în jur de 40-70% din volumul total instilat. Volumul recuperat este mai scăzut în bolile pulmonare obstructive, la fumători și la vârstnici. Prima fracțiune recuperată se aruncă sau poate servi pentru identificarea de germeni non-contaminanți, cum ar fi *Mycobacterium tuberculosis*.

Procedura nu trebuie să dureze mai mult de 5-10 minute, iar volumul optim de recuperat este de 60-100 ml și trebuie întreruptă în următoarele condiții: dacă volumul recuperat a depășit 100 ml, când se constată absența recuperării de lichid după a doua seringă de ser instilat și dacă pacientul prezintă tuse excesivă sau reducerea severă a SaO_2 . Volumul recuperat nu trebuie să fie mai mic de 25 ml. La recuperarea și prelucrarea lichidului de BAL se folosesc recipiente siliconate sau de material plastic și nu de sticlă, deoarece există o pierdere marcată de celule prin aderare de pereții recipientelor.

De regulă, BAL se efectuează în segmentul pulmonar afectat, vizibil pe radiografie. În cazul afectării difuze pulmonare, BAL se efectuează la nivelul lobului mijlociu sau lingulei, iar dacă BAL trebuie repetat la același nivel, acesta se va efectua după o săptămână.

Specimenele sunt considerate nesatisfăcătoare dacă numărul total de celule este $< 2 \times 10^6$, numărul de macrofage alveolare este $< 10/\text{câmp}$, numărul de celule epiteliale este excesiv de mare sau îl depășește pe cel al macrofagelor alveolare, numărul de polimorfonucleare este crescut ca expresie a exudatului mucopurulent, numărul de hematii este în exces ca

expresie a traumatismului din timpul procedurii și numărul modificărilor degenerative sau al artefactelor este mare și împiedică identificarea celulelor.

BAL se examinează citologic (prezența de celule inflamatorii, de microorganisme intracelulare), imunocitologic (CD4/CD8), bacteriologic, precum și prin tehnici noi cum sunt anticorpii monoclonali și PCR (*polymerase chain reaction*).

Rolul BAL în diagnosticul infecțiilor pulmonare la pacienții imunocompetenți este incert. Este utilizat mai frecvent în unitățile de terapie intensivă pentru diagnosticul etiologic al pneumoniei nosocomiale (HAP, VAP și HCAP), a căror etiologie obișnuită este bacteriană aerobă, în timp ce etiologia prin anaerobi, virusuri și fungi este rară.

Criteriile de diagnostic pozitiv de infecție bacteriană evidențiate prin BAL sunt: 1) excluderea colonizării tractului respirator cu germeni comensali orofaringieni (*Streptococcus viridans*, *Stafilococi coagulazo-negativi*, *Neisseria* și *Corynebacterium*); 2) prezența de bacterii intracelulare în macrofagele alveolare sau neutrofile într-un procent > 5%; 3) prezența unui procent de neutrofile de > 50% din totalul celulelor nucleate; 4) absența unui procent ridicat de celule epiteliale scuamoase cu origine bucofaringiană. Prezența de celule epiteliale scuamoase > 1% este o dovadă de contaminare orofaringiană. Nu există studii care să fi menționat examinarea celulelor ciliate bronșice ca marker de contaminare. 5) prezența incluziunilor intranucleare sau intracitoplasmice la nivelul celulelor epiteliale pulmonare; 6) prezența de bacterii intracelulare la colorația Gram a căror morfologie este în corcondanță cu rezultatul culturilor cantitative și permite inițierea antibioterapiei (16) (17).

Din lichidul de lavaj se efectuează culturi cantitative și prezența germenilor în concentrație de > 10⁴ unități formatoare de colonii/ml este considerată suficientă pentru confirmarea diagnosticului de pneumonie, precum și pentru identificarea agentului patogen.

BAL se dovedește de un real folos în diagnosticul etiologic al infecțiilor pulmonare la imunodeprimați (infecție HIV/SIDA, transplant de organe, terapie imunosupresoare, boli autoimune, splenectomie, hemopatii maligne) (18).

La acești pacienți, BAL se va efectua doar dacă, utilizând metodele noninvazive, rezultatele sunt negative și întârzierea instituirii tratamentului anti-tuberculos până la obținerea rezultatului culturilor pune în pericol viața pacientului. Pentru detectarea directă de *Mycobacterium tuberculosis* în formele paucibacilare de tuberculoză, se poate folosi și testul

RT-PCR (*real time PCR*). Metoda are o valoare predictivă pozitivă mai mare în cazurile cu frotiu pozitiv pentru bacili acido-alcool-rezistenți (BAAR), în peste 95% în situațiile în care există o incidență mare a micobacteriilor netuberculoase, precum și capacitatea de a confirma rapid prezența de *Mycobacterium tuberculosis* la 50-80% din speciile respiratorii în care *Mycobacterium tuberculosis* este absent, dar cultura este pozitivă. Avantajul major este însă faptul că rezultatele pot parveni în ore și nu după 20-60 de zile. Metoda PCR, în particular RT-PCR, are avantajul unui diagnostic rapid, iar tratamentul se instituie în contextul de suspiciune clinică. Valoarea testului crește dacă se efectuează din lavajul bronșioalveolar. În acest sens, Liam comunică o rată de teste pozitive RT-PCR în LBA de 80,9% la bolnavii suspectați de tuberculoză, dar cu frotiu negativ, și de 90% la bolnavii cu frotiu negativ și culturi pozitive (19).

Virusurile care produc cele mai severe afecțiuni pulmonare la infecția HIV sunt cele trei virusuri herpetice (*Cytomegalovirus* – CMV, *Varicela zoster*, *Herpes simplex*), virusul sincițial respirator, virusul gripal și parainfluenza, adenovirusurile și virusul rujeolei. CMV este frecvent identificat în lichidul de BAL al pacienților HIV/SIDA prin examen microscopic direct (incluzii citoplasmice tipice în 30-60% din cazurile de pneumonie cu CMV), cultură de celule, imunofluorescență cu anticorpi monoclonali sau PCR.

Chiar de la debutul epidemiei HIV/SIDA, fungii au fost recunoscuți drept o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, aproape un sfert dintre bolnavii diagnosticați prezentând o infecție fungică. Frecvența acestui tip de infecție oportunistă este atât de înaltă deoarece afectarea uneia sau mai multor verigi ale răspunsului imun (celular, umoral, fagocitar) predispune la infecție fungică. La acești bolnavi se întâlnesc, mai frecvent, următoarele micoze pulmonare: criptococoza, histoplasmoza, coccidioidomicoza, blastomicoza, aspergiloza și candidiaza. Ele pot fi diagnosticate prin examenul microscopic direct al lichidului de BAL în colorația Giemsa, eozină/albastru de metilen sau prin folosirea unor tehnici asociate. Identificarea în BAL de *Cryptococcus* și *Histoplasma* are întotdeauna semnificație patogenă. Identificarea elementelor fungice pune problema dacă este vorba de o pneumonie invazivă sau de o contaminare bronșică, în special pentru *Candida* și *Aspergillus*. Studii moleculare mai noi au demonstrat că de fapt și *Pneumocystis carinii* este un fung și nu un protozoar, așa cum sugerau studiile mai vechi. Înainte de apariția infecției HIV/SIDA, entitățile cel mai frecvent

asociate cu pneumonia cu *Pn. carinii* erau limfoproliferările maligne, corticoterapia sau terapia citotoxică pentru transplantările de organe, bolile autoimune (ex: granulomatoza Wegener). Începând cu anii 1980, SIDA a fost asociată cu majoritatea cazurilor de pneumocistoză. Identificarea *Pn. carinii* prin examen microscopic direct al BAL (colorație Giemsa sau albastru de toluidină) are o sensibilitate de > 90% și o specificitate de 100%.

Toxoplasma gondii este un parazit care afectează de regulă sistemul nervos central și tractul gastro-intestinal, dar poate interesa și plămânul. Pentru diagnosticul pneumoniei, probele se recoltează prin LBA și biopsie pulmonară. Fiind un parazit intracelular obligatoriu, *Toxoplasma gondii* nu crește pe medii artificiale, ci numai pe culturi de țesuturi. Multiplele teste serologice (reacția de fixare a complementului, imunofluorescența, testul Sabin-Feldman) pot da relații importante când sunt efectuate repetat, în dinamică.

Alți germeni ce pot fi puși în evidență prin culturi din BAL sunt *Mycoplasma pneumoniae* și *Legionella*.

În ordinea frecvenței, infecțiile pulmonare la pacienții cu transplant de organ sunt determinate de bacterii, CMV, fungi, *Pneumocystis jiroveci*, micobacterii și variate virusuri respiratorii comunitare, în al căror diagnostic BAL are un rol important (20).

Sensibilitatea culturilor cantitative BAL variază între 42 și 93%, cu o medie de 73%. Corolarul clinic este că, totuși, în aproape un sfert din cazuri, culturile BAL nu pun diagnosticul de pneumonie. Specificitatea culturilor cantitative BAL variază însă între 45% și 100%, cu o medie de 82%. Acest lucru înseamnă că diagnosticul este incorect (rezultat fals-positiv) în mai puțin de 20% din cazuri (21). Variabilitatea în specificitatea și în sensibilitatea BAL este explicată prin diferențele de tratament antibiotic anterior, tipul de populație luată în studiu, precum și modul în care a fost confirmată pneumonia (testul de referință utilizat).

Riscurile BAL sunt cele inerente examinării bronhoscopice și cele legate de instilarea de lichid în timpul bronhoscopiei. Consecințele cele mai importante și cele mai frecvente implică schimburile de gaze sanguine și presupun scăderi importante ale oxigenării și creșteri ușoare ale valorilor CO₂. În plus, parametrii hemodinamici pot fi modificați după BAL. Modificările schimburilor de gaze sanguine depind de tipul de lavaj utilizat (BAL convențional sau PBAL – *BAL protejat printr-un cateter cu balonaș distal*), precum și cantitatea de lichid instilată, care variază de la 50 ml într-un mini-BAL la 150 ml în BAL convenționale.

Articole recente au examinat efectele BAL asupra schimbului de gaze. Steinberg și colaboratorii (22) nu au găsit modificări semnificative ale oxigenării, ale presiunii arteriale medii, ale ritmului cardiac, ale presiunii inspiratorii maxime sau complianței pulmonare statice după BAL la 110 pacienți cu sindrom de detresă respiratorie. Papazian și colaboratorii (23) au constatat o scădere semnificativă a PaO₂ după BAL și o scădere moderată a PaCO₂. Guerra și Baughman au observat o scădere medie a PaO₂ de 8 mm Hg (interval 63-29 mm Hg), care ar putea fi tratată prin creșterea FiO₂ (24). Cu toate acestea, autorii au ajuns la concluzia că BAL este bine tolerat la bolnavii gravi sub ventilație mecanică.

Torres și colaboratorii (25) au examinat efectele asupra oxigenării a PBAL și mini-BAL la pacienții cu VAP și la subiecții de control și au găsit reduceri importante ale raportului PaO₂/FiO₂ în intervalul de timp cuprins între 5 și 24 de ore de la efectuarea examenului (o scădere postbronhoscopică cu 20% din valoarea inițială). Scăderea a fost independentă de tipul de BAL utilizat. Valorile PaCO₂ au arătat o creștere minoră, tranzitorie (în medie, 7 mm Hg).

Montravers și colaboratorii (14) au observat efecte similare asupra oxigenării arteriale la 3-5 ore după BAL. Acești autori nu au găsit modificări importante ale parametrilor hemodinamici (presiunea arterială, ritmul cardiac și indexul cardiac) după BAL. Concluzia acestor studii este că efectul secundar major al BAL este reducerea postprocedurală a oxigenării arteriale la pacienții cu VAP. Pacientul poate recupera după deprecierea oxigenării la câteva ore sau nu poate recupera complet. Variabilele implicate în acest răspuns necesită un studiu detaliat. Acestea includ tipul de lavaj, cantitatea de lichid instilat, alterarea prealabilă a schimbului de gaze și severitatea VAP.

Un studiu descrie efectul *sepsis-like* după BAL la pacienții cu VAP. Acest răspuns se caracterizează prin febră și o scădere a presiunii arteriale medii și a oxigenării arteriale și se pare că are legătură cu nivelul de endotoxine din lichidul BAL. Reacția poate fi *bacterial migration-like effect* de la nivelul alveolelor în circulația sistemică în timpul BAL.

Prelevatul prin BAL este superior celui prin PBS. Se consideră că BAL permite eșantionarea a 1% din teritoriul pulmonar (1 milion de alveole). Deși teritoriul prelevat este superior PBS, BAL este supus unei contaminări potențiale cu germeni ce colonizează căile aeriene proximale, pentru că nu este vorba de un prelevat protejat.

Meduri și colaboratorii (26) au propus un sistem de BAL protejat printr-un cateter cu balonaș distal (PBAL). În acest caz autorii au obținut o sensibilitate

de 97% și o specificitate de 92%. Uneori, prin acest sistem lichidul nu poate fi recuperat, din cauza coapsului bronșic distal de balonetul umflat.

Combinarea celor două tehnici BAL și PSB îmbunătățește sensibilitatea și specificitatea: 100% sensibilitate și specificitate de 96% la 61 de pacienți într-un studiu efectuat de Chastre și colaboratorii (11).

S-au efectuat studii care au comparat rezultatele culturilor cantitative din secrețiile tractului respirator inferior obținute prin PSB și BAL cu cele ale culturilor cantitative și ale examinării histopatologice din țesutul pulmonar prelevate din aceleași zone. PSB folosind un prag de diagnostic de $\geq 10^3$ UFC/mL pentru culturi cantitative a avut o sensibilitate de 100%, specificitatea de 60%, valoare predictivă pozitivă de 43% și valoarea predictivă negativă de 100% (27)(28).

Alte studii au obținut rezultate comparabile cu cele observate de către Chastre și colaboratorii, specificitate de 70% și 65% valoare predictivă pozitivă pentru PSB, 63% sensibilitate și 79% valoarea predictivă negativă pentru BAL.

Marquette și colaboratorii (15) propun chiar o strategie de utilizare a BAL și PSB în practica clinică, vizând în mod direct momentul introducerii terapiei antibiotice în funcție de rezultatele etapizate ale BAL și PSB (fig. 3).

S-a folosit ca prag pentru culturi pozitive din țesutul pulmonar $\geq 10^3$ UFC/g de țesut pulmonar. Atunci când mai multe focare inflamatorii de diferite vârste sunt prezente în plămâni, examenul histopatologic și culturile din țesut pulmonar nu se poate corela cu rezultatele cantitative ale culturilor

simultan obținute din secrețiile tractului respirator inferior.

Metodele bronhoscopice au o sensibilitate și o specificitate mai mare comparativ cu cele nonbronhoscopice, „oarbe“, deoarece permit vizualizarea căilor respiratorii și sunt procedee controlate. Dezavantajele lor sunt reprezentate de costul crescut, necesitatea unui personal înalt specializat, timp mai lung destinat prelevării, rezultat influențat de administrarea de antibiotice, unele riscuri date de tehnica propriu-zisă.

Atunci când fibrobronhoscopia nu este disponibilă sau contraindicată, precum și în caz de șoc septic care necesită administrarea imediată de antibiotice, aceasta poate fi înlocuită cu o metodă de diagnostic nonbronhoscopică sau strategia bacteriologică poate fi înlocuită cu strategia de CPIS descrisă de Singh și colaboratorii, cu reevaluare după 3 zile (29).

Beneficiul potențial al unei strategii microbiologice poate fi obținut numai atunci când se acceptă prescrierea antibioticelor pe baza rezultatelor culturilor din eșantioanele bronhoscopice și, prin urmare, evitarea terapiei antimicrobiene la pacienții cu rezultate negative.

Nu se pot face recomandări stricte privind utilizarea de rutină a BAL și PBS în IAP, rezultatele studiilor fiind contradictorii. Pe de o parte, în cazul unei mortalități atribuite în IAP în jur de 30-50%, se incriminează tratamentul empiric suboptimal, prognosticul depinzând de caracterul adecvat al tratamentului antibiotic, situație în care informațiile furnizate de metodele invazive de investigare a

Strategie de diagnostic pentru practica de zi cu zi

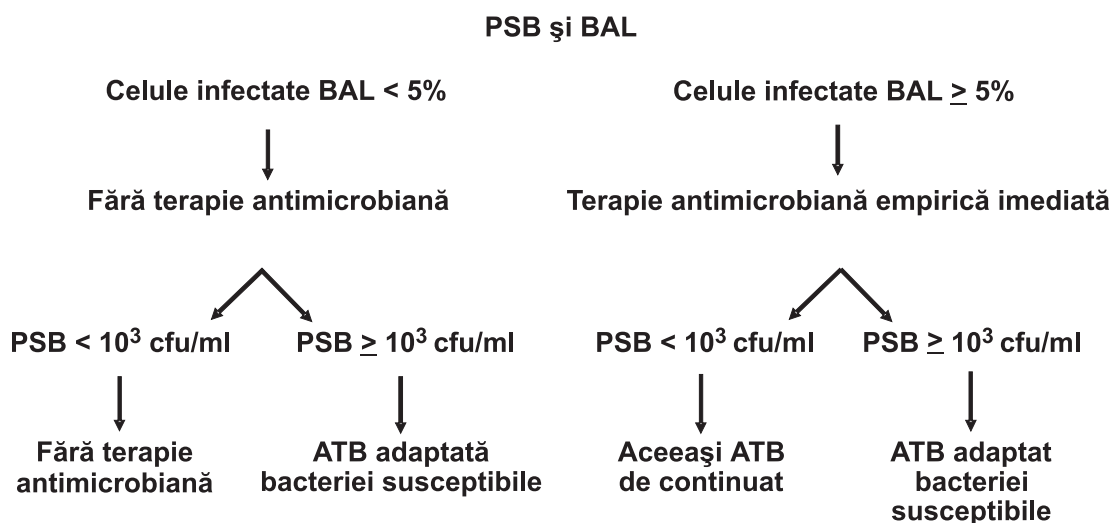


Figura 3. Importanța clinică a utilizării BAL și PSB. ATB – antibioterapie

tractului respirator inferior sunt maximizate și ar putea duce de multe ori la modificări ale anti-bioterapiei și, implicit, la modificarea prognosticului. Pe de altă parte, în cazurile în care mortalitatea este absentă dacă este inițiat un tratament antibiotic empiric adecvat, pe cale de consecință nici unul dintre studiile prospective randomizate nu au demonstrat o ameliorare a prognosticului cu ajutorul tehnicilor invazive. Din aceste motive, majoritatea clinicienilor tind să rezerve aceste metode pacienților care nu răspund la tratament.

CONCLUZII

Procedurile invazive de diagnostic bacteriologic, dintre care fibrobronhoscopia este procedura de elecție pentru bolnavii imunocompromiși cu pneumonie progresivă severă, au ca principal scop o terapie antibiotică țintită la bolnavii la care aceasta se impune. Populația imunocompromisă care este susceptibilă la infecții pulmonare semnificative, fie ele comunitare sau nozocomiale, a crescut proporțional odată cu prelungirea supraviețuirii bolnavilor canceroși, a celor ce au primit chimio- și radioterapie, a celor cu transplante de organe, cu terapie imunosupresivă, neutropenici, a bolnavilor cu infecție HIV/SIDA, precum și a bolnavilor ventilați. La fel de frecvente sunt efectele pulmonare secundare unor afecțiuni cronice (insuficiența hepatică și alcoolismul, insuficiența renală, diabetul zaharat, bolile de colagen etc.) asupra mecanismelor de apărare imună la nivel pulmonar. Infecțiile respiratorii de tract superior și inferior apar astfel ca fiind cele mai serioase sechele ale disfuncțiilor sistemului imun. Plămânul este sediul celor mai frecvente infecții, iar moartea prin infecție este cel mai ades asociată pneumoniei. La gazda imunocom-

promisă, pneumonia se dezvoltă rapid și este potențial mortală, fiind cauzată de un număr mai mare de patogeni decât la gazda normală. În acest context, testele diagnostice expuse trebuie aplicate suficient de precoce ca, în funcție de ele, să poată fi modificată alegerea terapiei antibiotice.

Utilizarea procedurilor invazive este utilă și pentru faptul că poate face diferențierea între microorganismele care într-adevăr invadează plămânul și cele care colonizează orofarinxul, principala limită a prelucrării sputei fiind aceea că tractul respirator superior (și uneori și cel inferior) este frecvent colonizat cu un mare număr de germeni patogeni potențiali, în particular bacili gram-negativi și fungi, fără legătură cu boala actuală.

Nu în ultimul rând, procedurile invazive de diagnostic contribuie la elucidarea diagnosticului diferențial al pneumoniilor la această categorie de bolnavi, diagnostic dificil dacă se ține seama de următoarele considerente: 1) existența unor comorbidități non-infecțioase care pot fi cu greu distinse clinic și radiologic de pneumonie (insuficiența cardiacă, sindromul de detresă respiratorie acută, boli pulmonare preexistente, atelectazia, toxicități iatrogene – oxigen, droguri); 2) criteriile clinice uzuale de diagnostic pozitiv (secreții traheo-bronșice purulente, infiltrate pulmonare progresive, febră, leucocitoză) adesea nu sunt operabile sau sunt greu evidențiabile pentru acești bolnavi care prezintă boli pulmonare preexistente, tuburi endotraheale care irită mucoasa bronșică și provoacă prezența unui exudat inflamator în secrețiile bronșice, sau au alte multiple cauze de febră și leucocitoză; 3) prezentarea clinică atipică, ex: bolnavii neutropenici nu prezintă purulența sputei, bolnavii uremici și cirofici sunt afebrili.

BIBLIOGRAFIE

1. Rello J., Quintana E., Ausina V. – Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically-ventilated patients. *Chest*. 1991; 100:439-444
2. *** – 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
3. *** – British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56:(suppl I) i1-i21
4. Fagon J.Y., Chastre J., Hance A., Montravers P., Novara A., Gibert C. – Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*. 1993; 94: 281-8
5. Johanson W.G., Pierce A.K., Sanford J.P., Thomas G.D. – Nosocomial respiratory infection with Gram-negative bacilli: the significance of colonization of respiratory tract. *Ann Intern Med*. 1972; 77:701-708
6. Rea-Neto A., Youssef N.C.M., Tuche F., Brunkhorst F., Ranieri V.M., Reinhart K., Yasser Sakr Y. – Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care*. 2008 12:R56
7. Pugin J., Auckenthaler R., Delaspre O., van Gessel E., Suter P.M. – Rapid diagnosis of gram negative pneumonia by assay of endotoxin in bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax*. 1992; 47:547-549
8. Gibot S. – Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 1 and the Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. 2009 July; 136:1-32
9. Bonten M.J., Bergmans D.C.J., Stobberingh E.E., van der Geest S., de Leeuw P.W., van Tiel F.H., Gaillard C.A. – Implementation of Bronchoscopic Techniques in the Diagnosis of Ventilator-associated Pneumonia to Reduce Antibiotic Use. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156:1820-1824
10. Kimberley N., Faling L.J., Bartlett J.G. – A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am. Rev Respir Dis*. 1979; 119:337-343

11. **Chastre J., Viau F., Brun P.** – Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 130: 924-929
12. **Chastre J., Fagon J.Y., Borner M.** – Comparison of the usefulness of bronchoalveolar lavage and the protected specimen brush for diagnosing nosocomial bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145:A542
13. **Timsit J.F., Misset B., Francoual S., Goldstein F.W., Vaury P., Carlet J.** – Is protected specimen brush a reproducible method to diagnose ICU-acquired pneumonia? *Chest.* 1993; 104:104-108
14. **Montravers P., Fagon J.Y., Chastre J., et al.** – Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147:38-44
15. **Marquette C.H.** – Bronchoscopy in the diagnosis of lung infections. *Clinique des Maladies Respiratoires Hôpital Calmette CHU de Lille ERS School Courses.* 2003
16. **Thorpe J., Baughman R.P., Frame P., Wessler T.** – Bronchoalveolar lavage for diagnosing acute bacterial pneumonia. *J Infect Dis.* 1987; 155: 855-861
17. **Kahn F., Jones J.** – Diagnosing bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage. *J Infect Dis.* 1987; 155:862-869
18. **Feller-Kopman D., Ernst A.** – The role of bronchoalveolar lavage in the immunocompromised host. *Semin Respir Infect.* 2003 Jun; 18(2):87-94. Review.
19. **Liam C.** – Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in bronchoalveolar lavage from patients with sputum smear-negative pulmonary tuberculosis using a polymerase chain reaction assay. *Respirology.* 1998 Jun; 3(2): 125-9
20. **Nusair S., Kramer M.R.** – The role of fibre-optic bronchoscopy in solid organ, transplant patients with pulmonary infections. *Respir Med.* 1999 Sep; 93(9):621-9. Review.
21. **Soriano A.F.G., Negri M., Antonângelo L., Gomes J.C.P., Pedreira W.L. Jr., Evangelina M.P.A., Velasco I.T.** – Impact of BAL in the Management of Therapy. Positivity of BAL Culture Under Antibiotic Pneumonia With Treatment Failure. *Chest.* 2000; 118:1739-1746
22. **Steinberg K.P., Mitchell D.R., Maunder, R.J., et al.** – Safety of bronchoalveolar lavage in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 556-561
23. **Papazian L., Bregeon F., Thirion X., Denis J.P., Saux P., Perrin G. et al.** – Ventilator-associated pneumonia and mortality (abstract). *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151:A669
24. **Guerra L.F., Baughman R.P.** – Use of bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 1990; 18:169-173
25. **Torres A., de la Bellacasa P.J., Rodriguez-Roisin R., de Anta M.T.J., Vidal A.A.** – Diagnostic value of telescoping plugged catheters in mechanically-ventilated patients with bacterial pneumonia using the metras catheter. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138:117-120
26. **Meduri G.U., Chastre J.** – The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1992; 102 suppl: 555S-563 S
27. **Chastre J., Fagon J.Y., Soler P.** – Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in intubated patients undergoing ventilation: comparison of the usefulness of bronchoalveolar lavage and the protected specimen brush. *Am J Med.* 1988; 85: 499-506
28. **Chastre J., Fagon J.Y., Soler P., Domart Y.** – Quantification of BAL cells containing intracellular bacteria rapidly identifies ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Chest.* 1989; 85:190-192S
29. **Singh N., Rogers P., Atwood C.W.** – Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:505-511
30. **Efrati O., Gonik U., Bielorai B., Modan-Moses D., Neumann Y., Szeinberg A., Vardi A., Barak A., Paret G., Toren A.** – Fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage for the evaluation of pulmonary disease in children with primary immunodeficiency and cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Mar; 48(3):324-9
31. **Torres A.** – Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med.* 2009; 35:9-29