

Una polmonite interstiziale bilaterale ad esordio sub-acuto

Roberta Re¹

Abstract

We report the case of a patient who presents subacute onset of interstitial pneumonia with rapidly progressive respiratory failure, sepsis and acute thrombotic complication. The diagnosis of the underlying pathology, the HIV infection, is made at the fifth day of hospitalisation, while the BAL allows also the detection of Pneumocystis jiroveci and CMV. Here we discuss the importance of an early diagnosis and the management of antibiotic and antithrombotic therapy in this kind of patients.

Keywords: *interstitial pneumonia, immunosuppression, thrombocytopenia*
The subacute onset of a bilateral interstitial pneumonia
CMI 2011; 5(Suppl 2): 27-33

CASO CLINICO

Un uomo di 53 anni si reca in DEA (Dipartimento di emergenza e accettazione) per profonda astenia, malessere generale e un episodio di vomito alimentare. Nell'ultima settimana ha sospeso i farmaci antipertensivi a causa di ipotensione, è ipoessico, ma non lamenta febbre, sudorazioni, dispnea o alterazioni dell'alvo o della minzione.

In anamnesi riferisce diabete mellito in terapia ipoglicemizzante orale, sindrome nefrosica (mai indagata completamente), ipertensione arteriosa e anemia refrattaria; inoltre è stato un debole fumatore e in passato uno sportivo a livello agonistico.

La terapia domiciliare è: gliclazide 1 cpr × 3, ramipril 10 mg, nebivololo 1 cpr, amlodipina 10 mg, doxazosina 4 mg.

In pronto soccorso viene sottoposto a visita medica, nella quale non viene evidenziata alcuna alterazione di rilievo. Inoltre il paziente appare in ottime condizioni generali, normopeso, con buon trofismo muscolare e pressione arteriosa in ortostatismo = 110/70 mmHg.

Dagli esami ematochimici, invece, emergono una moderata anemia normocromica normocitica (Hb = 9,9 g/dl), iposodiemia (Na = 130 mEq/l) e insufficienza renale (creatinina = 1,4 mg/dl), ma soprattutto un importante incremento dei valori di lattato deidrogenasi (LDH = 987 UI/l) senza una causa apparente. L'elettrocardiogramma e la radiografia del torace non evidenziano alterazioni di rilievo. Il paziente, nuovamente indagato, riferisce però un calo ponderale di circa 40 kg nell'ultimo periodo e quindi viene ricoverato con il sospetto di malattia linfoproliferativa o neoplastica (aumento LDH e calo ponderale).

Il giorno successivo all'ospedalizzazione, dopo terapia con antiemetici e idratazione, le condizioni migliorano e vengono richieste gastroscopia, pancolonscopia, marker oncologici (risulterà CEA = 10 ng/ml) ed ecografia dell'addome (da cui emerge la presenza di steatosi epatica).

Il pomeriggio del giorno stesso il paziente viene sottoposto a gastroscopia, a seguito della quale viene riscontrata candidosi esofagea. In serata compare anche febbre

¹ Medicina Interna II,
Dipartimento Medico
AOU "Maggiore della
Carità" Novara

Corresponding author
Dott.ssa Roberta Re
roberta.re@tin.it

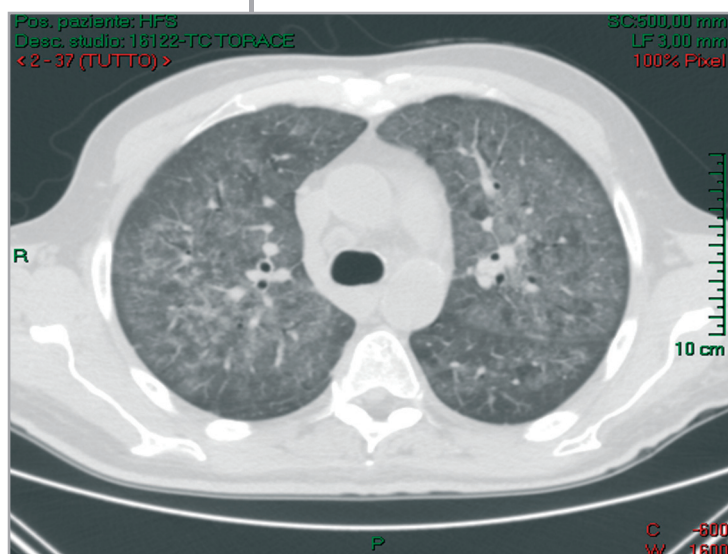


Figura 1

TC torace del paziente al 4° giorno di ricovero: si evidenziano la presenza di una piccola embolia polmonare a carico di un ramo tributario per il lobo inferiore sinistro, ma soprattutto «diffuso incremento della densità parenchimale polmonare, bilateralmente, con risparmio esclusivamente delle regioni parenchimali submantellari; reperto compatibile con pneumopatia interstiziale. Sono presenti inoltre alcuni linfonodi mediastinici ingranditi, il maggiore dei quali localizzato lungo la riflessione aortica, ha maggior asse di 18 mm circa»

con brivido (38,6 °C), e dunque si decide di procedere alle emocolture; inoltre inizia terapia antibiotica con ceftriaxone 2 g ev e levofloxacina 500 mg per os.

Il mattino dopo il paziente è ancora febbrile, ma i parametri (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione O₂, frequenza respiratoria) sono nella norma. Nuovamente indagato, il paziente riferisce tosse secca senza febbre da circa un mese: vengono quindi richieste una TC torace per valutare l'eventuale presenza di patologia interstiziale, tubercolosi o patologia eteroplastica e la ricerca del virus HIV per il riscontro di candidosi esofagea.

Il mattino successivo (4° giorno di ricovero) alle ore 8, dopo essersi alzato dal letto per recarsi in bagno, si accascia a terra senza perdere coscienza, nega alcun sintomo eccetto importante astenia, ma i parametri biochimici sono cambiati: pressione arteriosa (PA) = 140/70 mmHg; frequenza cardiaca = 120 battiti/min, saturazione O₂ = 76% in aria ambiente (AA), frequenza respiratoria (FR) = 28 atti respiratori/min, temperatura = 38,2 °C. Viene somministrato O₂ a bassi flussi, con buona correzione dell'ipossia (saturazione O₂ = 95%); l'ECG rileva tachicardia sinusale, mentre l'emogasanalisi evidenzia ipossia-ipocapnia con bicarbonati e lattati nella norma. Viene quindi richiesta TC torace in urgenza al DEA nel sospetto di malattia tromboembolica (paraneoplastica?). Lesito della TC conferma la presenza di piccola embolia polmonare a carico di un ramo tributario per il lobo inferiore sinistro, ma soprattutto mostra un quadro compatibile con pneumopatia interstiziale (Figura 1).

Gli esami ematochimici mostrano i seguenti risultati: PLTS = 67.000/mm³, WBC = 5.500/mm³, creatinina = 1 mg/dl, LDH = 1.759 UI/l, PCR = 15 mg/l, coagulazione e funzione epatica nella norma. Per cercare le cause di interstiziopatia si richiede l'esecuzione di antigene urinario della *Legionella*, ricerca di micoplasma, *Pneumocystis* (su espettorato), *Citomegalovirus* (CMV), virus di Epstein-Barr (EBV), anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (ENA), anticorpi anti-nucleo (ANA), anticorpi anti-citoplasma dei neutrofilo (ANCA), immunocomplessi circolanti (ICC), frazione C3 del complemento, enolasi neurone-specifica (NSE), *cytokeratin fragment* (CYFRA) nel sospetto diagnostico differenziale anche di linfangite carcinomatosa con sovrainfezione. Viene modificata la terapia antibiotica, sospendendo ceftriaxone e introducendo imipenem; prosegue però con levofloxacina a cui viene aggiunta azitromicina. Le condizioni però peggiorano rapidamente con una progressiva escalation di somministrazione di O₂: Maschera Venturi (MV) 40% 6 l/min → MV 50% → MV 60% 10 l/min. Alle ore 19.00 si registrano temperatura = 40 °C e PA = 90/60 mmHg, dunque si decide di proseguire l'infusione di liquidi (3.500 cc), antipiretici e O₂. Alle ore 20.00 vengono rilevate temperatura = 41 °C e PA = 80/50 mmHg: si effettua quindi il *fluid challenge test* senza risultato, per cui all'idratazione vengono associate le amine (dopamina 5-6 µg/kg). Ma la saturazione non supera 88% in reservoir. In accordo con il collega rianimatore consultato, il paziente incomincia l'uso della maschera a ventilazione continua positiva C-PAP (PEEP = 7,5 cmH₂O).

Alle ore 24.00 i parametri misurati restituiscono i seguenti valori: PA = 100/70 mmHg, saturazione O₂ = 94% in C-PAP, neurologicamente non presenta deficit, diuresi 1.700 ml dalle ore 8.00, FR = 28 atti respiratori/min.

Al mattino il paziente persiste in condizioni di gravità invariate e dal laboratorio giunge la notizia della positività del test HIV; il paziente inizia quindi la terapia con trimetoprim-sulfametossazolo ev e viene sottoposto presso la terapia intensiva all'esecuzione di lavaggio broncoalveolare (BAL) che darà esito di polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e CMV. A causa della presenza di piastrinopenia inaggravante al paziente non era stata somministrata terapia anticoagulante; l'ecocolordoppler degli arti inferiori risultava negativo per le patologie trombotiche.

Durante la degenza nel Reparto di Malattie Infettive, emerge un grave deficit dell'immunità cellulo-mediata (CD4 = 30 cell/μl); il paziente prosegue la terapia con fluconazolo 150 mg per os e trimetoprim-sulfametossazolo ev (20/100 mg/kg/die; 4 fl × 4) e steroidi (beclometasone 4 mg × 2). Per la positività ematica di DNA CMV, il paziente inizia una terapia con ganciclovir ev (5 mg/kg × 2/die; poi per os 900 mg 2 cpr) e ovviamente viene sottoposto a terapia antiretrovirale con atazanavir (400 mg) e raltegravir (400 mg × 2). Dopo 4 giorni dalla diagnosi di embolia polmonare, con aumento delle piastrine a valori > 75.000/mm³ ha iniziato fondaparinux 7,5 mg 1 fl/die. Durante la degenza ha eseguito anche TC encefalo e addome (fegato ingrandito, steatosico) e ricerca di lue, *Toxoplasma gondii*, HCV e HBV, risultati tutti negativi. Alla dimissione il paziente presenta WBC = 3.000 mm³ e LDH = 500 UI/l.

DISCUSSIONE

Alla luce della gravità del quadro clinico ma soprattutto della velocità con cui si è instaurato, sono rimasti, alla fine della faticosa giornata in cui il paziente si è repentinamente aggravato, alcuni quesiti aperti:

- sarebbe stato indicato utilizzare da subito sulfametossazolo/trimetoprim nelle polmoniti interstiziali? Sarebbe stata indicata la terapia steroidea nell'interstiziopatia?
- riguardo alla profilassi antitrombotica: sarebbe stato indicato proporre una profilassi in un paziente anemico ma affetto da sindrome nefrosica e in cui si sospettava una malattia neoplastica?
- riguardo alla terapia antitrombotica: alla luce dei fattori di rischio (ventilazione non invasiva (NIV) + sepsi) sarebbe stato indicato utilizzare mezzi meccanici in un paziente che aveva comunque già manifestato l'evento tromboembolico? Qual è il *cut-off* piastrinico al di sotto del quale non è consigliato utilizzare la terapia anticoagulante?

Le patologie dell'interstizio

Le patologie dell'interstizio (ILD) colpiscono tipicamente il polmone a "zolle": aree sane sono intervallate a zone con alveolite e flogosi interstiziale, fino a quadri di franca fibrosi. In base allo stadio della patologia si

identificano pattern istologici e radiologici differenti [1]:

- *Nonspecific Interstitial Pneumonitis* (NSIP);
- *Cryptogenetic Organizing Pneumonia* (COP);
- *Respiratory Bronchiolitis-associated Interstitial Lung Disease* (RBILD);
- *Desquamative Interstitial Pneumonitis* (DIP);
- *Lymphocytic Interstitial Pneumonitis* (LIP);
- *Acute Interstitial Pneumonitis* (AIP);
- *Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (IPF).

Dal punto di vista anatomico-patologico le lesioni possono evolvere in stadi e in momenti diversi nello stesso paziente, dando origine a quadri differenti ed evolutivi spesso in un *continuum* fino alla fibrosi polmonare [2]. Si passa quindi da un pattern infiammatorio caratterizzato da lesioni a vetro smerigliato, aumentata opacità polmonare senza distorsione dei vasi o dei bronchi prevalentemente localizzato in sede centrale (es. NSIP, DIP, COP) fino ad arrivare a un pattern fibrotico caratterizzato da infiltrati reticolonodulari, formazione di cisti fino alla formazione dell'*honeycomb* (nido d'ape) bilaterale, soprattutto in sede periferica e basale con talvolta coinvolgimento della pleura (es. IPF, COP, sarcoidosi) [3].

Tra le cause più frequenti annoveriamo:

- cause occupazionali e ambientali: polveri inorganiche (silice, asbesto, metalli pesanti), organiche (grano, polveri di uccelli), sostanze che provocano polmoniti da ipersensibilità;
- infezioni: virus, batteri, protozoi, funghi;
- radiazioni: (la radioterapia per la cura dei carcinomi al polmone e alla mammella);
- farmaci: antiaritmici (amiodarone), antiprotettivi, alcuni antibiotici, chemioterapia (CT), statine;
- secondarie a malattie sistemiche, ad esempio reumatologiche: lupus eritematoso sistemico (LES), sindrome di Sjogren, scleroderma, artrite reumatoide (AR), dermatomiosite, sarcoidosi, sindrome di Goodpasture;
- altro: secondo alcune ipotesi la malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD);
- cause sconosciute definite "pneumopatie interstiziali idiopatiche" (IIP).

Tra i fattori predisponenti ricordiamo la O₂-terapia ad alti flussi, il fumo e l'età.

Invece, a seconda dell'insorgenza, leILD possono essere classificate in:

- acute: polmonite eosinofila, ipersensibilità, allergia (farmaci, funghi, ecc), polmonite interstiziale idiopatica, causa infettiva;
- subacute: sarcoidosi, farmaci, sindromi emorragiche, COP, LES, polimiosite, causa infettiva;
- croniche: IPF, sarcoidosi, istiocitosi a cellule di Langerhans.

Il sospetto diagnostico può essere formulato a seguito della rilevazione di un insieme di sintomi (che sono tutti aspecifici), dell'anamnesi e dei risultati di alcuni esami strumentali [4].

I sintomi che possono essere rilevati sono: febbre, dispnea progressiva, toracoalgia atipica, tosse secca, emottisi, respiro sibilante.

All'Rx torace possono essere evidenziati alterazioni reticolari bibasali, noduli fibrotici fino a nido d'ape. Ma l'Rx potrebbe anche essere negativa.

L'ecocardiografia deve essere eseguita per valutare l'ipertensione polmonare.

La TC ad alta risoluzione (HRCT) stabilisce entità e distribuzione, ed è in grado di effettuare la diagnosi differenziale: infatti può trattarsi di linfonodi mediastinici, neoplasia, enfisema. Può inoltre evidenziare la presenza di opacità a vetro smerigliato, opacità degli spazi aerei a chiazze prevalentemente periferiche, un aumento sfumato della densità polmonare, un quadro reticolare (maggiormente ai campi inferiori) con ispessimento dei setti interlobulari. Le aree a nido d'ape, le bronchiectasie da trazione e la fibrosi sottopleurica possono comparire a seconda dello stato della malattia.

Inoltre deve essere eseguita la broncoscopia con BAL e biopsia o *brushing*.

Tramite spirometria è possibile rilevare un pattern restrittivo con riduzione di capacità polmonare totale, volume residuo, FEV1 (volume espiratorio massimo in un secondo) e capacità vitale forzata.

L'EGA può evidenziare ipossia e alcalosi respiratoria (ipossia soprattutto da sforzo)

Può essere necessario eseguire anche una biopsia a cielo aperto.

Tra le cause infettive è importante ricordare [4,5]:

- batteri: *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*;
- miceti o protozoi: *Pneumocystis jirovecii* (PCP);

- virus: virus respiratorio sinciziale, virus parainfluenzali 1 e 3, adenovirus, virus influenzali, virus Cocksackie A, citomegalovirus, virus del morbillo, varicella-zoster virus.

Per quanto riguarda la terapia, le polmoniti interstiziali beneficiano dei comuni antimicrobici, come riportato dalle linee guida [6-8], quali macrolidi e fluorochinoloni, ad esempio:

- claritromicina (500 mg ogni 12 h per os o ev);
- levofloxacina (500-750 mg/die);
- doxiciclina (100 mg ogni 12 h per os).

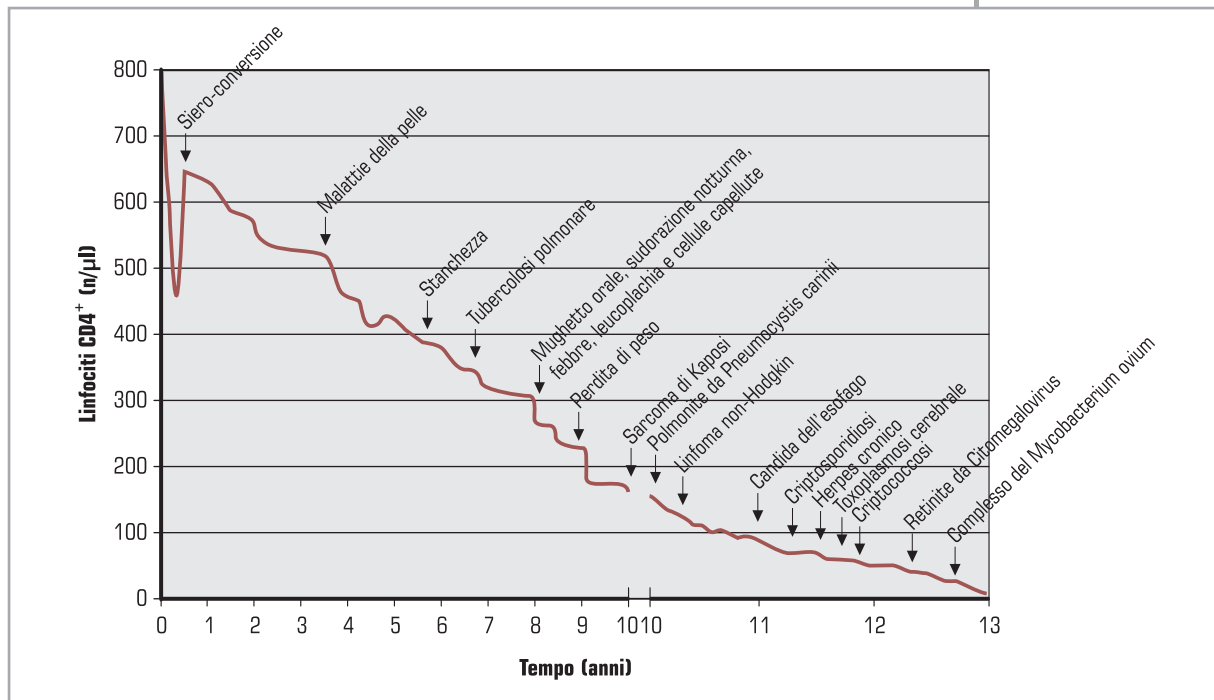
Polmoniti interstiziali da *Pneumocystis jirovecii*

PC [7] è un patogeno opportunistico che causa malattia solo quando le difese dell'ospite sono compromesse, più frequentemente in presenza di deficit dell'immunità cellulo-mediata, che si verifica per lo più in corso di emopatie maligne, malattie linfoproliferative, chemioterapia e AIDS [9].

Circa il 30% dei pazienti con infezione da HIV ha una polmonite da *Pneumocystis* come diagnosi di esordio dell'AIDS e più dell'80% dei malati di AIDS sviluppa questa infezione prima o poi in assenza di profilassi (Figura 2), di solito se le cellule T helper CD4+ sono < 200/ml (Tabella I).

I sintomi di presentazione sono abbastanza aspecifici: febbre, dispnea e tosse secca, non produttiva, che può evolvere in forma subacuta nel corso di diverse settimane o decorrere acutamente nel giro di alcuni giorni. La radiografia del torace può evidenziare infiltrati peri-ilari bilaterali diffusi, ma nel 20-30% dei pazienti affetti risulta normale. La diagnosi richiede la dimostrazione istopatologica del microrganismo mediante colorazione con argento-metenamina, Giemsa, Wright-Giemsa, Grocott modificato, Weigert-Gram o colorazione con anticorpi monoclonali, quindi sono necessari i campioni di escreato ottenuti con l'espettorazione o con la broncoscopia. La sensibilità media è del 60% per l'espettorato e del 90-95% per il BAL. La mortalità complessiva tra i pazienti ricoverati va dal 15 al 20%.

Per quanto riguarda la terapia, il farmaco di scelta è il trimetoprim-sulfametossazolo TMP-SMX 20/100 mg/kg/die in 4 dosi ev o per os per 21 giorni; è importante ricordare che non si deve ritardare l'inizio della terapia per timore che essa possa compro-



mettere la diagnosi, perché le cisti persistono per settimane.

In alternativa è possibile somministrare pentamidina 3-4 mg/kg ev una volta al giorno, atovaquone 750 mg per os bid, trimetoprim 20 mg/kg/die per os con dapstone 100 mg/die per os o clindamicina 300-450 mg per os qid con primachina 15 mg/die per os; tutti questi chemioterapici, però, sono gravati da maggiori effetti collaterali e da minor tollerabilità [12].

Di fondamentale importanza è l'uso dei corticosteroidi: soprattutto se la pressione arteriosa di ossigeno (PaO_2) è < 70 mmHg (prednisone 40 mg/bid o suo equivalente per i primi 5 giorni, poi 20 mg/bid per i successivi 5 giorni e infine 20 mg/die per tutta la durata del trattamento). I corticosteroidi riducono l'ipossia, la necessità di intubazione e la fibrosi tardiva.

La terapia di supporto è rappresentato dall' O_2 -terapia, e talora può essere necessaria una PEEP per mantenere la PaO_2 > 60 mmHg.

Volutamente non si discute riguardo la scelta della terapia antiretrovirale in quanto di competenza specialistica e al di là degli scopi di questo articolo.

Profilassi e terapia per il tromboembolismo venoso

Riguardo al tromboembolismo venoso, le linee guida di *American College on Chest Physicians* del 2008 [13] danno l'indicazione di sottoporre a profilassi antitrombotica i pazienti ricoverati con scompenso cardiaco congestizio o insufficienza respiratoria acuta o che sono allettati e che presentano uno dei seguenti fattori di rischio: neoplasia attiva, pregressa malattia tromboembolica, sepsi o malattia neurologica acuta o malattia infiammatoria intestinale. In questi pazienti è indicata la profilassi con eparina a basso peso molecolare, eparina non frazionata o fondaparinux (grado 1A). Per saper quantificare il rischio trombotico al ricovero e al variare delle condizioni cliniche sarebbe opportuno

Figura 2

Epoca di comparsa delle principali infezioni opportunistiche e neoplasie in relazione al declino dei linfociti CD4+ nel corso della malattia da HIV. Modificato da [10]

Tabella I

Correlazione tra forma di immunodepressione e patogeni. Modificato da [11]

Alterazione		Patogeni
Grave ipogammaglobulinemia*		Capsulati: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Neutropenia		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , enterobatteriacee, <i>Staphylococcus aureus</i> , aspergillo
Deficit dell'immunità cellulo-mediata:	Conta CD4 < 500/ μl	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	Conta CD4 < 200/ μl	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , istoplasma, criptococco
	Conta CD4 < 50/ μl	Citomegalovirus, <i>Mycobacterium avium</i> intracellulare

* IgG sottotipi 2 e 4 costituiscono il 25% degli IgG totali. Deficit primitivi o acquisiti in sindrome nefrosica o enteropatia proteino-disperdente, malattie linfoproliferative causano grave ipogammaglobulinemia. I pazienti affetti da HIV producono Ig poco efficaci

valutare i pazienti ricoverati tramite tabelle di rischio, come ad esempio lo score di Ginevra [14] o lo score di Goldhaber, lo score Barbar, lo score FADOI Toscana-Campania. Con l'applicazione di tali score si sarebbe potuto in effetti aver conferma della non necessità all'ingresso di somministrare terapia profilattica a questo specifico paziente.

Per quanto riguarda il *cut-off* piastrinico, molto spesso viene indicata genericamente "piastrinopenia" per suggerire cautela nella somministrazione sia di profilassi sia di terapia nei pazienti piastrinopenici. Generalmente viene indicato un *cut-off* di 50.000-70.000 piastrine (sia per profilassi sia per terapia) e solamente nel caso di fondaparinux la somministrazione non è indicata al di sotto di 50.000 piastrine, per cui la non somministrazione della terapia antitrombotica in questo paziente che ha manifestato una complicanza tromboembolica è stata una manifestazione di estrema prudenza in un paziente con piastrinopenia ingravescente (seppur ancora nel range consentito) che poteva sviluppare una coagulazione intravasale disseminata in quanto settico. Ovviamente in questa categoria di pazienti può essere buona norma utilizzare farmaci a più breve durata d'azione proprio per ridurre al mi-

nimo i rischi emorragici rispetto a farmaci con più lunga emivita come fondaparinux. Per quanto riguarda le misure profilattiche meccaniche generalmente vengono indicate in profilassi in pazienti che non possono essere sottoposti a terapia farmacologica [15]; poco si sa, invece, su coloro che hanno già manifestato l'evento: è ragionevole però pensare che un paziente che ha già una manifestazione trombotica in atto sia sicuramente a rischio e soprattutto se non viene sottoposto a terapia farmacologica possa giovare di questi presidi.

In conclusione, il sospetto clinico e l'anamnesi precisa e approfondita possono salvare la vita ai nostri pazienti. Alcune volte ci lasciamo fuorviare da diagnosi precostituite e non seguiamo un percorso mentale coerente. È indispensabile valutare tutte le ipotesi diagnostiche e analizzarle singolarmente e ovviamente nella globalità di insieme del paziente.

DISCLOSURE

L'Autrice dichiara di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Travis W, Talmadge E, King Jr. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304
2. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, Gross BH, Müller N, Schwartz DA et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1215-23
3. King TE Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 268-79
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus. Classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304
5. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S27-S72
6. British Thoracic Society (BTS) Pneumonia Guidelines Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults - 2004 update. Published on BTS website www.brit-thoracic.org.uk/ on 30/04/04
7. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM; ATS Pneumocystis Workshop Participants. An official ATS workshop summary: recent advances and future directions in *Pneumocystis* Pneumonia (PCP). *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 655-64
8. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S27-S72

9. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1–166. Disponibile all'indirizzo: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (ultimo accesso febbraio 2011)
10. Center for Diseases Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. Atlanta, December 18, 1992 / 41(RR-17). Disponibile all'indirizzo: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm> (ultimo accesso febbraio 2011)
11. Shelhamer JH, Toews GB, Masur H, Suffredini AF, Pizzo PA, Walsh TJ et al. NIH conference. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Ann Intern Med* 1992; 117: 415-31
12. Huang L, Stansell J, Osmond D, Turner J, Shafer KP, Fulkerson W et al. Performance of an algorithm to detect *Pneumocystis carinii* pneumonia in symptomatic HIV-infected persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Chest* 1999; 115: 1025-32
13. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S
14. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva Score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165-71
15. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD001484