

Infecciones respiratorias graves en pacientes inmunodeprimidos de causa oncohematológica.



Díaz Flores M.I., Quiroga Cantero E, Llampén López M.L.,
Gutiérrez Carrasco I, Márquez Vega C.
Unidad de Oncología. Hospital Universitario Virgen del Rocío
Dir. Corresp.: Díaz Flores MI E-mail: midiazflores@gmail.com

Resumen: **Introducción:** Las infecciones respiratorias graves en pacientes oncohematológicos suponen una causa importante de morbimortalidad. El objetivo es conocer la casuística de nuestra unidad.

Material y métodos: Revisión retrospectiva de casos ocurridos entre 2008-2011 en el Hospital Virgen del Rocío.

Resultados: Se analizaron 27 episodios. La clínica más frecuente fue la tos (81.5%). Presentaron hipoxemia el 96% y hasta el 44% precisó algún tipo de soporte ventilatorio. Dentro del estudio microbiológico, en el 37% se encontró un agente causal; siendo los virus los agentes más frecuentes: 30% virus respiratorio sincitial, 20% gripe A, 20% citomegalovirus. La mortalidad fue del 18.5%.

Conclusión: Los virus son los agentes causales más aislados, aunque en la mayoría de los casos no consigue identificarse el agente causal.

Palabras Clave: Infecciones respiratorias. Paciente inmunodeprimido. Cáncer.

Abstract: **Background:** Severe respiratory tract infection has a serious impact on morbidity and mortality in immunocompromised cancer patients. The aim of the study is to obtain information about this pathology in our unit.

Methods: Retrospective review of cases between years 2008-2011 in a tertiary level centre in Seville.

Results: We analyzed 27 cases. The clinical finding more frequently found was cough (81.5%). Until 96% of patients had hypoxemia and 44% needed any kind of ventilatory support.

We found a causative agent in 37% of the total cases, where viral agents were the most commonly isolated: respiratory syncytial virus 30%, influenza A virus 20% and cytomegalovirus 20%. Our mortality rate was 18.5%.

Conclusions: Viral agents are the most frequently isolated, although in the majority of cases we are not able to identify a causative agent.

Key words: Respiratory tract infections. Immunocompromised host. Cancer.

Recibido: 03-03-2014 Aceptado:08-04-2014

Vox Paediatrica 2014; XXI(1):22-28

Introducción

El uso de terapias altamente citotóxicas con gran poder mieloablativo así como la mejora en las técnicas quirúrgicas y radioterápicas han conseguido aumentar la supervivencia del cáncer en la infancia, con cifras que se establecen en torno al 80% a los 5 años. Sin embargo estas terapias han incrementado el riesgo de adquirir diferentes tipos de infecciones [1].

Las infecciones respiratorias tienen una incidencia no bien conocida, oscilando entre 0,5-34%, si bien las poblaciones de estudio y definiciones son heterogéneas [2-4].

La clínica fundamentalmente es respiratoria, aunque en ocasiones pueden presentar síntomas característicos de algún germen [5].

La etiología es variable y depende fundamentalmente del tipo de inmunidad más afectado, así como el grado y tiempo de inmunosupresión. Las bacterias parecen ser las más frecuentes en el curso temprano y los hongos en estadios más avanzados. Los virus están demostrando un papel importante como agentes causales [5-9].

El tratamiento tiene dos vertientes, una de ellas basada en las medidas de soporte y otra que incluye el tratamiento etiológico. Éste último debe cubrir los gérmenes más habituales según la sospecha y el estado clínico del paciente; y ser modificado en función de la evolución y las pruebas complementarias [10,11].

En nuestro centro, existe un protocolo clínico sobre el manejo de pacientes oncohematológicos con neumopatía creado por un grupo de trabajo formado por hematólogos, oncólogos, intensivistas, neumólogos, cirujanos y radiólogos pediátricos; así como microbiólogos, anatompatólogos y preventivistas. La intención era establecer unas directrices para el manejo de estos pacientes desde el punto de vista de las pruebas diagnósticas, tratamiento de soporte y antibiótico basado en las últimas evidencias científicas. El tratamiento varía según la clínica, el tipo de paciente y el tipo de infiltrados. El resumen se detalla en la **figura 1**.

Nuestro estudio pretende conocer la incidencia, etiología, características clínicas y pronóstico de estas infecciones en nuestro medio.

Material y Métodos

Se revisaron retrospectivamente 30 episodios de 27 pacientes de oncohematología pediátrica desde junio-2008 hasta julio-2011. Los datos fueron recogidos en una base de datos e incluía múltiples variables de interés.

Se **incluyeron** pacientes con:

- Fiebre (temperatura axilar $> 38,5^{\circ}\text{C}$ puntual o $> 38^{\circ}\text{C}$ mantenida $>$ de 1 hora) asociada a dificultad respiratoria.
- Neoplasias oncohematológicas en tratamiento de su enfermedad.

- Enfermedades hematológicas no malignas que hayan recibido trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Se **excluyeron** 3 pacientes: 1 paciente en remisión completa de leucemia que ya había finalizado el tratamiento de su enfermedad, 1 paciente por inmunosupresión primaria previo a la realización del trasplante, 1 paciente con fiebre, síntomas catarrales sin dificultad o insuficiencia respiratoria.

El estudio fue aprobado por nuestro comité ético y cumple con la normativa legal vigente.

Resultados

Se registraron 27 casos de 23 pacientes cuyas características demográficas se encuentran en la **tabla I**. La incidencia fue del 0.06 % para el periodo descrito.

Se recogió la actividad del tumor en el momento del episodio. En los pacientes de Oncología se encontró que la mayoría de los pacientes se encontraban en periodo de remisión completa ($6/16 = 37,5\%$). En frecuencia, le siguieron los pacientes con progresión de la enfermedad con un 25% ($N=4$), con recidiva el 12,5% ($N=2$), y con remisión completa el 6,25% ($N=1$). Ningún paciente se encontraba con enfermedad estable y en 3 pacientes no se evaluó el estado de la enfermedad.

En los pacientes afectos de hemopatías malignas, se dividieron según el estadio y tratamiento: inducción a la remisión, consolidación, mantenimiento, reinducción y postrasplante. De los 7 casos estudiados, 3 (42%) se encontraban en remisión completa (*2 recibiendo tratamiento de consolidación y 1 de mantenimiento*), 2 (28,5%) en el tratamiento de inducción a la remisión, otro en el tratamiento de reinducción por recaída. Un último paciente se encontraba en fase pretrasplante de una leucemia mielomonocítica crónica.

En los 4 restantes casos, se trata de pacientes sometidos a TPH por patología no maligna.

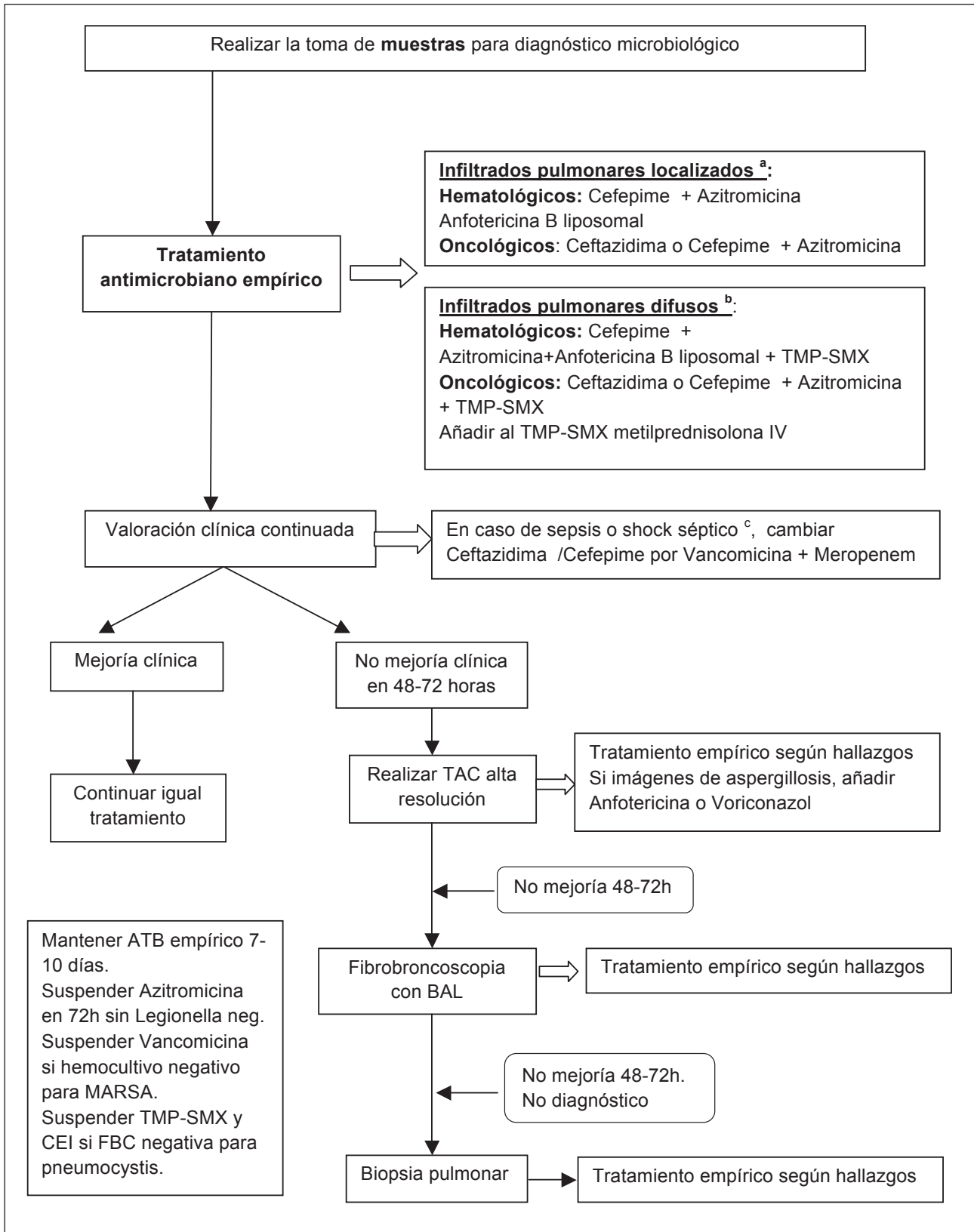
La **clínica de presentación** más frecuente fue la tos (81,5%), seguida de dolor torácico (25,9%) y abdominal (18,5%); cianosis (25,9%) y hemoptisis (7,4%). La hipoxemia apareció en 96% de los pacientes y el 40,7% desarrolló síndrome de distrés respiratorio agudo.

En nuestra serie, el 57,6% de los casos presentaron neutropenia < 500 células/mm³ con una duración media de 8,46 días.

Evaluando las **técnicas de imagen**, se realizó **radiografía de tórax (Rx)** en todos los pacientes; en el 85,2% se encontraron imágenes patológicas. Se llevó a cabo **TAC torácico** en el 63%, todos con hallazgos patológicos. De los cuatro pacientes con Rx normales, se realizó TAC sólo en tres, presentando los tres casos alteraciones. La concordancia entre los hallazgos Rx y TAC fue del 66,6%.

Se extrajeron **hemocultivos** en el 100% de los pacientes, siendo positivos 25,9%. Aislándose *S. epider-*

Figura 1: Esquema sobre el manejo terapéutico de los pacientes.



^aEn los infiltrados localizados, la etiología más probable son las bacterias pero en pacientes hematológicos, siempre se deben cubrir hongos.

^bEn los infiltrados difusos, hemos de tener presente además la posibilidad de pneumocystis como causante del cuadro.

^cCuando el paciente presenta clínica de sepsis, debe ampliarse el espectro antibiótico para una mayor cobertura.

TMP-SMX: trimetopín-sulfametoxazol.

Tabla I: Características de los pacientes: en la siguiente gráfica se detalla el sexo, la edad, la enfermedad de base de los pacientes, así como el estadio de la enfermedad. Los subíndices ^{1x}, ^{2z}, ¹¹ⁿ hacen referencia a varios episodios sufridos por el mismo paciente.

Caso	Sexo	Edad (meses)	Enfermedad de base	Actividad del tumor
1x	Mujer	35	TPH Síndrome de Hurler	-
2x	Mujer	39	TPH Síndrome de Hurler	-
3x	Mujer	48	TPH Síndrome de Hurler	-
4	Mujer	66	TPH Síndrome Mielodisplásico	-
5	Hombre	94	L. linfoblástica T	Remisión completa. Consolidación
6	Hombre	67	L. linfoblástica T	Inducción a la remisión
7z	Mujer	34	L. linfoblástica T	Remisión completa. Consolidación
8z	Mujer	56	L. linfoblástica T	Remisión completa. Mantenimiento.
9	Mujer	118	L. mieloblástica	Inducción a la remisión
10	Mujer	147	L. linfoblástica B	Recaída. Reinducción
11	Hombre	30	L. mielomonocítica	Pretrasplante.
12	Hombre	192	Linfoma B. S. Duncan.	Remisión completa
13	Hombre	74	Linfoma de Hodgkin	No evaluado
14	Mujer	144	Linfoma No Hodgkin	Remisión completa
15	Hombre	150	Linfoma linfoblástico	No evaluado
16	Hombre	67	Linfoma Burkitt	Remisión completa
17	Mujer	52	Neuroblastoma	Recidiva
18	Hombre	58	Neuroblastoma	Remisión completa
19	Hombre	17	Histiocitosis sistémica	Recidiva
20	Mujer	7	Tumor Wilms	Progresión
21	Mujer	20	Meduloblastoma	Remisión completa
22	Hombre	130	Meduloblastoma	Remisión completa
23	Mujer	76	Meduloblastoma	Remisión parcial
24	Hombre	71	Meduloblastoma	No evaluado
25n	Hombre	84	Sarcoma Ewing	Progresión
26n	Hombre	85	Sarcoma Ewing	Progresión
27	Mujer	160	Sarcoma Ewing	Progresión

TPH= Trasplante de progenitores hematopoyéticos. L= leucemia.

Tabla II: Estudios microbiológicos realizados

Prueba realizada	Realización	Resultados positivos	Otros datos
Espuito espontáneo ^a	22.2% 8 (N=6)	0%	1 contaminado
Antigenuria Legionella	77.8% (N=21)	0%	
Antigenuria Neumococo	81.5% (N=22)	0%	
VRS en aspirado nasofaríngeo	70.4% (N=19)	21%	
Influenza A	62.9% (N=17)	11.7%	
Influenza B	59.2% (N=16)	0%	
Antigenemia de CMV en sangre	44.4% (N=12)	16.6%	100% casos, pacientes hematológicos.
Galactomananos en sangre	66.7% (N=18)	22.2%	75% casos, pacientes hematológicos
FBC con BAL	22.2% (N=6)	50%	Candida albicans Aspergillus spp Haemophilus influenza
Hemocultivo	100% (N=27)	25.9%	
PAAF	7.4% (N=2)	0%	

VRS: Virus respiratorio sincitial BAL: Lavado bronquioalveolar.

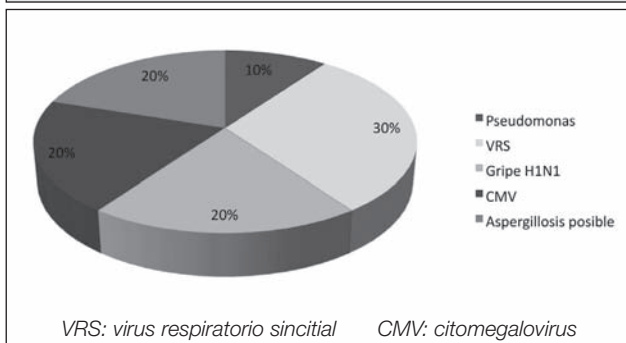
^aLa edad de los pacientes que se realizó el esputo inducido tuvo una media de 121 meses (67-160 meses)

midis (5), S.hominis (1) y Pseudomona aeruginosa + Stenotrophomonas maltophilia (1).

El resto de estudios para el diagnóstico microbiológico se encuentran resumidos en la **tabla II**.

De todos los aislamientos, sólo fueron considerados causales del cuadro respiratorio los hallazgos en 10 pacientes (37%) y se presentan en el **gráfico 1**. Sólo en un paciente se realizó un diagnóstico de certeza (*necropsia*) y confirmó la presencia en sangre y pulmón de Pseudomonas aeruginosa + Stenotrophomonas maltophilia.

Gráfico 1: Aislamientos que fueron considerados causales en el proceso



Respecto a los procedimientos invasivos, se llevaron a cabo **fibrobroncoscopia y lavado bronquioalveolar (BAL)** sólo en un 22,2% (6 casos). El 50% fue positivo, encontrándose: Candida albicans, Aspergillus spp y Haemophilus influenzae. La **toma de muestras de tejido pulmonar**, con técnica de punción aspiración con aguja fina, sólo se realizó en dos pacientes (7,4%), en ambas se encontraron metástasis de la enfermedad de base y cultivos negativos.

Respecto al **tratamiento etiológico**, en el 37% de los casos se administró la antibioterapia empírica según el protocolo inicial redactado por un comité especializado y basado en las últimas evidencias científicas. Durante la evolución, hasta el 66.7% de los pacientes, precisaron uno o varios cambios de tratamiento. En la mayoría de los casos (83%), el cambio se realizaba ante la no mejoría del paciente; mientras que sólo en un 17%, por la sospecha o el aislamiento de un germen.

Requirieron **soporte ventilatorio** el 44,4% de los pacientes. Se intentó **ventilación no invasiva (VNI)** en siete pacientes, de los cuales, sólo en uno fue efectiva evitando la intubación. Precisarón **Ventilación mecánica convencional** el 40,7% (11) con una duración media de 14,8 días (1-43 días). De estos 11 pacientes, 7 (63,6%), requirieron **ventilación de alta frecuencia (VAFO)** con una duración media de 4,5 días (0-19 días).

El tiempo de **estancia** hospitalaria por episodio fue de 24,48 días (5-110 días) y hasta el 51,9% de los pacientes requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCIP), con una duración media de 18,2 días.

De los 27 pacientes, fallecieron 5 (18,5%): tres por progresión de la enfermedad y solo dos a causa del

proceso infeccioso. Los diagnósticos definitivos según la historia clínica y la necropsia se detallan en la **tabla III**.

Tabla III: Características y causa del éxitus en los pacientes fallecidos

Paciente	Edad	Enfermedad base	Causa del éxitus
1	76 meses	Meduloblastoma	Sepsis con infección pulmonar por Pseudomonas aeruginosa y Stenotrophomonas maltophilia.
2	7 meses	Meduloblastoma	Metástasis pulmonares por progresión de la enfermedad de base
3	160 meses	Sarcoma de Ewing	Metástasis pulmonar con progresión de la enfermedad de base
4	85 meses	Sarcoma de Ewing	Metástasis pulmonar con progresión de la enfermedad de base
5	192 meses	Linfoma células B	SDRA secundario a infección pulmonar

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo

Discusión

El objetivo del estudio era conocer la casuística y características de las infecciones respiratorias en este grupo de pacientes, ya que no hemos encontrado datos similares en nuestro medio.

La incidencia, relativamente baja respecto a la literatura puede deberse a la exclusión de pacientes que no ingresaron en la unidad, bien porque el estado clínico no lo requería o porque fueron atendidos en sus centros; este hecho podría suponer una selección de los casos más graves.

En nuestra serie existe una mayor proporción de pacientes con tumores sólidos (65% de los casos), frente a los que padecían enfermedades hematológicas malignas. En los diferentes estudios que incluyen ambos grupos de pacientes suele observarse, sin embargo, una mayor proporción de pacientes con leucemias^[2]. Creemos que en nuestro caso, al desarrollarse el proyecto desde el área de Oncología, había una mayor atención hacia posibles pacientes a incluir en el estudio y que, por tanto, esto pueda originar un cierto sesgo.

Respecto al estadio de la enfermedad de base, en los pacientes oncológicos, la mayoría se encontraban en remisión completa (38%), seguida de aquellos que presentaban enfermedad progresiva (25%) y de recidiva

de la misma (13%). Los estudios han demostrado que en los pacientes oncológicos, el riesgo es mayor mientras el paciente se encuentra en fase de tratamiento, pero que al acabar este periodo, la incidencia disminuía a niveles similares a los de la población general.^[2]

En los pacientes hematológicos, la mayor parte de los casos se encontraban en el tratamiento de inducción o reinducción (55%), seguidos de los que realizaban tratamiento de consolidación (30%); lo cual coincide con otros estudios publicados.^[2, 4] Esto es debido a la mayor intensidad del tratamiento quimioterápico y a la presencia de la inmunosupresión por la propia leucemia.

La clínica típica de nuestros pacientes fue la respiratoria, predominando la tos, hecho que concuerda con lo hallado por otros autores, y que refleja la inespecificidad de los hallazgos en un cuadro potencialmente tan grave.^[2]

En cuanto a los aislamientos, autores como Keen-gwe^[12] alcanzan un 27%, mientras que en nuestra revisión hemos identificado hasta un 37%. La etiología se asemeja a lo descrito por éste y otros autores: nuestra serie tiene un predominio de agentes virales, especialmente los respiratorios (*VRS* 30%, *Influenza* 20%). Siendo menos frecuentes los agentes bacterianos y fúngicos. En la literatura los virus suponen un 20% de los casos, que ascendía al 40% si se tenía en cuenta coinfecciones por otros gérmenes^[12]. En un estudio realizado sobre pacientes con fiebre neutropénica, el 57% de los mismos presentaban infecciones por virus respiratorios, siendo el *VRS* el más común.^[9] Ninguno de nuestros pacientes falleció a causa de infecciones virales aisladas, aunque sí registramos casos que presentaron complicaciones como sobreinfección bacteriana y SDRA y que han sido descritas por diferentes autores.^[13, 14]

Se realizaron radiografía simple de tórax en todos los pacientes, el 85% de los cuales presentaron hallazgos patológicos. Se llevó a cabo **TAC torácico** en el 63% de los casos anteriores, siendo todos patológicos. En un estudio sobre pacientes pediátricos con infecciones respiratorias se destacan las ventajas del TAC, tanto de sensibilidad como de especificidad respecto a la radiografía simple.^[15] El TAC también ayuda a caracterizar los infiltrados y si fuese necesario a localizar la zona para la realización de toma de muestras.^[16, 17] Por lo que muchos autores recomiendan realizar el TAC de una manera precoz^[15-17].

El hemocultivo fue positivo en un 25.9% de los pacientes, siendo la gran parte *Staphylococcos* coagulasa negativo, y que atribuimos al amplio uso de dispositivos vasculares y que no son considerados habitualmente causantes de infecciones respiratorias.

Es bien conocido el papel de la FBC y el BAL en el establecimiento del diagnóstico de infección en estos pacientes^[18]. La rentabilidad para aislar un agente infeccioso en algunas series oscila del 42-53% con una tasa

de complicaciones que alcanza el 30%; este porcentaje relativamente alto es debido a la gravedad inherente a los pacientes.^[19] Algunas series, describen que en niños inmunocomprometidos de cualquier etiología con infiltrados pulmonares, la FBC junto al BAL permitía llegar a un diagnóstico de confirmación hasta en un 83.9%, con aislamiento de gérmenes en 36%, por lo que concluyen que la FBC debería ser una herramienta diagnóstica de uso precoz en pacientes con cuadros respiratorios severos.^[20] La adición a la FBC con BAL de otras técnicas diagnósticas como el cepillado bronquial protegido (**CBP**), el aspirado fibrobronquial o la biopsia transbronquial supone una escasa mejoría en la rentabilidad diagnóstica^[21, 22]; en un subestudio realizado sobre la optimización de los distintos procedimientos de la FBC, el diagnóstico del BAL fue de un 94% (65/69), el CBP 46% (29/63) y el aspirado fibrobronquial del 74% (14/19), aunque sólo un caso de CBP no fue diagnosticado por BAL. La biopsia transbronquial se excluyó de este subanálisis, realizándose en 11 casos (de un total de 200 pacientes) con una positividad de resultados en 6 (55%), por lo que los autores recomiendan su realización exclusivamente en casos infiltrados nodulares localizados^[22]. Dada el bajo número de nuestra serie, es difícil establecer comparaciones. La escasez de fibrobronoscopias realizadas, creemos que puede ser debido a un rápido empeoramiento de los pacientes (*que dificultaría la realización de la técnica*), a una baja concienciación sobre la búsqueda del agente o a problemas de planificación hospitalaria.

Respecto al pronóstico, nuestra mortalidad fue del 18.5%, aunque solo dos de los pacientes murieron por la infección respiratoria, ya que los tres restantes se atribuyeron a su enfermedad de base. En 1992, se publica una supervivencia del 26% cuando precisan ingreso en UCIP^[23] y en 1999, asciende hasta el 44.4%^[12]. Nuestra supervivencia del 81.5% supone una importante mejoría que atribuimos a un manejo más precoz y agresivo de la infección y a un mayor desarrollo de las técnicas de soporte. En este sentido la VNI está cobrando mayor importancia en este tipo de pacientes. Essouri alcanza un porcentaje de éxito del 97%, aunque estos resultados deben ser tomados con cautela, ya que el número de pacientes era bajo^[24]. El escaso éxito en nuestra unidad, creemos que podría estar en relación al desconocimiento de la técnica (*que está sufriendo actualmente un amplio desarrollo*) y a la rápida evolución de estos pacientes, que en muchos casos no permite indicarla.

Las infecciones respiratorias graves en pacientes inmunocomprometidos conllevan una importante morbimortalidad, aunque su supervivencia está en aumento. La mejora en las técnicas diagnósticas y en la medicina intensiva abre un camino esperanzador para estos pacientes.

Bibliografía

1. Jemal AJ, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. 2009. American Cancer Society. Doi: 10.3322/caac.20006.
2. Shaw NJ, Elton R, Eden OB. Pneumonia and pneumonitis in childhood malignancy. *Acta Paediatr* 1992; 81: 222-6.
3. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1296-1304.
4. Salzer W, Dinndorf P, Dreyer ZA, Hilden J, Reaman GH. Analysis of infectious complications in infants with acute lymphoblastic leukemia treated on the Children's Cancer Group Protocol 1953. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 398-405.
5. Pizzo P, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th Ed. Editorial: Lippincott Williams & Wilkins. 2010. p.1190-1242.
6. Bergen GA, Shelhamer JH: Pulmonary infiltrates in the cancer patient: New approaches to an old problem. *Infect Dis Clin North AM* 1996; 10: 297-325.
7. Bailey L, Reilly A, Rheingold S. Infections in pediatric patients with hematologic malignancies. *Semin Hematol* 2009 Jul; 46: 313-24.
8. Koskenvuo M, Möttönen M, Rahiala J, Saarinen-Pihkala U, Riikonen P, Waris M et al. Respiratory Viral Infections in children with leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 974-980.
9. Torres JP, Labraña Y, Ibañez C, Kasaneva P, Farfán M, De la Maza V et al. Frequency and clinical outcome of respiratory viral infections and mixed viral-bacterial infections in children with cancer, fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 889-893.
10. El Saleeby C, Somes GW, De Vincenzo JP, Gaur A. Risk factors for severe Respiratory Syncytial Virus disease in children with cancer: the importance of lymphopenia and young age. *Pediatrics* 2008. 121; 2: 235-243.
11. Neville K, Renbarger J, Dreyer Z. Pneumonia in the immunocompromised pediatric cancer patients. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 21-32.
12. Keengwe I, Stansfield F, Eden O, Nelhans N, Dearlove O, Sharples A. Paediatric oncology and intensive care treatments: changing trends. *Arch Dis Child* 1999; 80: 553-555.
13. El-Mahallawy HA, Ibrahim MH, Shalaby L, Kandil A. Community respiratory viruses as a cause of lower respiratory tract infections following suppressive chemotherapy in cancer patients. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2005; 17: 121-126.
14. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2009; 362: 45-55.
15. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenerger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *Am J Roentgenol*. 1997; 169: 1347-53.
16. Copley SJ. Application of computed tomography in childhood respiratory infections. *Br Med Bull*. 2002; 61: 263-79.
17. Heussel CP. Importance of pulmonary imaging diagnostics in the management of febril neutropenic patients. *Mycoses*. 2011; 54 (Suppl 1): 17-26.
18. Ratjen F, Costabel U, Havers W. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in immunosuppressed children with pulmonary infiltrates. *Arch Dis Child*. 1996; 74: 507-511.
19. Num Efrati O, Gonik U, Biorai B, Modan-Moses D, Neumann Y, Szeinberg A et al. Fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage for the evaluation of pulmonary disease in children with primary immuno-deficiency and cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 324-329.
20. Efrati O, Sadeh-Gornik U, Modan-Moses D, Barak A, Szeinberg A, Vardi A et al. Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in pediatric patients with lung disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10: 80-4.
21. Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC, Stoller JK, Mehta AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest*. 2004; 125: 712-22.
22. Raño A, Agustí C, Jiménez P, Angrill J, Benito N, Danés C et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax*. 2001; 56: 379-87.
23. Heney D, Lewis IJ, Lockwood L. The intensive care unit in paediatric oncology. *Arch Dis Child* 1992; 67: 294-298.
24. Essouri S, Chevret L, Durand P, Hass V, Fauroux B, Devictor D. Non invasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2006; 7: 329-34.