

Un complicato caso di trombosi venosa profonda

Elena Cerutti¹, Paola Colagrande¹, Edoardo Provera¹, Massimo Giusti¹

Abstract

We report a case of a patient with deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PTE) associated to portal vein thrombosis (PVT), complicated by hospital-acquired pneumonia (HAP). The pathogenesis of DVT is multifactorial; among risk factors we can list: transitory situations (surgical interventions, infectious diseases with fever, traumas), acquired conditions (neoplasms, antiphospholipid syndrome) or genetically determined situations (thrombophilia). PVT of the suprahepatic veins is responsible for 5-10% of portal hypertension cases in adults and can be associated to local or systemic infections. PVT is present in 10% of patients with cirrhosis and often associated to cancers. It can also complicate a surgery abdominal intervention. HAP is defined as pneumonia that appears for the first time within 48 h of hospital admission. In Internal Medicine Departments the incidence is 7-10 cases/1.000 of hospital admissions, with an important impact in terms of both mortality and morbidity. An early diagnosis, together with a correct identification of microbiologic agents in cause, allows a suitable antibiotic therapy with consequent improvement of clinical prognosis and a meaningful reduction of mortality. Main risk factors are: age, hospital and department. An important variable to be considered is the onset of pneumonia. The later is the onset of HAP (5 or more days from the admission to hospital), the more often is associated to multidrug resistant (MRD) microorganisms, poorly responsive to antibiotic.

Keywords: deep veins thrombosis, pulmonary thromboembolism, portal vein thrombosis, hospital-acquired pneumonia, multidrug resistant microorganisms

A complicated case of deep vein thrombosis
CMI 2011; 5(1): 7-13

¹ Divisione Medicina Interna A (Direttore Dott. Massimo Giusti). Ospedale S. Giovanni Bosco, Torino

CASO CLINICO

I parte

Il signor VE, di anni 66, si presenta nel Dipartimento di Emergenza del nostro ospedale, inviato da un nosocomio francese, per la prosecuzione delle indagini diagnostiche relative al riscontro di ipertensione portale di natura da determinare.

In anamnesi emergono:

- ipertensione arteriosa in terapia farmacologica con ACE-inibitori e calcio-antagonisti da circa 5 anni;
- alcuni episodi di bronchite asmatica trattati con broncodilatatori;

- nel luglio 2008 emicolectomia sinistra con anastomosi colon-rettale transanale (esame istologico: adenocarcinoma moderatamente differenziato del grosso intestino con metastasi in 3/16 linfonodi,

Perché descriviamo questo caso

Questo caso clinico analizza le problematiche legate alla trombosi venosa profonda e pone l'accento sull'importanza di effettuare una diagnosi precoce di polmonite nosocomiale, in grado di ridurre considerevolmente la mortalità

Corresponding author
Dott.ssa Elena Cerutti
elenacerutti@gmail.com

Esame	Esito
Emoglobina (Hb)	11,3 g/dl
Creatinina	2,5 mg/dl
Azotemia	108 mg/dl
Enzimi di citolisi e di colestasi epatica	Nn
Indici di sintesi epatica	Lievemente ridotti
D-dimero	3,23 µg/ml
Sideremia	35 µg/dl
Emogasanalisi (EGA)	Quadro di alcalosi respiratoria
Ecografia (ECT)	Addome fegato con struttura densitometrica priva di lesioni focali, VB non dilatate, asse portale pervio con flusso epatopeto, vena cava inferiore, superiore e vene sovraepatiche di aspetto regolare, milza regolare
TC torace + addome con mezzo di contrasto	Quadro di tromboembolia polmonare con grossolani difetti di riempimento già nei rami principali, in particolare a destra; assenti linfonodi ingranditi

Tabella I
Esiti degli esami eseguiti dal paziente all'ingresso in DEA

G2pT2N1, stadio III A secondo TNM, *Tumor Node Metastasis*);

- successivo impianto di catetere venoso centrale (CVC) per chemioterapia, eseguita secondo schema Fluorox (dall'8 novembre 2008 fino a 30 dicembre 2008).
 A inizio gennaio 2009 vi è comparsa di modesti edemi asimmetrici degli arti infe-

Esame	Esito
Ecodoppler venoso arti inferiori	Conferma di TVP dell'asse popliteo-femorale destro con coinvolgimento della vena iliaca esterna
Esofagogastroduodenoscopia	Varici esofagee F1 con esiti di legatura senza segni di sanguinamento
Elettrocardiogramma	RS e FC 84/min
Ecocardiogramma	Cinesi globale e segmentaria ventricolare sinistra nella norma con frazione di eiezione (EF) = 54%
Marker epatici	Negativi
Ecodoppler arterioso arti inferiori e tronchi sovra-aortici (TSA) (eseguiti per approfondire il quadro vascolare sistemico)	Non stenosi emodinamicamente significative
Ecodoppler del circolo venoso portale-sovraepatico	Segni di trombosi portale con parziale ricanalizzazione e iniziale formazione di cavernoma (reperto confermato a un successivo controllo ecodoppler, Figura 1)
Colonscopia	Senza segni di recidiva neoplastica
Marker tumorali	Negativi

Tabella II
Esiti degli accertamenti eseguiti durante la degenza

rriori trattati con diuretici; nell'occasione non vengono eseguiti accertamenti strumentali. Sempre in gennaio il paziente si reca a scopo turistico nelle Antille Francesi nell'isola di

Martinica. Durante il soggiorno si verifica un episodio di ematemesi e melena massiva che richiede il ricovero presso il nosocomio francese dell'isola dove si rileva una grave anemizzazione (Hb = 5 g/dl), per cui viene sottoposto a emotrasfusione. Si evidenzia la presenza di edema *in toto* dell'arto inferiore destro. Inoltre, durante la degenza, vi è comparsa di fibrillazione atriale (FA) e di modificazioni elettrocardiografiche compatibili con sindrome coronarica acuta con movimento degli enzimi cardiaci (picco di creatina fosfochinasi (CPK) = 1.372 U/l). Il paziente viene sottoposto a esofagogastroduodenoscopia con riscontro di varici esofagee, sottoposte a legatura elastica, e di gastropatia congestizia, come si osserva nei quadri di ipertensione portale. La coronarografia evidenzia una malattia trivasale, meritevole di rivascularizzazione chirurgica; l'ecodoppler venoso agli arti inferiori conferma il sospetto clinico di trombosi venosa profonda (TVP) della vena femorale comune, poplitea, soleale e tibiale posteriore dell'arto di destra. Il paziente comincia il trattamento con digossina, beta-bloccanti, furosemide, spironolattone, gastroprotettori, ossigeno ed eparine a basso peso molecolare (EBPM). A quadro clinico stabilizzato, nel mese di febbraio 2009, il soggetto rientra in Italia con trasporto medico assistito. All'ingresso nel nostro DEA si presenta sofferente, con mucose disidratate, pressione arteriosa omerale (PAO) = 100/60 mmHg; frequenza cardiaca (FC) = 104 bpm e frequenza respiratoria (FR) = 30 atti/minuto. Viene sottoposto a diversi esami, i cui esiti sono riassunti in Tabella I.

In considerazione dell'elevato rischio emorragico si decide di posizionare filtro cavale e di somministrare al paziente EBPM a dosi profilattiche e non terapeutiche. Il paziente viene ricoverato nel nostro Reparto di Medicina Interna.

All'ingresso vengono affrontate le seguenti problematiche:

- controllo dell'estensione della TVP (rischio embolico);
- controllo delle varici esofagee (rischio emorragico);
- valutazione del rischio cardiovascolare;
- eziopatogenesi dell'ipertensione portale;
- ristadiatione della malattia neoplastica;
- scelta del trattamento anticoagulante.

Durante la degenza vengono eseguiti ulteriori accertamenti, i cui esiti sono riassunti in Tabella II.

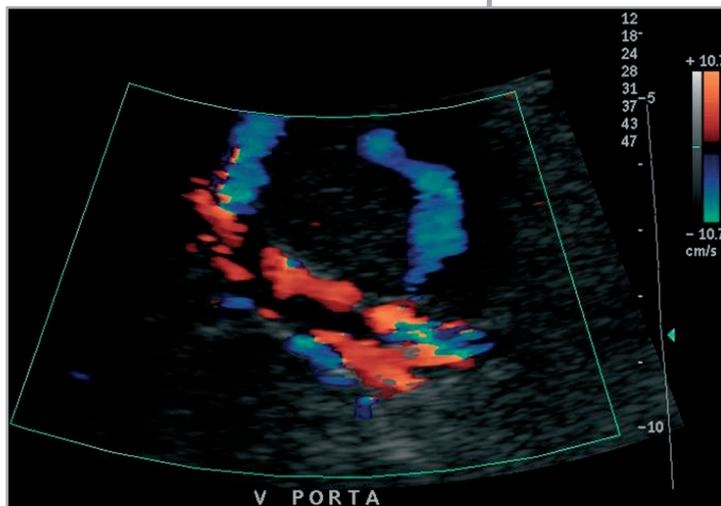
Si decide quindi di intraprendere terapia con EBPM a dosi scoagulanti, corrette in funzione della velocità di filtrazione glomerulare (VFG); non si pongono, nell'immediato, indicazioni a terapia anticoagulante orale (TAO) in previsione di rivascularizzazione miocardica in elezione, secondo indicazione cardiocirurgica, per intervento a cuore battente.

Dallo screening emocoagulativo emerge una mutazione del gene G1619A del fattore V di Leiden, che conforta le nostre scelte terapeutiche. Viene quindi programmata la rimozione del filtro cavale dopo l'intervento cardiocirurgico.

Il parte

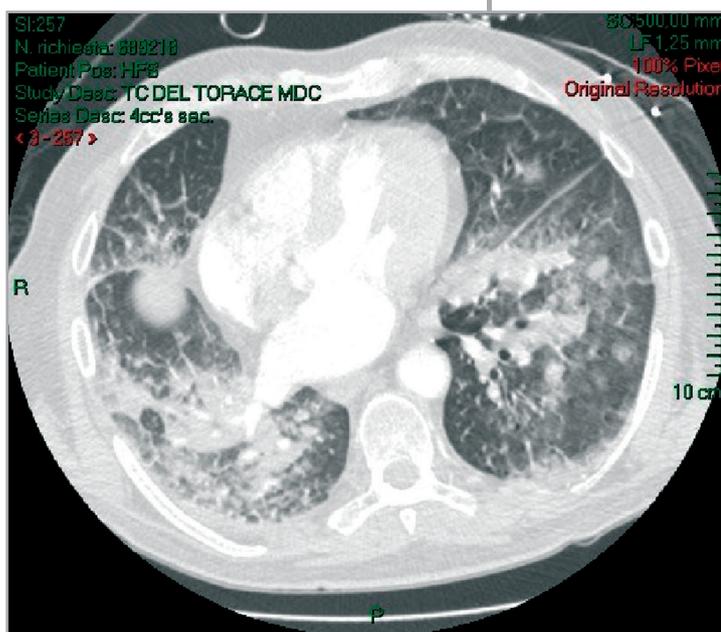
Nei primi giorni di marzo si verifica l'improvvisa comparsa di dispnea ingravescente con grave desaturazione, stato febbrile e importante rialzo pressorio. Le ipotesi considerate sono diverse, tra queste: edema polmonare acuto (EPA) iperteso, polmonite a focolai multipli, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), peggioramento dell'embolia polmonare o comparsa di pneumotorace [1,2]. I parametri vitali rilevati al momento sono di seguito elencati: PAO = 200/110 mmHg; FC = 120 bpm; aritmico; FR = 32 atti/min; temperatura = 38 °C, saturazione di ossigeno in aria ambiente = 83%. La cute appare cianotica.

Vengono prelevati campioni di sangue venoso e arterioso. Il radiogramma standard, eseguito all'esordio della suddetta sintomatologia, non permette di evidenziare con sicurezza focolai broncopneumonici, per cui si decide di sottoporre il paziente a TC toracica. In essa si osserva la comparsa di un'estesa consolidazione degli spazi aerei peribronchiali con netta prevalenza del polmone destro e con reperto simile ma meno evidente a sinistra (Figura 2). I risultati degli esami ematochimici mostrano leucocitosi neutrofila e piastrinopenia con incremento della PCR. L'ECG evidenzia la comparsa di FA a lembi. L'EGA mostra una severa acidosi mista con importante ipossiemia, per cui il paziente, essendo presenti i criteri per l'indicazione alla ventilazione assistita secondo le linee guida IDSA/ATS (*American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America*), in accordo con l'anestesista, viene sottoposto a intubazione orotracheale e trasferito in rianimazione [3]. Si pone diagnosi di polmonite a focolai multipli nosocomiale tardiva grave. Il paziente inizia antibiotico terapia



con levofloxacina, imipenem e vancomicina. Gli esami colturali e il dosaggio dell'antigene urinario dello *Streptococcus pneumoniae* e della *Legionella* risultano negativi. Dopo circa una settimana le condizioni cliniche

Figura 1
Esiti del controllo ecodoppler eseguito sul paziente



del paziente migliorano sensibilmente con conseguente estubazione. Viene quindi inviato in Medicina d'Urgenza ove le sue condizioni emodinamiche si mantengono stabili mentre il quadro emogasanalitico documenta scambi respiratori ancora discretamente compromessi.

Dopo circa due settimane dall'inizio del trattamento, il radiogramma del torace mostra un lieve sovraccarico del piccolo circolo con la pressoché totale scomparsa dei focolai

Figura 2
TC toracica del paziente

flogistici polmonari. Gli scambi respiratori risultano nettamente migliorati. Il paziente viene, dunque, ritrasferito nel nostro reparto di Medicina Interna. Il decorso è caratterizzato da un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche del paziente con normalizzazione dei parametri emodinamici ed emogasanalitici. L'emocromo alla dimissione mostra Hb stabile sui 10 g/dl e un conteggio piastrinico normalizzato. Si decide di ripetere una colonscopia, che non rileva la presenza di recidive neoplastiche.

Le condizioni cliniche del paziente si stabilizzano per cui viene dimesso con diagnosi di TEP in TVP arto inferiore destro, ipertensione portale da trombosi della vena porta, anemizzazione in emorragia digestiva da sanguinamento di varici esofagee e successiva sindrome coronarica acuta da discrepanza, decorso complicato da polmonite nosocomiale a focolai multipli tardiva grave con insufficienza respiratoria acuta. Alle dimissioni si pone l'indicazione all'esecuzione di intervento di rivascolarizzazione miocardica chirurgica a condizioni cliniche stabilizzate.

DISCUSSIONE

Tromboembolismo venoso

La TVP e la TEP, accumulate dal termine tromboembolismo venoso (TEV), sono patologie maggiori con esiti potenzialmente seri anche fatali.

La TVP nel Nord America e in Europa ha un'incidenza annuale di circa 160 casi per 100.000 individui.

La patogenesi della TEV è multifattoriale; tra i fattori di rischio ricordiamo situazioni transitorie (interventi chirurgici, patologie infettive altamente febbrili, traumi), condizioni acquisite (neoplasie, sindrome anticorpi anti-fosfolipidi), o situazioni geneticamente determinate (stati trombofilici).

La reale incidenza della TEV nel paziente oncologico non è nota con precisione, ma può essere stimata tra il 5-6% con un rischio di 4-6 volte superiore rispetto alla popolazione generale. La chirurgia oncologica addominale e pelvica è gravata da un rischio di tromboembolismo venoso post-operatorio significativamente superiore rispetto a quella non oncologica (37% *vs* 20%). Anche i trattamenti chemioterapici, secondo quanto riportato dagli studi pubblicati negli ultimi anni, risultano gravati da una incidenza di TEV dell'ordine del 10% annuo circa.

I disordini trombofilici ereditari possono essere classificati in due gruppi; il primo comprende alterazioni rare ma con alto rischio relativo di trombosi: deficit di proteina C, deficit di proteina S, deficit di antitrombina. Il secondo comprende alterazioni più comuni ma associate a minore rischio relativo di TEV: mutazione del gene G1691A del fattore V di Leiden, del gene G29210A per il fattore II e del gene C677T per la metilentetraidrofolato reduttasi.

La trombosi della vena porta (TP) o delle vene sovraepatiche è responsabile del 5-10% dei casi di ipertensione portale nell'adulto. L'eziologia può essere identificata in meno del 50% dei pazienti. La TP può essere associata a infezioni locali o sistemiche (pilefite suppurativa, colangite, linfadenite suppurativa dei linfonodi adiacenti, pancreatiti, ascesso epatico). La TP si verifica nel 10% dei pazienti con cirrosi e spesso si associa a un carcinoma epatocellulare; anche l'estensione di neoplasie gastriche, pancreatiche o di altro tipo può condurre alla TP. La TP può verificarsi in presenza di trombofilia. Può, infine, essere una complicanza della chirurgia epato-biliare o di una splenectomia ed è segnalata come secondaria a interventi laparoscopici addominali. L'occlusione della vena porta può provocare ematemesi massiva da varici gastroesofagee, ma si riscontra ascite solo quando è associata a cirrosi epatica [4,5].

Nell'ambito della diagnostica della trombosi venosa portale, l'uso dell'angio-TC, nonché dell'angio-RMN, trova specifica indicazione, quale esame di completamento dell'iter diagnostico di *imaging* radiologico che prevede l'ecocolordoppler quale metodica di primo impiego per il basso costo e la praticità d'uso, nonché per la specificità e sensibilità.

L'ecodoppler portale trova inoltre una specifica indicazione nel monitoraggio clinico della malattia.

Nella TEV del paziente con patologia neoplastica è raccomandato il trattamento con EBPM per i primi 3-6 mesi [1] dalle raccomandazioni dell'ACCP del 2008 [6]; (grado A) *International Consensus Statement* 2006 [7].

L'impiego delle EBPM nel paziente oncologico rappresenta un'operazione vantaggiosa sia sotto il profilo gestionale sia dell'efficacia e sicurezza; si associano a un tasso di emorragie maggiori, sostanzialmente sovrapponibile a quelle osservate con la TAO (studi CLOT [8] e LITE [9]) o deci-

samente inferiori (studio CANTHANOX [10]). L'incidenza di recidive trombotiche risulta inferiore a quanto evidenziato con la TAO (studio CLOT [8]). Nel paziente oncologico si è configurata la necessità di trovare alternative al trattamento anticoagulante a lungo termine. L'alimentazione irregolare o la necessità di procedure invasive, che impongono l'interruzione temporanea della terapia, determinano una gestione e un monitoraggio difficoltoso dell'anticoagulante. Uno studio prospettico di Prandoni e collaboratori ha dimostrato che i pazienti oncologici presentano una supposta resistenza all'anticoagulante orale e un aumento delle incidenze trombotiche, nonché delle complicanze emorragiche [11].

Lo studio CLOT, in cui erano arruolati 650 pazienti, ha documentato una riduzione del rischio di recidive di TEV, più elevato nel gruppo trattato con EBPM, mentre gli eventi emorragici risultavano sostanzialmente sovrapponibili [8].

Nella trombosi portale la terapia anticoagulante orale è usualmente la terapia di scelta e pare non essere gravata da un incremento del rischio di sanguinamento gastroenterico [12].

Polmonite nosocomiale

Una revisione critica del caso clinico qui descritto ci fa desumere che il nostro paziente avesse una polmonite nosocomiale a esordio tardivo grave, tardiva in quanto insorta dopo più di 5 giorni dall'ospedalizzazione e grave in quanto presenti più di due criteri minori e un criterio maggiore, secondo le linee guida IDSA/ATS, elaborate per le polmoniti comunitarie ma applicabili anche alle nosocomiali [13-15].

Dobbiamo quindi prendere in considerazione, fin dall'inizio, la presenza di batteri MDR nell'eziopatogenesi di questa polmonite [16]. La via di diffusione ematogena è stata inizialmente valutata, in relazione al fatto che al paziente era stato posizionato un filtro cavale ed era stato portatore di un CVC (Groshong) per l'infusione di farmaci chemioterapici. Tuttavia le emocolture sono risultate negative. Nel caso specifico, dunque, la via di diffusione dell'infezione più verosimile è quella per micro-inalazione o aspirazione di materiale orofaringeo colonizzato. Infatti la colonizzazione dell'orofaringe da parte dei batteri enterici Gram-negativi aumenta con l'aumentare della gravità delle condizioni sottostanti e

avviene nella gran parte dei pazienti critici entro pochi giorni dall'ingresso. La colonizzazione orofaringea e gastrica e la conseguente aspirazione dei loro contenuti nei polmoni in pazienti con alterazioni delle difese meccaniche, cellulari e umorali portano a un possibile sviluppo della polmonite nosocomiale. Nel caso specifico preso in esame un ulteriore meccanismo patogenetico può essere l'aspirazione di materiale gastrico colonizzato conseguente alle ripetute endoscopie digestive. Per ciò che concerne i fattori di rischio per prognosi negativa il nostro paziente aveva almeno 4 criteri presenti: la necessità di compenso respiratorio, la rapida compromissione radiologica, la comorbilità e la compromissione multi-organo. Questi 4 criteri rappresentano i presupposti non solo per lo sviluppo di polmonite, ma anche per il significativo aumento del rischio di mortalità per polmonite [17-20]. Gli elementi diagnostici a nostra disposizione ci permettevano solo una diagnosi di presunzione ma non di certezza, in quanto il radiogramma del torace risultava, almeno inizialmente, negativo per lesioni pleuro-parenchimali acute e solo una successiva TC toracica è risultata dirimente [21,22]. Le emocolture risultavano negative, ma anche in letteratura è segnalata una positività soltanto nel 10-20% dei casi [23,24]. Elementi suggestivi erano quelli relativi al forte sospetto clinico. I patogeni più frequentemente implicati nelle polmoniti nosocomiali sono i bacilli aerobici Gram-negativi e lo *Staphylococcus aureus* [25].

La scelta di una corretta antibiotico-terapia empirica nelle HAP deve basarsi principalmente sul rischio di infezione da patogeni MDR e se si suppone che i pazienti siano infettati da patogeni MDR deve essere usata una terapia combinata, mentre una monoterapia può essere utilizzata anche nelle polmoniti gravi in assenza di questi fattori di rischio. Una breve durata della terapia (per esempio 7 giorni) può essere considerata appropriata, a patto che il paziente abbia una buona risposta clinica e non sia coinvolto come agente eziologico lo *P. aeruginosa* [26]. Nell'approccio antibiotico-terapeutico abbiamo preso in considerazione la verosimile presenza di MDR e ci siamo avvalsi delle linee guida dell'ATS del 2005 [3] (non avendo ancora a disposizione quelle più recenti dell'ottobre 2009), per cui abbiamo somministrato empiricamente levofloxacina a un dosaggio di 500 mg/die ev, imipenem-cilastatina 500 mg/die 1 flacone

ev per quattro volte al giorno e vancomicina 1 g/bid ev, adeguando i dosaggi secondo i valori di clearance creatinica. L'obiettivo della terapia antibiotica in associazione prendeva in considerazione l'infezione da MDR e, in particolare da *Legionella*, da *Stafilococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) e da *Pseudomonas aeruginosa*. In conclusione, comprendere, fin dall'inizio, se sono presenti fattori di rischio delle polmoniti nosocomiali è presupposto fondamentale per impostare una corretta terapia antibiotica empirica. Le polmoniti nosocomiali hanno, infatti, un im-

portante impatto in termini sia di mortalità sia di morbilità in ambito ospedaliero. Pertanto una corretta antibiotico-terapia a partire dalle fasi iniziali risulta essere associata a riduzione della mortalità e a miglioramento della prognosi [27].

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Katz DS, Leung AN. Radiology of pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 549-62
2. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. *Am J Med* 2004; 117: 305-11
3. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respirat Crit Care Medicine* 2005; 171: 388-416
4. Sarin SK, Kapoor D. Non-cirrotic portal fibrosis: current concept and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 526-34
5. Okuda K. Non-cirrhotic portal hypertension versus idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: S204-S213
6. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454S
7. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlébologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101-61
8. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53
9. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R et al; LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062-72
10. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35
11. Prandoni P, Samama MM. Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. *Br J Haematol* 2008; 141: 587-97
12. Kitchens CS, Weidner MH, Lottenberg R. Chronic oral anticoagulant therapy for extrahepatic visceral thrombosis is safe. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 23: 223-8
13. Richerds MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP and the National Nosocomial Infectious Surveillance System. Nosocomial infections in medical intense care units in United States. *Crit Care Med* 1999; 27: 288-92
14. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for disease Control and prevention. Guidelines for preventing

- health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53: 1-36
15. Lim WS, MacFarlane JT. Hospital-acquired pneumonia. *Clin Med* 2001; 1: 180-4
 16. Rello J, Cabello H, Torres A. Epidemiology, risk and prognostic factors of nosocomial pneumonia. *Eur Respir Monograph* 1997; 3: 82-100
 17. Fine MJ, Stone RA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Lave JR et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 970-80
 18. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired Pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997; 278: 1440-5
 19. Fine TM Jr. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003; 362: 1991-2001
 20. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93: 318-24
 21. Mehr DR, Binder EF, Kruse RL, Zweig SC, Madsen RW, D'Agostino RB. Clinical findings associated with radiographic pneumonia in nursing home residents. *J Fam Pract* 2001; 50: 931-7
 22. Cabrerós LJ, Rajendran R, Drimoussis A, Brandstetter RD. Radiographic mimics of pneumonia. Pulmonary disorders to consider in differential diagnosis. *Postgrad Med* 1996; 99: 145-6
 23. Rouby JJ, Martin de Lassale E, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V et al. Nosocomial broncopneumonia in the critically ill: histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1059-66
 24. Lynch JP. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001; 119: 373s-384s
 25. Grassi V, Romanelli G. Pneumonia: state-of-art and perspective. *Recenti Progr Med* 2006; 97: 697-703
 26. Bergmans DC, Bonten MJ, van Tiel FH, Gaillard CA, van der Geest S, Wilting RM et al. Cross-colonization with *Pseudomonas aeruginosa* of patients in an intensive care unit. *Thorax* 1998; 53: 1053-8
 27. Cunha BA. Nosocomial pneumonia: diagnostic and therapeutic considerations. *Med Clin North Am* 2001; 85: 79-114