

Mechanisms of Lung Edema Clearance

P.M. Myrianthefs^{1,2},
G.J. Baltopoulos²,
J.I. Sznajder¹

¹Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, Northwestern University Medical School, Chicago, 60611, Illinois, USA, ²Athens University School of Nursing ICU, "KAT" General Hospital, Kifissia

Key words: active sodium transport, alveolar type II cells, lung edema clearance, pulmonary edema, sodium channels, sodium pump

SUMMARY. There is convincing experimental evidence that active sodium and chloride transporters are expressed in the lung epithelium and are responsible for the ability of the lung to remove alveolar fluid at birth as well as in the normal mature lung and when pathological conditions lead to the development of pulmonary edema. The ion transporters described in the alveolar epithelium are epithelial sodium channels, the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, the Na⁺, K⁺-ATPase (sodium pump), and aquaporin water channels. In the recent years many experimental studies have shown that the alveolar epithelium plays an important role in alveolar fluid clearance by active vectorial sodium transport. Sodium enters through the apically located amiloride sensitive Na⁺ channels and it is extruded by the basolaterally located Na⁺, K⁺-ATPase consuming ATP with water following iso-osmotically the Na⁺ gradients. Several drugs that enhance alveolar edema clearance positively affect this mechanism. These include α -adrenergic agonists (epinephrine, nor epinephrine), β -adrenergic agonists (dobutamine, terbutaline, isoproterenol, salmeterol), dopamine, dexamethasone, aldosterone, and several growth factors. The active vectorial sodium and water transport enhanced by specific pharmacological or gene interventions may have a significant role in the resolution of cardiogenic (hydrostatic) or non cardiogenic (increased permeability) pulmonary edema. However, clinical data are lacking yet concerning the importance of the enhancement of lung liquid clearance on survival in patients with acute hypoxemic respiratory failure due to pulmonary edema. *Pneumon* 2006, 19(1):14-23.

INTRODUCTION

Pulmonary edema (PE) accumulates as a result of changes in hydrostatic or colloid – osmotic pressure gradients in the pulmonary circulation and/or increased permeability of the alveolo-capillary barrier. PE occurs when safety mechanisms of the lung are overwhelmed by either high transvascular pressures gradients, as in cardiogenic pulmonary edema, or in-

Correspondence:
P.M. Myrianthefs,
Athens University School of Nursing ICU,
"KAT" General Hospital, Kifissia 14561, Greece

creases in the alveolo-capillary barrier permeability to solutes, as in acute lung injury (ALI) and the acute respiratory distress syndrome (ARDS)¹.

The excess fluid first accumulates in the interstitial spaces of the lungs with few or no associated physiological consequences and symptoms. The interstitium can only accommodate a limited amount of excess edema so the fluid soon floods the airspaces. When interstitial fluid exceeds approximately 30% of normal interstitial volume, edema fluid overflows into the alveoli. This airspace flooding is associated with profound respiratory distress because the lungs can no longer effectively exchange O₂ and CO₂².

Pulmonary edema is a life-threatening medical condition arising either from acute or chronic cardiac diseases, volume overload or increased alveolo-capillary permeability associated with several medical or surgical underlying conditions (Table 1).

It is important to study the mechanisms involved in airspace fluid clearance because the lungs need to clear the alveolar fluid from the epithelium to heal and the patient to recover. As shown in studies in patients with cardiogenic and non-cardiogenic pulmonary edema, alveolar fluid clearance was impaired and correlated with decreased survival in these patients²⁻⁵.

Clearance mechanisms differ from mechanisms regulating edema formation. Mechanisms of edema forma-

tion have been well described where changes in pulmonary filtration coefficient, hydrostatic and oncotic pressure gradients regulate the extent of edema formation. In this review, we will discuss the mechanisms regulating lung edema clearance focusing on active Na⁺ transport in the alveolar epithelial cells and more specifically on the Na⁺ channels and Na⁺ pump. This review also describes the regulation of lung fluid by active transport mechanisms (ion transporters) across both the alveolar and distal airway epithelium. There is convincing experimental evidence that the vectorial transport of salt and water across the alveolar and distal airway epithelium is the primary effector of fluid clearance, thus accounting for the ability of the lung to remove the excess of alveolar fluid at the time of birth as well as in the mature lung when pathological conditions lead to the development of pulmonary edema. Currently, the best described molecular transporters for sodium and chloride are the epithelial sodium channels (ENaC), the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), the Na⁺-K⁺/ATPase (sodium pump) and several aquaporin water channels.

ALVEOLAR FLUID CLEARANCE (AFC)

How is airspace fluid cleared? Before 1982, there was sketchy information on how lung fluid balance was regulated across the distal airway and alveolar epithelial barrier. Historically, it was assumed that Starling forces (differences in the filtration coefficient, hydrostatic and oncotic pressures) were responsible for the removal of excess fluid from the airspaces of the lung - alveolar fluid clearance (AFC). This misconception was mainly due to the animal model studied until 1980 (dogs which have a low rate of clearance) and the fact that experiments were performed at room temperature, which also decreases the rate of clearance⁶. Also, until early 1980s there were no satisfactory animal models to study the resolution of pulmonary edema, and the isolation and culture of alveolar epithelial type II cells was just making an entry as a useful experimental tool^{7,8}. Although, the removal of interstitial pulmonary edema by lung lymphatics and the lung microcirculation was known since 1974, there was no information on how pulmonary edema was removed from the distal airspaces of the lung¹.

Table 1. Causes of pulmonary edema

<i>Cardiogenic – hydrostatic – normal alveolo-capillary barrier</i>	
Increased hydrostatic pulmonary capillary pressures – Heart failure	
Decreased oncotic or hydrostatic interstitial pressures	
Volume overload	
<i>Non-cardiogenic – increased permeability – damaged alveolo-capillary barrier (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS)</i>	
Infections	Inspired gases or toxins
Trauma	Metabolic diseases
Inflammation	Hematological diseases – DIC
Aspiration syndromes	Neurological diseases
Hemodynamic instability	Obstetric diseases
Immunologic diseases	Radiation
Drugs	Ventilator induced lung injury
Pancreatitis	Miscellaneous

However, *in vivo* studies revealed that the lung could clear fluid from its airspaces against unfavorable transepithelial hydrostatic and colloid osmotic pressure gradients raising the possibility of active transport processes. In 1982, Matthay et al^{9,10} in a landmark study demonstrated that fluid clearing in the lung was regulated by active ion transport mechanisms.

In the last 20 years, the mechanisms that regulate active ion and water transport by the alveolar and distal airway epithelium of the lung have emerged as an important area of research with clinical relevance for understanding lung fluid balance and epithelial fluid transport in normal lungs and pathologic conditions⁸.

Several experimental methods have been used to study fluid and protein transport from the distal air spaces of the intact lung, including isolated perfused lung preparations, *in situ* lung preparations, surface fluorescence methods, and intact lung preparations in living animals for short and extended time periods⁸.

The first *in vivo* evidence in sheep⁹ showed that the initial protein concentration of the instilled into the lungs protein solution increased over time (4, 12, 24 h) suggesting that iso-osmolar fluid clearance occurred in the distal airspaces of the lungs. The protein concentration in the lung lymphatic drainage declined providing further evidence that protein free fluid was reabsorbed from distal airspaces into the lungs. In addition, morphological studies showed that the interstitial fluid did not contain the Evans blue dye labeled proteins instilled in the alveolar space. Subsequent studies demonstrated that elimination of ventilation to one lung or absence of blood flow did not change the rate of fluid clearance, thus ruling out changes in transpulmonary airway pressure as a major determinant of fluid clearance in the normal lung¹¹.

In addition, lung fluid clearance was shown to be temperature dependent, supporting the hypothesis of active ion transport in the alveolar epithelium, which is known to be inhibited by hypothermia^{6,12}.

Further experimental studies in the intact lungs showed that lung liquid clearance and active transepithelial sodium and water transport was inhibited by the use of sodium channels uptake and Na⁺-K⁺/ATPase inhibitors. For example amiloride, a known inhibitor of the apically located sodium channels on alveolar cells inhibited basal fluid clearance by 40-90% and ouabain, which

inhibits the basolaterally located Na⁺-K⁺/ATPase significantly decreases lung liquid clearance⁸.

Also several hormones and growth factors have been shown to upregulate the Na⁺ channels and the Na⁺ pump, which resulted in increased lung edema clearance. Taken all into account, the above-mentioned studies suggest that active sodium and water transport in the alveolar epithelium are responsible for lung edema clearance. More recent investigations report that not only alveolar type II cells but also AT I cells express Na, K-ATPase pump and Na⁺ channel proteins, supporting a role for AT I cells in active trans-alveolar Na⁺ transport^{13,14}.

COMPONENTS OF SALT AND WATER TRANSPORT ACROSS THE DISTAL PULMONARY EPITHELIUM

The general model for transepithelial fluid movement in AT II cells is that active Na⁺ transport drives osmotic water transport, which applies also for fluid clearance from the lung airspaces^{15,16}.

Several studies have demonstrated that changes in hydrostatic or oncotic pressures couldn't account for the removal of excess fluid from the distal airways. Also, pharmacologic inhibition of Na⁺ transport can reduce the rate of fluid clearance in the lungs and epithelial cells from the distal airspaces of the lung.

As presented on Figure 1, lung epithelial fluid transport in the alveolar epithelium is mediated by the following components:

1. Amiloride-sensitive Na⁺ channels (ENaC)

Amiloride sensitive sodium channels are located on AT II cells. There are at least three types of amiloride-sensitive sodium channels located in the apical membrane of AT II cells¹⁷. There are also three subunits that comprise ENaC resulting in high selectivity if composed of all three ENaC, α -, β -, and γ - subunits and non selective channels if comprised of α subunits alone, which have a critical role in the absorption of salt and fluid by lung epithelial cells. These channels allow sodium ions to enter into AT II cells from the apical surface and then to be transported out by the basolateral surface of AT II cells into the interstitium.

The critical role of ENaC in the absorption of salt and fluid by lung epithelia has been confirmed by the

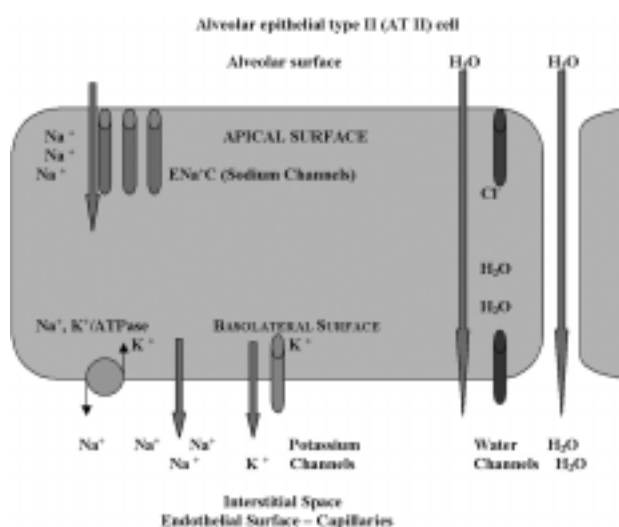


Figure 1. Lung edema is cleared by active sodium transport. Sodium is taken by apically located sodium channels in AT II cells and extruded by $\text{Na}^+, \text{K}^+/\text{ATPase}$ located in the basolateral surface which is followed by osmotic water transport.

generation of knockout mice with inactivated subunits of ENaC. Also, after inactivation of murine α -ENaC, deficient neonates develop respiratory distress syndrome and die within 40 h of birth, primarily from failure to clear their lungs of fluid¹⁸.

2. Amiloride-insensitive sodium transport

Several studies in several species¹⁹⁻²⁴ including sheep, rabbit, guinea pig, rat, and human lungs suggested that there are also amiloride-insensitive sodium channels that account for 20-50% of fluid clearance and cannot be inhibited by amiloride.

In the intact rat, the amiloride-insensitive part of fluid clearance may be mediated in part through the Na^+ -glucose co-transporter. The amiloride-insensitive part of fluid clearance is abolished when sodium is replaced by choline in the instillate or when phlorizin, a specific inhibitor of the Na^+ -glucose co-transport, is added to the instillate²⁵.

In the rat and human lung, for example, 40–50% of the basal fluid clearance is amiloride insensitive while in mice ~20% of fluid clearance is insensitive to amiloride, although the latter result has been mainly identified in CD-1 mice²⁶.

3. $\text{Na}^+ - \text{K}^+/\text{ATPase}$ pump (sodium pump)

The $\text{Na}^+ - \text{K}^+/\text{ATPase}$ enzyme^{5,27} is a plasma transmembrane ion-transporting ATPase that maintains electrochemical sodium and potassium gradients across the plasma membrane by pumping sodium out of the cell and potassium into the cell against their respective concentration gradients, fueled by hydrolysis of ATP. In the alveolar epithelium, the α -1, β -1 $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATPase}$ is found in alveolar epithelial type II cells and located basolaterally, which serves the vectorial transport of sodium followed isosmotically by that of water. The α -2, β -1 heterodimer appear to be expressed in AT I cells. There are two subunits: α -, and β - subunits. There are three α -isoforms, α -1, α -2, and α -3 with catalytic action and at least three β - isoforms, β -1, β -2, and β -3, which are polypeptides and serve to incorporate α subunits into cells membrane⁵. The main function is to excrete sodium into the interstitium of the lung consuming 1 ATP molecule for 3 Na^+ ions exchanged with 2 molecules of K^+ .

4. Aquaporins

Aquaporins²⁸ are transcellular water channels, first cloned in 1993 and approximately 10 aquaporins have been already reported. Their role has not been completely elucidated but it is believed that they play a significant role in AT cells volume regulation. Their role in alveolar fluid clearance has not been totally described.

5. CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

The role of CFTR has not been extensively investigated but it seems that chloride may be significant in cAMP mediated upregulation of fluid clearance by interacting with sodium channels. Chloride uptake and CFTR like transport seemed to be required for cAMP-stimulated fluid clearance from the distal airspaces of the lung²⁹.

The absence of CFTR prevents cAMP-upregulated fluid clearance from the distal airspaces of the lung, a finding that is similar to work on the importance of CFTR in mediating cAMP-stimulated sodium absorption in human sweat ducts³⁰.

Because CFTR is distributed throughout the distal

pulmonary epithelium in distal airway epithelium as well at the alveolar level in the human lung, the data also suggest that the cAMP-mediated upregulated reabsorption of pulmonary edema fluid may occur across distal airway epithelium as well as at the level of the alveolar epithelium. Finally, additional studies indicated that the lack of CFTR results in a greater accumulation of pulmonary edema in the presence of a hydrostatic stress, thus demonstrating the potential physiological importance of CFTR in upregulating fluid transport from the distal airspaces of the lung^{29,31}.

REGULATION OF Na^+ AND WATER TRANSPORT ACROSS THE ALVEOLO-CAPILLARY BARRIER

1. Role of β_2 adrenergic agonists

Experimental studies show that endogenous release of catecholamines, particularly epinephrine, may stimulate reabsorption of lung fluid from the airspaces of the lung³²⁻³⁶.

In adult mammal species, stimulation of β_2 -adrenergic receptors either by salmeterol, terbutaline, or epinephrine increases fluid clearance^{19,20,37-41}.

This stimulatory effect occurs rapidly after intravenous administration of epinephrine or instillation of terbutaline in alveolar space and is completely prevented by either a non-specific β_2 -receptor antagonist, propranolol, or in rats by a specific β_2 -antagonist^{42,43}. The increased fluid clearance enhanced by β_2 agonists can be prevented by amiloride, indicating that the stimulation was related to an increased transepithelial sodium transport⁴¹.

The β adrenergic agonist (isoproterenol) and β_2 agonists (terbutaline) approximately double the rate of alveolar fluid clearance reaching 20-30%/h of instilled liquid volume. This β_2 adrenergic action appears to be mediated by the insertion of sodium channels in the apical surface of AT II cells membrane and by incorporation of Na^+ - K^+ ATPase units in the basolateral surface.

Also, cAMP-stimulated uptake of chloride may be an important mechanism for regulating fluid clearance across distal lung epithelium. On the basis of in vitro studies, it was proposed that an increase in intracellular cAMP resulted in increased sodium transport across alveolar type II cells by an independent upregulation of the apical sodium conductive pathways and the basolateral

Na^+ - K^+ -ATPase. Proposed mechanisms for upregulation of sodium transport proteins by cAMP include augmented sodium channel open probability⁴⁴⁻⁴⁹, increases in Na^+ - K^+ -ATPase α -subunit phosphorylation, as well as delivery of more ENaC channels to the apical membrane and more Na^+ - K^+ -ATPases to the basolateral cell membrane.

2. Glucocorticoids

Glucocorticoid hormones regulate sodium uptake and fluid transport in both adult and fetal lungs. In adult guinea pig lungs, endogenous plasma levels of cortisol are important for maintaining normal lung fluid balance and distal airspace fluid clearance⁵⁰⁻⁵².

Cortisol modulates the amiloride-sensitive sodium transport pathways through regulation of de novo synthesis of sodium channel proteins⁵³.

Dexamethasone, which is a more potent glucocorticoid, regulates transepithelial sodium transport in vivo by increasing lung fluid clearance and in vitro in alveolar type II cells by increasing sodium transport⁵⁴. Dexamethasone increases ENaC and Na^+ - K^+ /ATPase activity and expression by acting at both transcriptional and posttranscriptional levels resulting in an increased ion transport across AT II cells.

3. Mineralocorticoids

Lung epithelial cells express aldosterone receptors and this hormone plays a major role in the regulation of sodium transport in the lung epithelium. Aldosterone regulates β_1 -subunit of Na^+ - K^+ /ATPase at the transcriptional/translational level and aerosolized delivery of aldosterone resulted in a 50% increase in fluid clearance in rats⁵⁵.

Also, rats treated with a low-sodium diet that developed a hyperaldosteronism have an increase in fluid clearance related to a stimulation of amiloride-sensitive component⁵⁶. These data suggest that aldosterone may contribute to increased sodium transport across AT II cells and fluid clearance in distal airways.

4. Growth factors: EGF, TGF, KGF

Several growth factors can upregulate sodium uptake and fluid reabsorption across the distal airspaces of the lung by different mechanisms. Epidermal growth factor (EGF), regulates α_1 and β_1 Na^+ - K^+ /ATPase subunits

expression increasing lung fluid clearance in rats after 24 hours⁵⁷.

Transforming growth factor- α (TGF- α) can upregulate rapid fluid clearance in AT II cells, in *in vitro* and *in vivo* experiments^{58,59}.

Keratinocyte growth factor (KGF) due to its mitogenic characteristics to epithelial type II cells can upregulate fluid clearance in distal airspace related to the number of alveolar type II cells increase. Administration of KGF (5 mg/kg) into the distal airspaces of the rat lung upregulated fluid clearance by 66% over baseline levels, an effect that was sustained for 120 h⁶⁰. Other investigators have shown that KGF can enhance sodium and fluid transport in normal and injured rat lungs^{61,62}.

5. Dopamine

Dopamine, a vasoactive agonist, increases rapid fluid clearance via activation of D-1 type alveolar cell receptors, which triggers Na^+ - K^+ /ATPase translocation from intracellular compartment into the plasma membrane^{63,64}.

It has been shown that dopamine stimulates lung liquid clearance (30-60%) in a dose dependent manner by increasing active Na^+ transport via modulation of lung Na, K-ATPase. Also, that dopamine restores lung ability to clear edema in acute hyperoxic lung injury and ventilation induced lung injury by recruiting and translocating Na, K-ATPases from intracellular pool to the plasma membrane of the alveolar epithelium.

Dopamine increases active vectorial sodium transport in AT II cells and enhances lung edema clearance via regulation of Na, K-ATPase of AT II cells via D-1 receptors, by increasing the number of Na, K pumps at the plasma membranes. Exocytosis of Na, K pumps is mediated via novel PKC-d and PKC-e as well as protein phosphatases. Lung liquid clearance and active Na transport was mediated by the rapid recruitment and translocation of ion transporting proteins from the intracellular pools to the cell plasma membrane in rat alveolar epithelium⁶⁵.

Alveolar epithelial Na, K-ATPase may be regulated by dopamine at different levels including transcription-translation, translocation from intracellular pools to the plasma membrane (recruitment), and conformational

changes of Na pump at the plasma membrane.

THE ISOLATED PERFUSED LIQUID FILLED RAT LUNG MODEL TO MEASURE AFC

This is one of the first and successful experimental models created to measure lung liquid clearance in anesthetized rats with very high reproducibility¹². In this model the pulmonary artery and left atrium are catheterized, and the experiment is performed under four conditions: left atrial and pulmonary artery pressures are maintained constant at 0 and 12 cm H₂O respectively, the temperature, the pH, and the osmolality are maintained constant at 37°C, 7.40, and 300 mosm/kg H₂O respectively. For the measurement of lung liquid clearance passive movement of $^{22}\text{Na}^+$, ^3H -mannitol flux is measured using mathematical equations¹².

The use of this experimental model has lead to the study of several factors that can enhance the mechanisms of lung edema clearance. Particularly it has been shown that ANF⁶⁶, adenoviral-mediated transfer of Na^+ , K^+ -ATPase subunit genes in lung epithelial cells⁶⁷⁻⁷⁰, dopamine^{64,65,71-73}, dexamethasone⁵⁰, isoproterenol^{74,75}, epidermal growth factor⁷⁶, aldosterone⁵⁵, β_2 -adrenergic receptor overexpression⁷⁷, catecholamines⁶³ may successfully be used for the enhancement of lung edema clearance either in the intact or injured lung.

CONCLUSIONS

There is convincing experimental evidence that active vectorial sodium transport through sodium channels and the sodium pump across the alveolar epithelium (AT II and recently AT I cells) and isoosmotic water transport may contribute to lung liquid (edema) clearance. Specifically, sodium enters through the apically located amiloride sensitive Na^+ channels and it is extruded by the basolaterally located Na^+ , K^+ -ATPase consuming ATP with water following iso-osmotically the Na^+ gradients.

The active vectorial sodium and water transport enhanced by pharmacological (dobutamine, terbutaline, isoproterenol, salmeterol, dopamine, dexamethasone, aldosterone, and several growth factors) or gene transfer interventions may have a significant role in the reso-

lution of cardiogenic or non cardiogenic pulmonary edema. Recently, it was proposed to test clinically whether β_2 agonist treatment may contribute to increased surviv-

al in patients with acute hypoxemic respiratory failure due to pulmonary edema⁷⁸. However, significant clinical data are yet lacking.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μηχανισμοί Εξάλειψης του Πνευμονικού Οιδήματος

Π.Μ. Μυριανθεύς, Γ.Ι. Μπαλτόπουλος, J.I. Sznajder

Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης περιγράφονται οι μηχανισμοί εξάλειψης του πνευμονικού οιδήματος. Υπάρχει σήμερα επαρκής πειραματική γνώση που δείχνει ότι η ενεργός μεταφορά ιόντων νατρίου από τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II (και πρόσφατα τα τύπου I) μπορεί να συμβάλει στην εξάλειψη-θεραπεία του πνευμονικού οιδήματος. Όπως έχει δειχθεί πειραματικά, τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II προσλαμβάνουν μέσω των καναλιών νατρίου που βρίσκονται στην κορυφαία επιφάνεια των κυψελιδικών κυττάρων τύπου II, ιόντα νατρίου τα οποία αποβάλλονται από την αντλία καλίου-νατρίου που βρίσκεται στη βασικοπλάγια επιφάνεια των ίδιων κυττάρων με κατανάλωση ενέργειας (ATP). Ταυτόχρονα νερό παρασύρεται ισοοσμωτικά από τον κυψελιδικό χώρο στον διάμεσο ιστό και από εκεί απομακρύνεται με τη λέμφο ή οδηγείται στον ενδαγγειακό χώρο. Όπως έχει δειχθεί η ενίσχυση αυτού του μηχανισμού με φαρμακολογικές παρεμβάσεις (β_2 -διεγέρτες, κορτικοειδή, αυξητικούς παράγοντες) μπορεί να βοηθήσει στην επιτάχυνση της εξάλειψης (κάθαρσης) του κυψελιδικού οιδήματος. Με βάση αυτά τα δεδομένα έχει προταθεί και έχει σχεδιαστεί η κλινική αξιολόγηση αυτών των φαρμακολογικών παρεμβάσεων σε ασθενείς με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω καρδιογενούς ή μη πνευμονικού οιδήματος με σκοπό τη διερεύνηση κατά πόσο μπορεί να βελτιώσει την έκβαση των ασθενών αυτών. **Πνεύμων 2006, 19(1):14-23.**

Λέξεις κλειδιά: αντλία καλίου-νατρίου, ενεργός μεταφορά ιόντων νατρίου, κανάλια νατρίου, κάθαρση-εξάλειψη πνευμονικού οιδήματος, κυψελιδικά κύτταρα τύπου II, πνευμονικό οίδημα

REFERENCES

1. Staub NC. Pulmonary edema. *Physiol Rev* 1974; 54:678-811.
2. O'Brodovich H. Pulmonary edema fluid movement within the lung. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 2001; 281:L1324-6.
3. Matthay MA, Wiener-Kronish JP. Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in man. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1250-7.
4. Verghese GM, Ware LB, Matthay BA, Matthay MA. Alveolar epithelial fluid transport and the resolution of clinically severe pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1999; 87:1301-12.
5. Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1376-83.
6. Serikov VB, Grady M, Matthay MA. Effect of temperature on alveolar liquid and protein clearance in an in situ perfused goat lung. *J Appl Physiol* 1993; 75(2):940-7.
7. Sznajder JI, Factor P, Ingbar DH. Invited review: Lung edema clearance: role of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$. *J Appl Physiol* 2002; 93(5):1860-6.
8. Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev* 2002; 82:569-600.
9. Matthay MA, Landolt CC, Staub NC. Differential liquid and protein clearance from the alveoli of anesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1982; 53:96-104.
10. Mason RJ, Williams MC, Widdicombe JH, Sanders MJ, Misfeldt DS, Berry LCJ. Transepithelial transport by pulmonary epithelial type II cells in primary culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:6033-7.
11. Sakuma T, Pittet JF, Jayr C, Matthay MA. Alveolar liq-

- uid and protein clearance in the absence of blood flow or ventilation in sheep. *J Appl Physiol* 1993; 74:176–85.
12. Rutschman DH, Olivera W, Sznajder JI. Active transport and passive liquid movement in isolated perfused rat lungs. *J Appl Physiol* 1993; 75(4):1574–80.
 13. Johnson MD, Widdicombe JH, Allen L, Barbry P, Dobbs LG. Alveolar epithelial type I cells contain transport proteins and transport sodium, supporting an active role for type I cells in regulation of lung liquid homeostasis. *PNAS* 2002; 99(4):1966–71.
 14. Borok Z, Liebler JM, Lubman RL, Foster MJ, Zhou B, Li X, Zabsli SM, Kim K-J, Crandall ED. Na transport proteins are expressed by rat alveolar epithelial type I cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282:L599–L608.
 15. Basset G, Crone C, Saumon G. Fluid absorption by rat lung in situ: pathways for sodium entry in the luminal membrane of alveolar epithelium. *J Physiol* 1987; 384:325–45.
 16. Matthay MA, Folkesson HG, Verkman AS. Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelium in the adult lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1996; 270:L487–L503.
 17. Matalon S, O'Brodovich H. Sodium channels in alveolar epithelial cells: molecular characterization, biophysical properties, and physiological significance. *Annu Rev Physiol* 1999; 61:627–61.
 18. Hummler E, Barker P, Gatzky J, Beermann F, Verdumo C, Schmidt A, Boucher R, Rossier BC. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in α ENaC-deficient mice. *Nat Genet* 1996; 12:325–8.
 19. Berthiaume Y, Staub NC, Matthay MA. Beta-adrenergic agonists increase lung liquid clearance in anesthetized sheep. *J Clin Invest* 1987; 79:335–43.
 20. Jayr C, Garat C, Meignan M, Pittet JF, Zelter M, Matthay MA. Alveolar liquid and protein clearance in anesthetized ventilated rats. *J Appl Physiol* 1994; 76:2636–42.
 21. Norlin A, Baines DL, Folkesson HG. Role of endogenous cortisol in basal liquid clearance from distal air spaces in adult guinea-pigs. *J Physiol* 1999; 519:261–72.
 22. O'Brodovich H, Hannam V, Seear M, Mullen JB. Amiloride impairs lung water clearance in newborn guinea pigs. *J Appl Physiol* 1990; 68:1758–62.
 23. Sakuma T, Okaniwa G, Nakada T, Nishimura T, Fujimura S, Matthay MA. Alveolar fluid clearance in the resected human lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:305–10.
 24. Smedrida N, Gates L, Hastings R, Jayr C, Sakuma T, Pittet JF, Matthay MA. Alveolar and lung liquid clearance in anesthetized rabbits. *J Appl Physiol* 1991; 70:1827–35.
 25. Yue G, Matalon S. Mechanisms and sequelae of increased alveolar fluid clearance in hyperoxic rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1997; 272:L407–12.
 26. Fukuda N, Folkesson HG, Matthay MA. Relationship of interstitial fluid volume to alveolar fluid clearance in mice: ventilated versus in situ studies. *J Appl Physiol* 2000; 89:672–9.
 27. Therien AG, Blostein R. Mechanisms of sodium pump regulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279:C541–66.
 28. Verkman AS, Matthay MA, Song Y. Aquaporin water channels and lung physiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278:L867–79.
 29. Fang X, Fukuda N, Barbry P, Sartori C, Verkman AS, Matthay MA. Novel role for CFTR in fluid absorption from the distal airspaces of the lung. *J Gen Physiol* 2002; 119:199–208.
 30. Reddy MM, Light MJ, Quinton PM. Activation of the epithelial Na^+ channel (ENaC) requires CFTR Cl^- channel function. *Nature* 1999; 402:301–4.
 31. Engelhardt JF, Zepeda M, Cohn JA, Yankaskas JR, Wilson JM. Expression of the cystic fibrosis gene in adult human lung. *J Clin Invest* 1994; 93:737–49.
 32. Brown MJ, Olver RE, Ramsden CA, Strang LB, Walters DV. Effects of adrenaline and of spontaneous labour on the secretion and absorption of lung liquid in the fetal lamb. *J Physiol* 1983; 344:137–52.
 33. Finley N, Norlin A, Baines DL, Folkesson HG. Alveolar epithelial fluid clearance is mediated by endogenous catecholamines at birth in guinea pigs. *J Clin Invest* 1998; 101:972–81.
 34. Norlin A, Folkesson HG. Alveolar liquid clearance in late gestational guinea pigs after induction of labor: mechanisms and regulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280:L606–16.
 35. Norlin A, Folkesson HG. Calcium-dependent stimulation of alveolar fluid clearance in near-term fetal guinea pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282:L642–L649.
 36. Walters DV, Olver RE. The role of catecholamines in lung liquid absorption at birth. *Pediatr Res* 1978; 12:239–42.
 37. Charron PD, Fawley JP, Maron MB. Effect of epinephrine on alveolar liquid clearance in the rat. *J Appl Physiol* 1999; 87:611–8.
 38. Crandall ED, Heming TH, Palombo RL, Goodman BE.

- Effect of terbutaline on sodium transport in isolated perfused rat lung. *J Appl Physiol* 1986; 60:289-94.
39. Sakuma T, Folkesson HG, Suzuki S, Okaniwa G, Fujimura S, Matthay MA. Beta-adrenergic agonist stimulated alveolar fluid clearance in ex vivo human and rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:506-12.
 40. Maron MB. Dose-response relationship between plasma epinephrine concentration and alveolar liquid clearance in dogs. *J Appl Physiol* 1998; 85:1702-7.
 41. Pittet JF, Wiener-Kronish JP, McElroy MC, Folkesson HG, Matthay MA. Stimulation of lung epithelial liquid clearance by endogenous release of catecholamines in septic shock in anesthetized rats. *J Clin Invest* 1994; 94:663-71.
 42. Crandall ED, Matthay MA. Alveolar epithelial transport. Basic science to clinical medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1021-9.
 43. Feng ZP, Clark RB, Berthiaume Y. Identification of nonselective cation channels in cultured adult rat alveolar type II cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9:248-54.
 44. Lasnier JM, Wangesteen OD, Schmitz LS, Gross CR, Ingbar DH. Terbutaline stimulates alveolar fluid resorption in hyperoxic lung injury. *J Appl Physiol* 1996; 81:1723-9.
 45. Marunaka Y, Niisato N, O'Brondovich H, Eaton DC. Regulation of an amiloride-sensitive Na^+ -permeable channel by a β -2-adrenergic agonist, cytosolic Ca^{2+} and Cl^- in fetal rat alveolar epithelium. *J Physiol* 1999; 515:669-83.
 46. Matalon S, Benos DJ, Jackson RM. Biophysical and molecular properties of amiloride-inhibitable Na^+ channels in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1996; 271:L1-L22.
 47. Suzuki S, Zuege D, Berthiaume Y. Sodium-independent modulation of Na^+ - K^+ -ATPase activity by β -adrenergic agonist in alveolar type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1995; 268:L983-90.
 48. Chen XJ, Eaton DC, Jain L. B-Adrenergic regulation of amiloride-sensitive lung sodium channels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282:L609-20.
 49. Jiang X, Ingbar DH, O'Grady SM. Adrenergic stimulation of Na^+ transport across alveolar epithelial cells involves activation of apical Cl^- channels. *Am J Physiol Cell Physiol* 1998; 275:C1610-20.
 50. Barquin N, Ciccolella DE, Ridge KM, Sznajder JI. Dexamethasone upregulates the Na-K-ATPase in rat alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1997; 273:L825-30.
 51. Ingbar DH, Duvick S, Savick SK, Schellhase DE, Detterding R, Jamieson JD, Shannon JM. Developmental changes of fetal rat lung Na-K-ATPase after maternal treatment with dexamethasone. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1997; 272:L665-72.
 52. Tchepichev S, Ueda J, Canessa C, Rossier BC, O'Brondovich H. Lung epithelial Na channel subunits are differentially regulated during development and by steroids. *Am J Physiol Cell Physiol* 1995; 269:C805-12.
 53. Norlin A, Baines DL, Folkesson HG. Role of endogenous cortisol in basal liquid clearance from distal air spaces in adult guinea-pigs. *J Physiol* 1999; 519:261-72.
 54. Folkesson HG, Norlin A, Wang Y, Abedinpour P, Matthay MA. Dexamethasone and thyroid hormone pretreatment upregulate alveolar epithelial fluid clearance in adult rats. *J Appl Physiol* 2000; 88:416-24.
 55. Olivera WG, Cincoella DE, Barquin N, Ridge KM, Rutschman DH, Yeates DB, Sznajder JI. Aldosterone regulates Na,K-ATPase and increases lung edema clearance in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:567-73.
 56. Suzuki S, Tsubochi H, Suzuki T, Darnel AD, Krozowski ZS, Sasano H, Kondo T. Modulation of transalveolar fluid absorption by endogenous aldosterone in adult rats. *Exp Lung Res* 2001; 27:143-55.
 57. Staub NC, Albertine KH. The structure of the lungs relative to their principal function. In: *Textbook of Respiratory Medicine*, edited by Murray JF and Nadel JA. Philadelphia, PA: Saunders, 1988, p. 12-36.
 58. Borok Z, Danto SJ, Kim KJ, Lubman RL, Crandall ED. Effects of EGF and dexamethasone on bioelectric properties of alveolar epithelial cell monolayers (Abstract). *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1005A.
 59. Folkesson HG, Pittet JF, Nitenberg G, Matthay MA. Transforming growth factor- α increases alveolar liquid clearance in anesthetized ventilated rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1996; 271:L236-44.
 60. Wang Y, Folkesson HG, Jayr C, Ware LB, Matthay MA. Alveolar epithelial fluid transport can be simultaneously upregulated by both KGF and β -agonist therapy. *J Appl Physiol* 1999; 87:1852-60.
 61. Guery BPH, Mason CM, Dobard EP, Beaucaire G, Summer WR, Nelson S. Keratinocyte growth factor increases transalveolar sodium reabsorption in normal and injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1777-84.
 62. Guo J, Yi ES, Havill AM, Sarosi I, Whitcomb L, Yin S, Middleton SC, Piguet P, Ulich TR. Intravenous keratinocyte growth factor protects against experimental pul-

- monary injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 275:L800-5.
63. Azzam ZS, Saldias FJ, Comellas A, Ridge KM, Rutschman DH, Sznajder JJ. Catecholamines increase lung edema clearance in rats with increased left atrial pressure. *J Appl Physiol* 2001; 90:1088-94.
 64. Barnard ML, Olivera WG, Rutschman DM, Bertorello AM, Katz AI, Sznajder JJ. Dopamine stimulates sodium transport and liquid clearance in rat lung epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:709-14.
 65. Barnard ML, Ridge KM, Saldias F, Friedman E, Gare M, Guerrero C, Lecuona E, Bertorello AM, Katz AI, Sznajder JJ. Stimulation of the dopamine-1 receptor increases lung edema clearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:982-6.
 66. Olivera W, Ridge K, Wood LD, Sznajder JJ. ANF decreases active sodium transport and increases alveolar epithelial permeability in rats. *J Appl Physiol* 1993; 75:1581-6.
 67. Factor P, Senne C, Ridge K, Jaffe HA, Sznajder JJ. Differential effects of adenoviral-mediated transfer of Na⁺, K⁺-ATPase subunit genes in lung epithelial cells. *Chest* 1997; 11(6 S):110-1S.
 68. Factor P, Saldias F, Ridge K, Dumasius V, Zabner J, Jaffe HA, Blanco G, Barnard M, Mercer R, Perrin R, Sznajder JJ. Augmentation of lung liquid clearance via adenovirus-mediated transfer of a Na,K-ATPase b₁ subunit gene. *J Clin Invest* 1998; 102:1421-30.
 69. Factor P, Dumasius V, Saldias F, Brown LAS, Sznajder JJ. Adenovirus-mediated transfer of Na, K-ATPase b₁ subunit gene improves alveolar fluid clearance and survival in hyperoxic rats. *Hum Gen Ther* 2000; 11(16): 2231-42.
 70. Factor P, Dumasius V, Saldias F, Sznajder JJ. Adenoviral-mediated overexpression of the Na, K-ATPase b₁ subunit gene increases lung edema clearance and improves survival during acute hyperoxic lung injury in rats. *Chest* 1999; 116:24-5S.
 71. Saldias F, Lecuona E, Comellas A, Ridge K, Sznajder JJ. Dopamine restores lung ability to clear edema in rats exposed to hyperoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:626-33.
 72. Barnard M, Ridge KM, Saldias F, Friedman EM, Gare M, Guerrero C, Lecuona E, Bertorello A, Katz A, Sznajder JJ. Stimulation of the dopamine 1 receptor increases lung edema clearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:982-6.
 73. Saldias FJ, Comellas AP, Pesce L, Lecuona E, Sznajder JJ. Dopamine increases lung liquid clearance during mechanical ventilation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283:L136-43.
 74. Saldias F, Lecuona E, Friedman E, Barnard ML, Ridge KM, Sznajder JJ. Modulation of lung liquid clearance by isoproterenol in rat lungs. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)* 1998; 274:L694-L701.
 75. Saldias F, Comellas A, Ridge K, Lecuona E, Sznajder JJ. Isoproterenol improves ability of the lung to clear edema in rats exposed to hyperoxia. *J Appl Physiol* 1999; 86(6):30-5.
 76. Sznajder JJ, Ridge KM, Yeates DB, Ileakis J, Olivera W. Epidermal growth factor increases lung liquid clearance in rat lungs. *J Appl Physiol* 1998; 85(3):1004-8.
 77. Dumasius V, Sznajder JJ, Azzam ZS, Boja J, Mutlu GM, Maron MB, Factor P. b₂-Adrenergic Receptor Overexpression Increases Alveolar Fluid Clearance and Responsiveness to Endogenous Catecholamines in Rats. *Circ Res* 2001; 89:907-14.
 78. Mutlu GM, Sznajder JJ. β_2 -agonists for treatment of pulmonary edema: Ready for clinical studies? *Crit Care Med* 2004; 32:1607-8.

Δοκιμασία εθελοντικού ευκαπνικού υπεραερισμού στη διάγνωση του βρογχικού άσθματος

Μιχάλης Αγραφιώτης¹,
Ευφροσύνη Δήμα²,
Χριστίνα Γκράτζιου³

¹Πνευμονολόγος, ²Ιατρός, ³Πνευμονολόγος Επίκουρος Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Νοσημάτων Θώρακος - Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Λέξεις-κλειδιά: άσθμα, βρογχική υπεραντιδραστικότητα, άσκηση, ευκαπνικός υπεραερισμός, φλεγμονή αεραγωγών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η δοκιμασία του εθελοντικού ευκαπνικού υπεραερισμού υπάγεται στις δοκιμασίες έμμεσης βρογχικής πρόκλησης γιατί βασίζεται στη διέγερση φλεγμονωδών και νευρικών κυττάρων των αεραγωγών. Η απώλεια ύδατος από τον βρογχικό βλεννογόνο, συνεπεία του υπεραερισμού, προκαλεί αύξηση της ωσμωτικότητας του μικροπεριβάλλοντος των μαστοκυττάρων που απελευθερώνουν μεσολαβητές, όπως η ισταμίνη, οι προσταγλαδίνες και τα λευκοτριένια. Στην πρόκληση του φαινομένου φαίνεται πως συμμετέχουν σε μικρότερο βαθμό η διέγερση των νευρικών απολήξεων του βρογχικού δένδρου και το φαινόμενο ψύξης-επαναθέρμανσης. Η δοκιμασία παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τους δείκτες της φλεγμονής αεραγωγών και επιτρέπει την προσαρμογή της αντιφλεγμονώδους θεραπείας και την παρακολούθηση του βρογχικού άσθματος. Επιπλέον, είναι εξόχως ειδική εξέταση για τη διάγνωση του βρογχικού άσθματος και θεωρείται η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του βρογχοσπασμού που επάγεται συνεπεία της άσκησης. Κατά τη δοκιμασία ο εξεταζόμενος ενθαρρύνεται να υπεραερίσει ώστε να πετύχει και να διατηρήσει ένα συγκεκριμένο αερισμό στόχο, ο οποίος καθορίζεται από το εφαρμοζόμενο πρωτόκολλο. Η ευκαπνία εξασφαλίζεται με την ταυτόχρονη χορήγηση CO₂, ενώ η ανταπόκριση ποσοτικοποιείται με τη μέτρηση της πτώσης του FEV₁. Η δοκιμασία είναι θετική όταν η πτώση είναι μεγαλύτερη του 10%. Η εξέταση θεωρείται εξόχως ασφαλής. *Πνεύμων 2006, 19(1):24-35.*

Αλληλογραφία:

Χριστίνα Γκράτζιου

Κέντρο Ασθματος, Μονάδα Νοσημάτων Θώρακος
Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ευγενίδειο Θεραπευτήριο

Παπαδιαμαντοπούλου 20, 11528 Ιλίσια

Τηλ. 210 7236743, 7293407

Fax 210 7242785

1. ΒΡΟΓΧΙΚΗ ΥΠΕΡΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ: ΑΜΕΣΕΣ ΚΑΙ ΕΜΜΕΣΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΒΡΟΓΧΙΚΗΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ

Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα (ΒΥ) είναι μείζον παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό του βρογχικού άσθματος και έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας κατά τα τελευταία τριάντα χρόνια. Ως βρογχική υπεραντιδραστικότητα χαρακτηρίζεται το παθολογικό φαινόμενο της

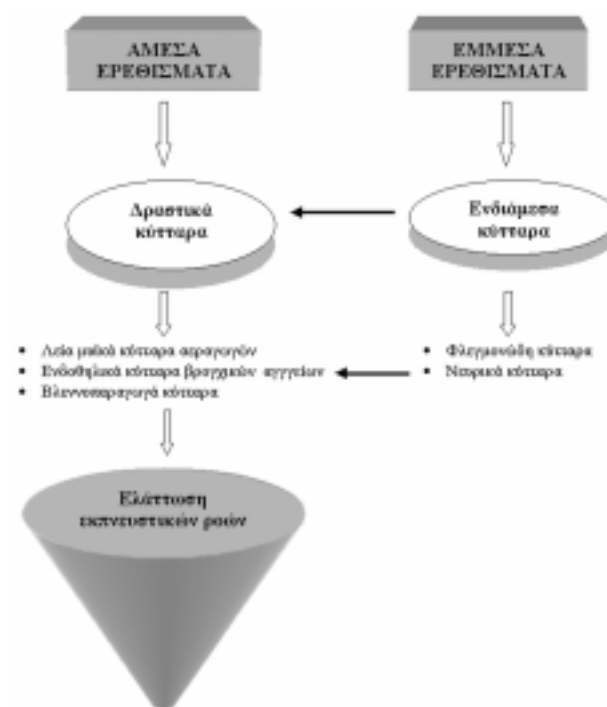
εκδήλωσης βρογχόσπασμου μετά από έκθεση των αεραγωγών σε μεγάλη ποικιλία ερεθιστικών παραγόντων¹. Το φαινόμενο της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1921 από τους Alexander και Paddock², οι οποίοι ανέφεραν ότι η υποδόρια χορήγηση πιλοκαρπίνης οδηγούσε στην εμφάνιση “ασθμαίνουσας αναπνοής” στους ασθματικούς, ενώ δεν επηρέαζε τους υγιείς. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε και από τους Weiss και συν³ οι οποίοι επανέλαβαν το ίδιο πείραμα με ενδοφλέβια χορήγηση ισταμίνης. Όπως έγινε σύντομα σαφές, το φαινόμενο της BY δεν αποτελεί παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό μόνο του άσθματος. Παρουσία BY έχει επίσης διαπιστωθεί σε μικρότερα ποσοστά σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα^{4,5}, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)⁶ και σε υγιείς καπνιστές⁷. Ο επιπολασμός της BY στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 16% και 30% στα παιδιά⁸ και μεταξύ 10% και 16% στους ενήλικες⁹.

Η εργαστηριακή διερεύνηση και τεκμηρίωση της παρουσίας BY γίνεται με τη χρήση των δοκιμασιών βρογχικής πρόκλησης οι οποίες πραγματοποιούνται με την έκθεση του εξεταζομένου σε διάφορα ερεθίσματα. Τα ερεθίσματα αυτά διακρίνονται γενικά σε άμεσα και έμμεσα (Πίνακας 1)¹⁰. Το κριτήριο διάκρισης είναι η θέση δράσης του παράγοντα που χρησιμοποιείται για την πρόκληση. Τα άμεσα ερεθίσματα δρουν απευθείας στα δραστικά κύτταρα, δηλαδή στα κύτταρα που ενέχονται άμεσα στην πρόκληση του φαινομένου της βρογχόσπασμου. Τέτοια κύτταρα είναι τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των βρογχικών αγγείων και τα βλεννοπαραγωγά κύτταρα. Αντίθετα, τα έμμεσα ερεθίσματα δρουν σε “ενδιάμεσα” κύτταρα και πιο συγκεκριμένα στα φλεγμονώδη (όπως τα μαστοκύτταρα και τα επιθηλιακά κύτταρα) και τις απολήξεις των νευρικών κυττάρων στους αεραγωγούς. Στη συνέχεια τα ενδιάμεσα κύτταρα απελευθερώνουν διαβιβαστές οι οποίοι επιδρούν στα δραστικά κύτταρα (Σχήμα 1)¹⁰.

Για πάρα πολλά χρόνια η κλινική και ερευνητική προσέγγιση του φαινομένου βασίστηκε στη χρήση άμεσων φαρμακολογικών ερεθισμάτων όπως της ισταμίνης και της μεταχολίνης. Στην καθημερινή κλινική πράξη έχει προκριθεί η χρήση της μεταχολίνης για τη μέτρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται έχουν τυποποιηθεί και γίνει ευρέως αποδεκτές^{11,12}.

Η αρχή της δεκαετίας του '80 σηματοδοτεί την έναρξη εφαρμογής των δοκιμασιών έμμεσης βρογχικής πρόκλησης για την αναγνώριση της παρουσίας βρογχικής υπεραντιδραστικότητας στην κλινική πράξη. Το ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τις δοκιμασίες έμμεσης βρογχικής πρόκλησης πηγάζει σε μεγάλο βαθμό από την παρουσία ισχυρών ενδείξεων ότι παρουσιάζουν ισχυρότερη συσχέτιση με τη διαδικασία της φλεγμονής των αεραγωγών και μπορούν να χρησιμεύσουν στη ρύθμιση της

Η αρχή της δεκαετίας του '80 σηματοδοτεί την έναρξη εφαρμογής των δοκιμασιών έμμεσης βρογχικής πρόκλησης για την αναγνώριση της παρουσίας βρογχικής υπεραντιδραστικότητας στην κλινική πράξη. Το ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τις δοκιμασίες έμμεσης βρογχικής πρόκλησης πηγάζει σε μεγάλο βαθμό από την παρουσία ισχυρών ενδείξεων ότι παρουσιάζουν ισχυρότερη συσχέτιση με τη διαδικασία της φλεγμονής των αεραγωγών και μπορούν να χρησιμεύσουν στη ρύθμιση της



Σχήμα 1. Μηχανισμός δράσης άμεσων και έμμεσων ερεθισμάτων (από αναφορά¹⁰).

Πίνακας 1. Άμεσα και έμμεσα ερεθίσματα βρογχικής πρόκλησης (από αναφορά¹⁰)

Άμεσα ερεθίσματα	Έμμεσα ερεθίσματα
Ακετυλοχολίνη	Αδενosίνη
Μεταχολίνη	Ταχυκινίνες
Καρβαχολίνη(carbachol)	Βραδυκινίνη
Ισταμίνη	Μετασουλφίτες/SO ₂
Προσταγλαδίνη D ₂	Προπανολόλη
Λευκοτριένια C ₄ /D ₄ /E ₄	Άσκηση
	Υπερ-, υπότονα αερολύματα
	Ευκαπνικός υπεραερισμός

αντιφλεγμονώδους θεραπείας. Επιπλέον πιστεύεται ότι είναι περισσότερο ειδικές στη διάγνωση του βρογχικού άσθματος και μπορούν να συμβάλουν στη διαφοροδιάγνωση του από άλλες αποφρακτικές παθήσεις των αεραγωγών¹³. Η δοκιμασία του εθελοντικού ευκαπνικού υπεραερισμού αποτελεί μια μέθοδο έμμεσης βρογχικής πρόκλησης, η οποία φαίνεται ότι έχει ιδιαίτερη θέση στη διάγνωση του βρογχικού άσθματος που επάγεται μετά από άσκηση.

2. Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΟΥ ΕΥΚΑΠΝΙΚΟΥ ΥΠΕΡΑΕΡΙΣΜΟΥ

Το 1963 οι Jones και συν¹⁴ παρατήρησαν ότι παιδιά με άσθμα παρουσίαζαν πτώση του FEV₁ μετά από έντονη άσκηση. Η διαπίστωση αυτή έδωσε το έναυσμα για την ανάπτυξη ειδικών εργαστηριακών πρωτοκόλλων για τη διερεύνηση του βρογχόσπασμου που προκαλείται μετά από άσκηση^{10,15,16}. Η πρώτη εξέλιξη (1979) είχε αποδώσει το φαινόμενο σε ψύχρανση των αεραγωγών λόγω απώλειας θερμότητας κατά τη διάρκεια της άσκησης¹⁷. Στη συνέχεια διαμορφώθηκαν δύο μείζονες θεωρίες: η θερμική υπόθεση και η ωσμωτική υπόθεση¹⁸. Η θερμική υπόθεση προτάθηκε το 1986¹⁹ και αποτελεί μετεξέλιξη της θεωρίας ψύχρανσης των αεραγωγών. Κατά τη θερμική υπόθεση, η άσκηση προκαλεί ψύχρανση των αεραγωγών και επάγει προστατευτική αγγειοσυσπασση στη βρογχική κυκλοφορία. Μετά το πέρας της άσκησης η επαναθέρμανση των αεραγωγών οδηγεί σε αντιδραστική υπεραεμία, υπερχλήρωση των βρογχικών αγγείων και οίδημα του βλεννογόνου με αντίστοιχη κλινική έκφανση το βρογχόσπασμο^{20,21}. Η ωσμωτική υπόθεση βασίστηκε στη διαπίστωση των Scoeffell και συν²² ότι η εισπνοή υπέρτονου αερολύματος χλωριούχου νατρίου οδηγεί στην εμφάνιση βρογχόσπασμου στους ασθματικούς. Η υπόθεση προτείνει ότι η ανάγκη εφύγξης μεγάλων όγκων αναπνεόμενου αέρα κατά την άσκηση προκαλεί αφυδάτωση του βλεννογόνου και αύξηση της ωσμωτικότητας του μικροπεριβάλλοντος των μαστοκυττάρων και των επιθηλιακών κυττάρων με συνέπεια την απελευθέρωση βρογχοσυσπαστικών αγωνιστών (ισταμίνη, λευκοτριένια, προσταγλαδίνες)^{18,23}. Επίσης, οι μεταβολές αυτές της ωσμωτικότητας ευοδώνουν αύξηση της ροής του αίματος στη βρογχική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της άσκησης και με αυτό τον τρόπο επιτείνουν

το φαινόμενο του βρογχόσπασμου²⁴. Τέλος, όπως έχει δειχθεί, αυτή η αλλαγή στην ωσμωτικότητα προκαλεί και διέγερση των αισθητικών νευρικών κυττάρων, με τελικό αποτέλεσμα αντανάκλαστικό βρογχόσπασμο, αύξηση της μικροαγγειακής διαπερατότητας και οίδημα του βλεννογόνου¹⁰. Στον παραπάνω μηχανισμό πιστεύεται ότι συμμετέχει κατά κύριο λόγο το χολινεργικό σύστημα μεταβίβασης²⁵ και ενδεχομένως και μη χολινεργικοί/μη αδρενεργικοί οδοί²⁶. Ο μηχανισμός που προτείνεται από την ωσμωτική θεωρία θεωρείται πλέον ότι είναι εκείνος που εξηγεί την εκδήλωση βρογχόσπασμου μετά από άσκηση στους ασθματικούς. Αντίθετα, η εναλλαγή ψύξης και επαναθέρμανσης δεν θεωρείται αναγκαία προϋπόθεση για την πρόκληση βρογχόσπασμου, φαίνεται όμως ότι ενισχύει το μέγεθος της ανταπόκρισης^{18,27}. Οι μισοί από τους ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν βρογχόσπασμο μετά από άσκηση θα παραμείνουν ανθεκτικοί σε νέα πρόκληση για χρονικό διάστημα έως και μία ώρα^{28,29}. Το χρονικό διάστημα κατά το οποίο δεύτερη πρόκληση δεν είναι σε θέση να προκαλέσει νέα ανταπόκριση ονομάζεται περίοδος ανοχής (refractory period) και υπάρχει σε όλες τις δοκιμασίες έμμεσης βρογχικής πρόκλησης¹⁰. Το φαινόμενο δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητό, αλλά πιστεύεται ότι οφείλεται στην προστατευτική δράση της προσταγλαδίνης E2, η οποία απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια της αρχικής πρόκλησης³⁰.

Περαιτέρω έρευνα έδειξε ότι η άσκηση καθ' αυτή δεν ήταν αναγκαία για την πρόκληση του βρογχόσπασμου και πως παρόμοιο αποτέλεσμα μπορούσε να επιτευχθεί με μεθόδους που αναπαραγάγουν σε μεγάλο βαθμό τις συνθήκες υπεραερισμού της άσκησης³¹. Η διαπίστωση αυτή αποτέλεσε τη βάση για την εισαγωγή της δοκιμασίας του εθελοντικού ευκαπνικού υπεραερισμού στη διαγνωστική κλινική πράξη^{32,33}.

Όπως και η άσκηση, έτσι και η δοκιμασία πρόκλησης με εθελοντικό ευκαπνικό υπεραερισμό, βασίζεται κατά κύριο λόγο στην ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων και κατά δεύτερο λόγο στη διέγερση νευρικών απολήξεων των αεραγωγών. Η ισταμίνη, οι προσταγλαδίνες (PGI2 και PGE2) και τα κυστεϊνικά λευκοτριένια (LTC/D/E4) φαίνεται πως παίζουν μείζονα ρόλο στη θετικοποίηση της δοκιμασίας³⁴⁻³⁶. Χαρακτηριστικά, η ανταπόκριση μπορεί να προληφθεί ή να εξασθενήσει με τη χορήγηση αντισταμινικών φαρμάκων^{34,37}, σταθεροποιητών της μεμβράνης των μαστοκυττάρων (νατριού-

χος νεδοκρομύλη και χρωμογλυκικό νάτριο)³⁸⁻⁴⁰, και αναστολέων της 5-λιποξυγενάσης⁴¹. Πιστεύεται πάντως ότι ενώ η ισταμίνη ευθύνεται για την έκλυση της παθολογικής απάντησης στη δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης, τα λευκοτριένια ευθύνονται για τη συντήρηση και επιμονή του φαινομένου. Αντίθετα, όπως έχουν δείξει μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει αναστολείς της κυκλοξυγενάσης (ινδομεθακίνη και φλουμπιπροφένη), τα προϊόντα των ενζυματικών αντιδράσεων της κυκλοξυγενάσης δεν φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στο φαινόμενο^{34,42}.

Η συμμετοχή του χολινεργικού άξονα μεταβίβασης στην πρόκληση του φαινομένου του ευκαπνικού υπεραερισμού έχει τεκμηριωθεί από μελέτες που έχουν δείξει ότι η χορήγηση αντιχολινεργικών φαρμάκων ελαττώνει στην ανταπόκριση στη δοκιμασία^{43,44}. Επιπλέον, πειραματικές μελέτες έχουν παράσχει ενδείξεις και για ενδεχόμενη συμμετοχή του μη-χολινεργικού, μη αδρενεργικού άξονα μεταβίβασης^{45,46}.

4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΟΥ ΕΥΚΑΠΝΙΚΟΥ ΥΠΕΡΑΕΡΙΣΜΟΥ

Η δοκιμασία του εθελοντικού ευκαπνικού υπεραερισμού θεωρείται ως η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του άσθματος που επάγεται μετά από άσκηση. Πράγματι, η πρόκληση με εθελοντικό ευκαπνικό υπεραερισμό επιτυγχάνει επίπεδο αερισμού ανώτερο από αυτό που επιτυγχάνεται κατά την πρόκληση με άσκηση⁴⁷ και για αυτό το λόγο η ευαισθησία της στη διάγνωση του άσθματος που προκαλείται μετά από άσκηση είναι ιδιαίτερα μεγάλη⁴⁸⁻⁵⁰. Μερικοί συγγραφείς έχουν μάλιστα υποστηρίξει ότι, τουλάχιστον σε ορισμένες κατηγορίες αθλητών, η διαγνωστική της ευαισθησία είναι μεγαλύτερη και από αυτήν ακόμη της άσκησης, ακόμα και αν η τελευταία πραγματοποιείται στο χώρο άθλησης^{51,52}. Συγκριτικά, οι δοκιμασίες άμεσης βρογχικής πρόκλησης παρουσιάζουν ελαττωμένη ειδικότητα και ευαισθησία στη διάγνωση του άσθματος μετά από άσκηση. Έτσι, θετική δοκιμασία μεταχολίνης δεν επιβεβαιώνει τη διάγνωση⁵⁰ και αρνητική δοκιμασία μεταχολίνης δεν είναι σε θέση να την αποκλείσει^{53,54}. Η χρήση της δοκιμασίας του εθελοντικού ευκαπνικού υπεραερισμού έχει προταθεί από τη Διεθνή Ολυμπιακή Επιτροπή για τη διά-

γνωση και τεκμηρίωση του άσθματος και ειδικά όσον αφορά στους αθλητές υψηλών επιδόσεων^{47,55}.

Η δοκιμασία του ευκαπνικού υπεραερισμού θεωρείται ως η διαγνωστική δοκιμασία εκλογής για το άσθμα που επάγεται μετά από άσκηση για τους ακόλουθους λόγους:

1. τα συμπτώματα που προκαλεί η δοκιμασία είναι παρόμοια με αυτά που προκαλεί η άσκηση
2. απαιτεί φθηνότερο εξοπλισμό και λιγότερο προσωπικό
3. ο εξεταζόμενος μπορεί να πετύχει και να διατηρήσει επίπεδα αερισμού παρόμοια ή και ανώτερα από αυτά που πετυχαίνουν οι περισσότερες κατηγορίες άσκησης
4. η μέγιστη ανταπόκριση είναι παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται στην άσκηση και συμβαίνει στα πρώτα 10 λεπτά από το πέρας της δοκιμασίας
5. η δοκιμασία είναι ασφαλής και η πτώση του FEV₁ μπορεί να αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά με χορήγηση β₂-διεγερτών, όπως και στην άσκηση
6. στη δοκιμασία του εθελοντικού ευκαπνικού υπεραερισμού κινητοποιείται πληθώρα μεσολαβητών, όπως ισταμίνη, λευκοτριένια και προσταγλαδίνες, που συμμετέχουν στον παθογενετικό μηχανισμό του βρογχόσπασμου μετά από άσκηση
7. η δοκιμασία έχει τυποποιηθεί σε όλες τις λεπτομέρειες και η ερμηνεία της έχει αποσαφηνισθεί
8. είναι ισχυρή δοκιμασία για τη διάγνωση του βρογχόσπασμου που επάγεται μετά από άσκηση και στους αθλητές των χειμερινών αθλημάτων
9. αναπαράγει τις συνθήκες που προκαλούν τα συμπτώματα στους αθλητές⁵⁵.

Επιπρόσθετες ενδείξεις της δοκιμασίας του εθελοντικού ευκαπνικού υπεραερισμού είναι:

1. τεκμηρίωση της διάγνωσης του άσθματος σε ασθενή με ΒΥ στα άμεσα ερεθίσματα. Η δοκιμασία του εθελοντικού ευκαπνικού υπεραερισμού θεωρείται επίσης εξαιρετικά αξιόπιστη μέθοδος για τη διαφορική διάγνωση του άσθματος από άλλες παθήσεις των αεραγωγών^{6,56}.
2. έλεγχος της ανταπόκρισης της νόσου στα στεροειδή, παρακολούθηση της φλεγμονής και λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Ένας σημαντικός αριθμός μελετών έχει αξιολογήσει τον ρόλο της δοκιμασίας ευκαπνικού υπεραερισμού και στην εκτίμηση του θε-

ραπτευτικού αποτελέσματος των εισπνεόμενων στεροειδών. Έχειδειχθεί ότι, στο βρογχικό άσθμα, θεραπεία με εισπνεόμενα στεροειδή διάρκειας 4-6 εβδομάδων ελαττώνει το μέγεθος της ανταπόκρισης στη δοκιμασία του εθελοντικού ευκαπνικού υπεραερισμού.⁵⁷⁻⁵⁹ Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η πρόκληση με εθελοντικό ευκαπνικό υπεραερισμό είναι πιο αξιόπιστη από τις δοκιμασίες πρόκλησης με υπέρτονα αερολύματα (μαννιτόλη) και ισταμίνη στην αναγνώριση του θεραπευτικού αποτελέσματος της θεραπείας με στεροειδή, αν και λιγότερο ευαίσθητη⁶⁰.

3. έλεγχος της αποτελεσματικότητας των σταθεροποιητών της μεμβράνης των μαστοκυττάρων και των ανταγωνιστών των λευκοτριενίων στην πρόληψη του άσθματος μετά από άσκηση.

5. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΟΥ ΕΥΚΑΠΝΙΚΟΥ ΥΠΕΡΑΕΡΙΣΜΟΥ

A. Προετοιμασία ασθενούς

Οι ασθενείς που θα υποβληθούν σε δοκιμασία εθελοντικού ευκαπνικού υπεραερισμού θα πρέπει: 1. να μην έχουν λάβει τουλάχιστον για 8 ώρες βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης, βρωμιούχο ιππρατρόπιο, νατριούχο νεδοκρομίλη και χρωμογλυκικό νάτριο, 2. να μην έχουν λάβει τουλάχιστον για 48 ώρες βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης (π.χ. θεοφυλλίνη SR) και αντιισταμινικά, 3. να μην έχουν λά-

βει τουλάχιστον για 4 ημέρες ανταγωνιστές των λευκοτριενίων και 4. να μην έχουν λάβει καφεΐνη το πρωί της εξέτασης. Τα στεροειδή θα πρέπει να διακοπουν την ημέρα της άσκησης, εκτός αν το ερώτημα έχει σχέση με την αξιολόγηση του θεραπευτικού τους αποτελέσματος. Φυσικά η έκθεση σε αλλεργιογόνα και σε καπνό και οι πρόσφατες λοιμώξεις του αναπνευστικού μπορούν να τροποποιήσουν την ανταπόκριση⁶¹.

B. Πρωτόκολλα δοκιμασιών

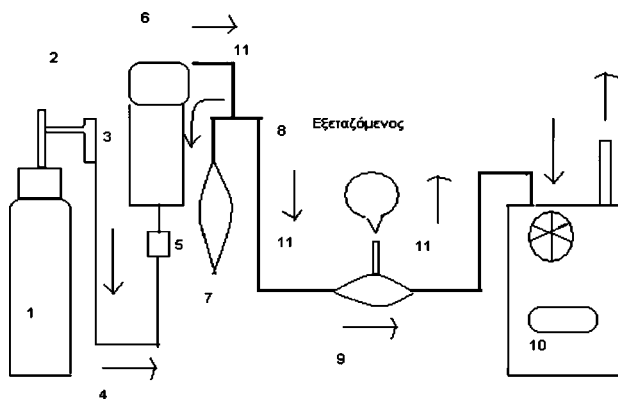
Έχουν προταθεί διάφορα πρωτόκολλα για τη δοκιμασία του ευκαπνικού υπεραερισμού τα οποία διακρίνονται σε πρωτόκολλα ενός σταδίου^{48,55,62-64} και πρωτόκολλα πολλαπλών σταδίων^{49,65} (Πίνακας 2). Στα πρώτα ο εξεταζόμενος οφείλει να διατηρήσει ένα επίπεδο αερισμού καθόλη τη διάρκεια της δοκιμασίας, ενώ στα δεύτερα η δοκιμασία ολοκληρώνεται σε περισσότερα του ενός διαδοχικά στάδια, σε καθένα από τα οποία οι απαιτήσεις αερισμού είναι μεγαλύτερες σε σχέση με το προηγούμενο. Η δοκιμασία διακόπτεται στο στάδιο εκείνο στο οποίο ο ασθενής θα εμφανίσει ανταπόκριση.

Κατά τη δοκιμασία ο εξεταζόμενος αναπνέει ξηρό αέρα, που αποτελείται από 21% O₂, 4,9-5,2% CO₂ και N₂. Το CO₂ προστίθεται στο μείγμα προκειμένου να παραμείνει ο εξεταζόμενος ευκαπνικός κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Κατά την έναρξη της δοκιμασίας ο εξεταζόμενος ο οποίος φέρει ρινοπίεστορ συνδέεται μέσω βαλβίδας διπλής κατευθύνσεως με ασκό χωρητικότητας 120L. Ο ασκός αυτός πληρούται μέχρις όγκου

Πίνακας 2. Πρωτόκολλα εθελοντικού ευκαπνικού υπεραερισμού

	Θερμοκρασία εισπνεόμενου αέρα	Αερισμός	Διάρκεια πρόκλησης	Αναφορά
Πρωτόκολλα ενός σταδίου	15°C	22x FEV ₁	4 min	Zach και συν, 1984 ⁶²
	Θερμοκρασία δωματίου	21x FEV ₁	4 min	Smith και συν, 1998 ⁶³
	Θερμοκρασία δωματίου	30x FEV ₁	6 min	Argyros και συν, 1996 ⁴⁸
	Θερμοκρασία δωματίου	30x FEV ₁ ή MVV	6-8 min	Anderson και συν, 2001 ⁵⁵
	Θερμοκρασία δωματίου	1L/Kg	4 min	Nielsen και συν, 2000 ⁶⁷
Πρωτόκολλα πολλών σταδίων	-10 °C	7,5, 15, 30 και 60 L/min	3 min σε κάθε επίπεδο	O'Byrne και συν, 1982 ⁶⁵
	Θερμοκρασία δωματίου	10,5, 21 και 35 L/min	3 min σε κάθε επίπεδο	Brannan και συν, 1988 ⁴⁹

90L με το αέριο της σύστασης που αναφέραμε παραπάνω. Η τροφοδοσία του ασκού γίνεται από φιάλη στην οποία το αέριο βρίσκεται υπό πίεση. Μέσω ροόμετρου εξασφαλίζεται η αντικατάσταση του αερίου με ρυθμό ίσο με τον επιθυμητό αερισμό του εξεταζομένου. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης ο εξεταζόμενος ενθαρρύνεται να αναπνέει έτσι ώστε να διατηρείται ο όγκος του ασκού σταθερός, δηλαδή ο αερισμός του να είναι ίσος με τον ρυθμό αναπλήρωσης του όγκου του ασκού ο οποίος αντιστοιχεί στον επιθυμητό αερισμό του εξεταζομένου. Η θερμοκρασία του αέρα μπορεί να είναι αυτή του δωματίου ή να κυμαίνεται μεταξύ -10 και -15°C ανάλογα με το πρωτόκολλο πρόκλησης. Η σημασία της θερμοκρασίας του αναπνεόμενου αέρα έχει αποτελέσει αντικείμενο έντονης συζήτησης. Καταορισμένους ερευνητές η εισπνοή ψυχρού αέρα αυξάνει το μέγεθος της ανταπόκρισης και ελαττώνει τη διάρκεια της δοκιμασίας^{17,66,67}. Επιπλέον ίσως είναι η δοκιμασία εκλογής για ορισμένες ειδικές κατηγορίες πληθυσμών που παρουσιάζουν συμπτώματα κατά την άσκηση σε ψυχρό περιβάλλον⁶⁸. Κατά άλλους, η χρήση ψυχρού αέρα ελαττώνει σημαντικά την ευαισθησία της δοκιμασίας^{50,69}. Ο εκπνεόμενος αέρας μπορεί να μετράται στο τέλος της δοκιμασίας (ή του σταδίου) ή ανά λεπτό^{55,61} (Σχήμα 2).



Σχήμα 2. Σχηματική παράσταση διάταξης για την εκτέλεση της δοκιμασίας πρόκλησης με ευκαπνικό υπεραερισμό: 1. Μείγμα αερίων υπό πίεση (5% CO₂, 21% O₂, 74% N₂), 2. Ρυθμιστής, 3. Σύστημα πλήρωσης κατ'επίκληση, 4. Σωλήνας αυξημένης πίεσης, 5. Βαλβίδα επίκλησης, 6. Ροόμετρο, 7. Ασκός, 8. Μεταλλικός σύνδεσμος με βαλβίδα που επιτρέπει την είσοδο και έξοδο του αερίου από τον ασκό, 9. Σύστημα ελαττωμένης αντίστασης και μικρού νεκρού χώρου, 10. Μετρητής αερίου, 11. Σωλήνας (από αναφορά⁵⁵).

Η διάρκεια της πρόκλησης κυμαίνεται από 4 έως 8 min για τα πρωτόκολλα ενός σταδίου, ενώ στα πρωτόκολλα πολλαπλών σταδίων η διάρκεια του κάθε σταδίου είναι 3 min. Το/α επίπεδο/α αερισμού που πρέπει να πετύχει ο εξεταζόμενος ποικίλουν ανάλογα με το πρωτόκολλο που χρησιμοποιείται (Πίνακας 2).

Η θετική ανταπόκριση στη δοκιμασία εκφράζεται ποσοτικά με τον υπολογισμό της πτώσης του FEV₁. Συγκεκριμένα, ο εξεταζόμενος επαναλαμβάνει εις διπλούν τη σπироμέτρηση σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές μετά το πέρας της πρόκλησης (ή μετά το πέρας του κάθε σταδίου της πρόκλησης, προκειμένου για πρωτόκολλα πολλαπλών σταδίων) και καταχωρείται σε κάθε περίπτωση η μεγαλύτερη τιμή του FEV₁. Πλήρης σπироμέτρηση δεν είναι αναγκαία και θεωρείται κουραστική για τον εξεταζόμενο. Μερικοί ερευνητές χρησιμοποιούν την FEF₂₅₋₇₅ για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης των αθλητών υψηλής επίδοσης⁶¹.

Στα πρωτόκολλα του ενός σταδίου ο FEV₁ μετρείται αμέσως μετά το τέλος της δοκιμασίας και στη συνέχεια στα 5, 10, 15 και 20 min. Προαιρετικά μπορεί να μετρηθεί και στα 3 min^{48,55,62-64}. Στα πρωτόκολλα πολλαπλών σταδίων ο FEV₁ μετρείται στα 1, 3, 5 και 7 min μετά το πέρας του εκάστοτε σταδίου. Εφόσον ο FEV₁ δεν παρουσιάσει πτώση τουλάχιστον 10% στα 5 και στα 7 min, η δοκιμασία προχωράει στο επόμενο στάδιο^{49,65}.

Η ανταπόκριση στη δοκιμασία ευκαπνικού υπεραερισμού υπολογίζεται με τον ακόλουθο μαθηματικό τύπο:

$$\text{Ανταπόκριση} = \frac{(\text{FEV}_1 \text{ αναφοράς} - \text{FEV}_1 \text{ μετά την άσκηση})}{\text{FEV}_1 \text{ αναφοράς}} \times 100$$

Ως FEV₁ μετά την άσκηση θεωρείται ο χαμηλότερος FEV₁ που παρατηρείται μετά την άσκηση. Όταν χρησιμοποιείται ο προβλεπόμενος FEV₁ (και όχι ο μετρούμενος), δίνεται η δυνατότητα για τη σύγκριση πολλαπλών δοκιμασιών που έχει υποβληθεί το ίδιο άτομο. Ο μετρούμενος FEV₁ είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ατόμων που έχουν τιμές λειτουργικού ελέγχου αναπνοής πολύ μεγαλύτερες ή πολύ μικρότερες από αυτές που προβλέπονται για το φύλο, την ηλικία και το ύψος τους. Για παράδειγμα ο μετρούμενος FEV₁ στους υπερπροπονημένους αθλητές είναι συχνά πολύ μεγαλύτερος από τον προβλεπόμενο⁶¹.

Το μέγεθος της ανταπόκρισης στις δοκιμασίες ευκαπνικού υπεραερισμού καθορίζεται από τον κατά λε-

πτό αερισμό (VE)⁷⁰, τη διάρκεια της δοκιμασίας⁷¹ και τη θερμοκρασία και περιεκτικότητα σε ύδωρ του εισπνεόμενου αέρα⁷². Η ανταπόκριση, όταν πρόκειται για δοκιμασία ενός σταδίου (που είναι και ο συνηθέστερος τύπος δοκιμασίας) παρατηρείται μέσα στα πρώτα 10 min από το πέρας αυτής, αλλά γενικά ο χρόνος ανταπόκρισης κυμαίνεται από 5-15 min. Ο μέσος χρόνος μέχρι τη μέγιστη ανταπόκριση είναι περίπου 4 min^{52,71,73}. Ένα σημαντικό ποσοστό των εξεταζόμενων εμφανίζει ανοχή μετά το πέρας της δοκιμασίας⁷⁴.

Το ερέθισμα εκφράζεται ποσοτικά από τον μέσο όρο του αερισμού που επιτεύχθηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ως ποσοστό του μέγιστου εθελοντικού αερισμού MVV (ο οποίος θεωρείται ότι ισούται με 35 x FEV₁).

Η μέση ανταπόκριση των υγιών στη δοκιμασία είναι μικρότερη από 10%^{52,62,69}. Στη μελέτη των Hurwitz και συν⁵², πτώση του FEV₁ μεγαλύτερη από 11,3% σε πρωτόκολλο πρόκλησης, κατά το οποίο ο εξεταζόμενος αναπνέει αέρα θερμοκρασίας δωματίου για 6 min, βρίσκεται έξω από τα 95% όρια αξιοπιστίας για τους υγιείς. Οι συγγραφείς της μελέτης υποστηρίζουν ότι κάτω από κατάλληλες κλινικές ενδείξεις, πτώση του FEV₁ μεγαλύτερη από 10% μέσα στα πρώτα 5-10 min μετά το πέρας της δοκιμασίας θεωρείται συμβατή με διάγνωση βρογχικού άσθματος.

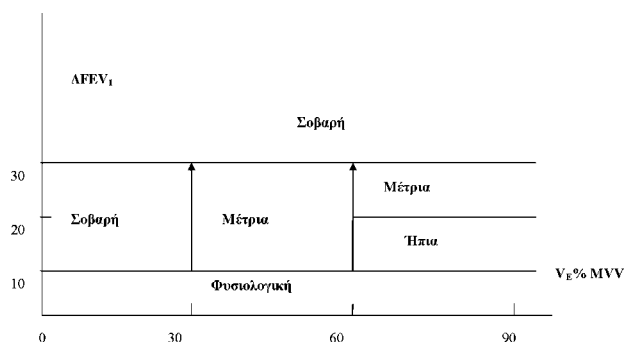
Η ανταπόκριση μπορεί να χαρακτηριστεί ήπια, μέτρια ή σοβαρή. Κριτήρια για την κατηγοριοποίηση της ανταπόκρισης είναι το επίπεδο του αερισμού στο οποίο αυτή επιτεύχθηκε (ως ποσοστό του MVV) και το μέγεθος της πτώσης του FEV₁. Όπως ειπώθηκε, η πτώση του FEV₁ θεωρείται κλινικώς σημαντική όταν είναι >10%. Εφόσον αυτή συμβεί σε επίπεδο αερισμού ≤30% MVV η ανταπόκριση θεωρείται πάντα σοβαρή. Εφόσον κλινικώς σημαντική ανταπόκριση διαπιστωθεί σε επίπεδο αερισμού μεταξύ 30 και 60% MVV αυτή θεωρείται μέτρια όταν κυμαίνεται μεταξύ 10 και 30% και σοβαρή εφόσον είναι >30%. Τέλος, αν διαπιστωθεί ανταπόκριση σε επίπεδο αερισμού >60% MVV, αυτή θεωρείται ήπια εφόσον κυμαίνεται μεταξύ 10 και 20%, μέτρια όταν κυμαίνεται μεταξύ 20 και 30% και σοβαρή εφόσον είναι >30% (Σχήμα 3)⁶¹.

Σε περίπτωση που η σπιρομέτρηση είναι φυσιολογική ή η κλινική εικόνα δεν υποστηρίζει τη διάγνωση του “άσθματος μετά από άσκηση” προτείνεται η χρήση πρω-

τοκόλλου ενός σταδίου. Ένα εύχρηστο πρωτόκολλο είναι αυτό που προτείνεται από τους Argyros και συν⁴⁸ σύμφωνα με το οποίο η διάρκεια της δοκιμασίας είναι 6 min, η θερμοκρασία του αναπνεόμενου αέρα είναι αυτή του δωματίου και ο αερισμός στόχος είναι ίσος με 30x FEV₁ (δηλαδή 85% του MVV). Σε άτομα με γνωστό ιστορικό μέτριου ή σοβαρού άσθματος ή παθολογική σπιρομέτρηση είναι προτιμότερο να χρησιμοποιηθεί πρωτόκολλο πολλαπλών σταδίων όπως αυτό των Brannan και συν⁴⁹. Στην περίπτωση των πρωτοκόλλων πολλαπλών σταδίων, η ύπαρξη περισσότερων του ενός επιπέδου αερισμού επιτρέπει την κατασκευή καμπύλης δόσης ανταπόκρισης και του υπολογισμού της τιμής PVE₁₀ ή PVE₁₅, δηλαδή τον αερισμό που απαιτείται για να προκαλέσει πτώση του FEV₁ κατά 10 ή 15% αντίστοιχα⁶¹.

6. ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Η δοκιμασία εθελοντικού ευκαπνικού υπεραερισμού θεωρείται γενικά ασφαλής εξέταση⁵⁵. Η τήρηση όμως ορισμένων προϋποθέσεων, που ισχύουν σε κάθε δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης γενικά, θεωρείται επιβεβλημένη. Είναι απαραίτητη η παρουσία δύο ειδικά εκπαιδευμένων ατόμων με εξοικείωση στο πρωτόκολλο πρόκλησης και με ευχέρεια στην αναγνώριση σημείων αναπνευστικής δυσχέρειας ή κυκλοφορικής επιβάρυνσης. Εφόσον ο κίνδυνος για τον εξεταζόμενο θεωρείται αυξημένος, ο ένας από τους παρόντες θα πρέπει να έχει απαραίτητα ιατρική εκπαίδευση. Σε κάθε άλλη περίπτωση θα πρέπει να υπάρχει δυνατότητα πρόσβασης σε ιατρική περίθαλψη και εξοπλισμό καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης σε χρονικό διάστημα μικρότερο από 2



Σχήμα 3. Ταξινόμηση της βαρύτητας της ανταπόκρισης στον ευκαπνικό υπεραερισμό (από αναφορά⁶¹).

min. Η τιμή του FEV₁ στη σπιρομέτρηση αναφοράς (πριν από την έναρξη της δοκιμασίας) πρέπει να είναι >65-75% της προβλεπόμενης (ανάλογα με τη δοκιμασία, το πρωτόκολλο κ.λπ.). Ο κορεσμός του οξυγόνου (SpO₂) θα πρέπει να παρακολουθείται. Θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη πηγή παροχής O₂ όπως και βρογχοδιασταλτικά φάρμακα (είτε με τη μορφή αερολύματος σε δοσιμετρικές συσκευές, με ή χωρίς αεροθάλαμο, είτε με τη μορφή υγρού διαλύματος για νεφελοποίηση). Εφόσον ο εξεταζόμενος εμφανίσει δυσφορία ή η τιμή του SpO₂ ελαττωθεί σημαντικά η πρόκληση πρέπει να διακοπεί άμεσα και να γίνει μέτρηση του FEV₁. Αν η πτώση του FEV₁ είναι >10%, δηλαδή ο ασθενής έχει εμφανίσει κλινικώς σημαντική ανταπόκριση, θα πρέπει να χορηγείται βρογχοδιαστολή (κατά προτίμηση με νεφελοποίηση), ο εξεταζόμενος να παραμένει υπό επιτήρηση και να επαναλαμβάνει το λειτουργικό έλεγχο μέχρι να επανέλθει ο FEV₁ στην τιμή αναφοράς^{11,12,61}. Ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΒΥ μπορούν να αναπτύξουν σημαντικό βρογχοσπασμό ακόμα και αν η πνευμονική λειτουργία στη σπιρομέτρηση αναφοράς είναι φυσιολογική⁶¹.

Η σύσταση για αποφυγή λήψης β₂-διεγερτών μακράς δράσης τουλάχιστον 48 ώρες πριν από τη δοκιμασία έχει σχέση και με το θέμα της ασφάλειας της εξέτασης. Αν ο εξεταζόμενος δεν έχει διακόψει το φάρμακο, σε περίπτωση που χρειασθεί να χορηγηθεί βρογχοδιαστολή για την αντιστροφή του βρογχοσπασμού, θα απαιτηθούν

πολύ μεγαλύτερες δόσεις (διπλάσιες ή και τριπλάσιες) από αυτές που χρησιμοποιούνται στη συνήθη κλινική πράξη (φαινόμενο ανοχής)^{75,76}.

7. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Παρά την εκτεταμένη έρευνα των τελευταίων ετών πολλά ερωτήματα οφείλουν ακόμη να απαντηθούν σχετικά με τις δοκιμασίες του εθελοντικού ευκαπνικού υπεραερισμού. Η ακριβής συσχέτιση του με έμμεσους και άμεσους δείκτες της φλέγμονής των αεραγωγών (όπως στο εκπνεόμενο συμπύκνωμα, στα προκλητά πτύελα, στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα) παραμένει αδιευκρίνιστη. Ασαφής παραμένει ακόμη η σχέση της ανταπόκρισης στη δοκιμασία αυτή με τους δείκτες της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών. Παρόμοια θα είχε ενδιαφέρον να διευκρινισθεί αν η δοκιμασία αυτή σχετίζεται με την κλινική βαρύτητα του άσθματος μετά από άσκηση και αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση επίκειμενης παρόξυνσης ή απορρύθμισης της νόσου στους αθλητές υψηλών επιδόσεων. Ανοικτό παραμένει το ερώτημα της εφαρμογής της δοκιμασίας στη ρύθμιση της θεραπείας με στεροειδή. Τέλος, η ευρύτερη εφαρμογή της δοκιμασίας σε επιδημιολογικές μελέτες για την έγκαιρη διάγνωση του άσθματος σε παιδιά, εφήβους ή άτομα ασχολούμενα με την άσκηση είναι ένας άλλος τομέας με ενδιαφέρουσες προοπτικές.

SUMMARY

Eucapnic voluntary hyperventilation in the diagnosis of bronchial asthma

Agrafiotis M, Dima E, Gratziou Chr

Asthma Center, Pulmonary Diseases Unit, Critical Care Clinic, Evgenidio Hospital

Bronchial challenge by eucapnic voluntary hyperventilation is based on the stimulation of inflammatory cells and nerve endings of the airways and for this reason is considered as an indirect challenge test. Hyperventilation is associated with increased loss of water from the bronchial mucosa, causing a rise in the osmolarity of the mast cell microenvironment, which eventually releases numerous mediators, as histamine, prostaglandins and leukotrienes. To a lesser extent this effect is enhanced by the stimulation of the airway nerve endings and by the cooling-rewarming sequence. The test bears a strong association with markers of inflammatory airway disease and allows adjustment of anti-inflammatory treatment and more effective disease follow-up. It is also an extremely specific test for the diagnosis of bronchial asthma and it is considered as the test of choice for the diagnosis of exercise-induced asthma. During the test the subject is encouraged to hyperventilate, in order to achieve and sustain particular target ventilation, which varies according to protocol employed. Eucapnia is sus-

tained via the simultaneous administration of CO₂, while response is quantified by measuring the drop in FEV₁. The test is considered positive when the drop is greater than 10%. Eucapnic hyperventilation challenge is considered an extremely safe test. *Pneumon* 2006, 19(1):24-35.

Key words: asthma, exercise, eucapnic hyperventilation, bronchial hyperreactivity, airway inflammation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- GINA. Updated. Global strategy for asthma management and prevention, 2004.
- Alexander HLP. Bronchial asthma: response to pilocarpine and epinephrine. *Arch Intern Med* 1921; 27:184-191.
- Weiss SRG, Ellis LB. The systemic effects of histamine on man. *Arch Intern Med* 1932; 49:360-396.
- Bavbek, S, Saryal S, Karabiyikoglu G, Misirligil Z. Pulmonary function parameters in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003; 13(4):252-8.
- Cuttitta G, Cibella F, La Grutta S, Hopps MR, Bucchieri S, Passalacqua G, Bonsignore G. Non-specific bronchial hyper-responsiveness in children with allergic rhinitis: relationship with the atopic status. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14(6):458-63.
- Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984; 39(12):912-8.
- Lim TK, Taylor RG, Watson A, Joyce H, Pride NB. Changes in bronchial responsiveness to inhaled histamine over four years in middle aged male smokers and ex-smokers. *Thorax* 1988; 43(8):599-604.
- Pattermore PK, Harisson Ac AM, Mitchell EA, Rea HH, Stewart AW. The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma and asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:549-54.
- Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM, Yan K, Anderson SD, Schoeffel RE, McCowage G, Killalea T. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. *Thorax* 1987; 42(5):361-8.
- Van Schoor J, Joos GF, Pauwels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *Eur Respir J* 2000; 16(3):514-33.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1):309-29.
- Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:53-83.
- Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B, DiMaria G, Foresi A, Hargreave FE, Holgate ST, Inman M, Lotvall J, Magnussen H, Polosa R, Postma DS, Riedler J. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003; 21(6):1050-68.
- Jones RS, Wharton MJ, Buston MH. The Place Of Physical Exercise And Bronchodilator Drugs In The Assessment Of The Asthmatic Child. *Arch Dis Child* 1963; 38:539-45.
- Eggleston PA, Rosenthal RR, Anderson SA, Anderton R, Bierman CW, Bleecker ER, Chai H, Cropp GJ, Johnson JD, Konig P, Morse J, Smith LJ, Summers RJ, Trautlein JJ. Guidelines for the methodology of exercise challenge testing of asthmatics. Study Group on Exercise Challenge, Bronchoprovocation Committee, American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64(6 pt 2):642-5.
- Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1972; 47(256):882-9.
- Deal EC Jr, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Strauss RH, Jaeger JJ. Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 1979; 46(3):467-75.
- Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3):453-9.
- McFadden ER Jr, Lenner KA, Strohl KP. Postexertional airway rewarming and thermally induced asthma. New insights into pathophysiology and possible pathogene-

- sis. *J Clin Invest* 1986; 78(1):18-25.
20. Gilbert IA ME. Airway cooling and rewarming: the second generation sequence in exercise-induced asthma. *J Clin Invest* 1986; 78:18-25.
21. McFadden ER Jr. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* 1990; 335(8694):880-3.
22. Schoeffel RE AS, Altounyan RE. Bronchial hyperreactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulised solutions of distilled water and saline. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283(6302):1285-7.
23. Anderson SD. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73(5 Pt 2):660-5.
24. Anderson SD, Daviskas E. The airway microvasculature and exercise induced asthma. *Thorax* 1992; 47(9):748-52.
25. Boulet LP, Turcotte H, Tennina S. Comparative efficacy of salbutamol, ipratropium, and cromoglycate in the prevention of bronchospasm induced by exercise and hyperosmolar challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83(5):882-7.
26. Ichinose M, Miura M, Yamauchi H, Kageyama N, Tomaki M, Oyake T, Ohuchi Y, Hida W, Miki H, Tamura G, Shirato K. A neurokinin 1-receptor antagonist improves exercise-induced airway narrowing in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(3):936-41.
27. Anderson SD, Schoeffel RE, Black JL, Daviskas E. Airway cooling as the stimulus to exercise-induced asthma — a re-evaluation. *Eur J Respir Dis* 1985; 67(1):20-30.
28. Edmunds AT, Tooley M, Godfrey S. The refractory period after exercise-induced asthma: its duration and relation to the severity of exercise. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117(2):247-54.
29. James L, Faciane J, Sly RM. Effect of treadmill exercise on asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57(5):408-16.
30. Melillo E, Woolley KL, Manning PJ, Watson RM, O'Byrne PM. Effect of inhaled PGE₂ on exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(5):1138-41.
31. Kivity S, Souhrada JF. Hyperpnea: the common stimulus for bronchospasm in asthma during exercise and voluntary isocapnic hyperpnea. *Respiration* 1980; 40(4):169-77.
32. Phillips YY, Jaeger JJ, Laube BL, Rosenthal RR. Eucapnic voluntary hyperventilation of compressed gas mixture. A simple system for bronchial challenge by respiratory heat loss. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(1):31-35.
33. Rosenthal RR. Simplified eucapnic voluntary hyperventilation challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73(5 Pt 2):676-9.
34. Finnerty JP, Harvey A, Holgate ST. The relative contributions of histamine and prostanoids to bronchoconstriction provoked by isocapnic hyperventilation in asthma. *Eur Respir J* 1992; 5(3):323-30.
35. Ishii Y, Kitamura S. Hyperventilation stimulates the release of prostaglandin I₂ and E₂ from lung in humans. *Prostaglandins* 1990; 39(6):685-91.
36. Pliss LB, Ingenito EP, Ingram RH Jr, Pichurko B. Assessment of bronchoalveolar cell and mediator response to isocapnic hyperpnea in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(1):73-8.
37. Badier M, Beaumont D, Orehek J. Attenuation of hyperventilation-induced bronchospasm by terfenadine: a new antihistamine. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81(2):437-40.
38. Juniper EF, Kline PA, Morris MM, Hargreave FE. Airway constriction by isocapnic hyperventilation of cold, dry air: comparison of magnitude and duration of protection by nedocromil sodium and sodium cromoglycate. *Clin Allergy* 1987; 17(6):523-8.
39. Latimer KM, O'Byrne PM, Morris MM, Roberts R, Hargreave FE. Bronchoconstriction stimulated by airway cooling. Better protection with combined inhalation of terbutaline sulphate and cromolyn sodium than with either alone. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128(3):440-3.
40. Myers DJ, Bigby BG, Calvayrac P, Sheppard D, Boushey HA. Interaction of cromolyn and a muscarinic antagonist in inhibiting bronchial reactivity to sulfur dioxide and to eucapnic hyperpnea alone. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(6):1154-8.
41. Israel E, Dermarkarian R, Rosenberg M, Sperling R, Taylor G, Rubin P, Drazen JM. The effects of a 5-lipoxygenase inhibitor on asthma induced by cold, dry air. *N Engl J Med* 1990; 323(25):1740-4.
42. Margolskee DJ, Bigby BG, Boushey HA. Indomethacin blocks airway tolerance to repetitive exercise but not to eucapnic hyperpnea in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137(4):842-6.
43. Sheppard D, Epstein J, Holtzman MJ, Nadel JA, Boushey HA. Dose-dependent inhibition of cold air-induced bronchoconstriction by atropine. *J Appl Physiol* 1982; 53(1):169-74.
44. Wilson N, Dixon C, Silverman M. Bronchial responsiveness to hyperventilation in children with asthma: inhibi-

- tion by ipratropium bromide. *Thorax* 1984; 39(8):588-93.
45. Solway J, Kao BM, Jordan JE, Gitter B, Rodger IW, Howbert JJ, Alger LE, Necheles J, Leff AR, Garland A. Tachykinin receptor antagonists inhibit hyperpnea-induced bronchoconstriction in guinea pigs. *J Clin Invest* 1993; 92(1):315-23.
 46. Garland A, Jordan JE, Ray DW, Spaethe SM, Alger L, Solway J. Role of eicosanoids in hyperpnea-induced airway responses in guinea pigs. *J Appl Physiol* 1993; 75(6):2797-804.
 47. Holzer K, Anderson SD, Douglass J. Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(3):374-80.
 48. Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, Eliasson AH, Phillips YY. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique: development of a standardized dosing schedule in asthmatics. *Chest* 1996; 109(6):1520-4.
 49. Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, Chew N. Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(4):1120-6.
 50. Eliasson AH, Phillips YY, Rajagopal KR, Howard RS. Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm. *Chest* 1992; 102(2):347-55.
 51. Mannix ET, Manfredi F, Farber MO. A comparison of two challenge tests for identifying exercise-induced bronchospasm in figure skaters. *Chest* 1999; 115(3):649-53.
 52. Hurwitz KM, Argyros GJ, Roach JM, Eliasson AH, Phillips YY. Interpretation of eucapnic voluntary hyperventilation in the diagnosis of asthma. *Chest* 1995; 108(5):1240-5.
 53. Backer V, Dirksen A, Bach-Mortensen N, Hansen KK, Laursen EM, Wendelboe D. The distribution of bronchial responsiveness to histamine and exercise in 527 children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88(1):68-76.
 54. Haby MM, Peat JK, Mellis CM, Anderson SD, Woolcock AJ. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. *Eur Respir J* 1995; 8(5):729-36.
 55. Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H, Holzer K. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2001; 35(5):344-7.
 56. Ramsdale EH, Roberts RS, Morris MM, Hargreave FE. Differences in responsiveness to hyperventilation and methacholine in asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1985; 40(6):422-6.
 57. Wiebicke W, Jorres R, Magnussen H. Comparison of the effects of inhaled corticosteroids on the airway response to histamine, methacholine, hyperventilation, and sulfur dioxide in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86(6 Pt 1):915-23.
 58. Pennings HJ, Wouters EF. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on isocapnic hyperventilation with cold air in asthmatics, measured with forced oscillation technique. *Eur Respir J* 1997; 10(3):665-71.
 59. Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE. Effect of inhaled budesonide on bronchial reactivity to histamine, exercise, and eucapnic dry air hyperventilation in patients with asthma. *Thorax* 1991; 46(11):811-6.
 60. Koskela HO, Hyvarinen L, Brannan JD, Chan HK, Anderson SD. Sensitivity and validity of three bronchial provocation tests to demonstrate the effect of inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 2003; 124(4):1341-9.
 61. Anderson SD, Brannan JD. Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24(1):27-54.
 62. Zach M, Polgar G, Kump H, Kroisel P. Cold air challenge of airway hyperreactivity in children: practical application and theoretical aspects. *Pediatr Res* 1984; 18(5):469-78.
 63. Smith CM, Anderson SD, Seale JP. The duration of action of the combination of fenoterol hydrobromide and ipratropium bromide in protecting against asthma provoked by hyperpnea. *Chest* 1988; 94(4):709-17.
 64. Nielsen KG, Bisgaard H. Lung function response to cold air challenge in asthmatic and healthy children of 2-5 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(6):1805-9.
 65. O'Byrne PM, Ryan G, Morris M, McCormack D, Jones NL, Morse JL, Hargreave FE. Asthma induced by cold air and its relation to nonspecific bronchial responsiveness to methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125(3):281-5.
 66. McFadden ER Jr, Nelson JA, Skowronski ME, Lenner KA. Thermally induced asthma and airway drying. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(1):221-6.
 67. Nielsen KG, Bisgaard H. Hyperventilation with cold versus dry air in 2- to 5-year-old children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(3):238-41.
 68. Carlsen KH, Engh G, Mork M, Schroder E. Cold air inhalation and exercise-induced bronchoconstriction in

- relationship to metacholine bronchial responsiveness: different patterns in asthmatic children and children with other chronic lung diseases. *Respir Med* 1998; 92(2):308-15.
69. Nicolai T, Mutius EV, Reitmeir P, Wjst M. Reactivity to cold-air hyperventilation in normal and in asthmatic children in a survey of 5,697 schoolchildren in southern Bavaria. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(3):565-72.
 70. Zeballos RJ, Shturman-Ellstein R, McNally JF Jr, Hirsch JE, Souhrada JF. The role of hyperventilation in exercise-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118(5):877-84.
 71. Blackie SP, Hilliam C, Village R, Pare PD. The time course of bronchoconstriction in asthmatics during and after isocapnic hyperventilation. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(5):1133-6.
 72. Eschenbacher WL, Sheppard D. Respiratory heat loss is not the sole stimulus for bronchoconstriction induced by isocapnic hyperpnea with dry air. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(6):894-901.
 73. Smith CM, Anderson SD. A comparison between the airway response to isocapnic hyperventilation and hypertonic saline in subjects with asthma. *Eur Respir J* 1989; 2(1):36-43.
 74. Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, Eliasson AH, Phillips YY. The refractory period after eucapnic voluntary hyperventilation challenge and its effect on challenge technique. *Chest* 1995; 108(2):419-24.
 75. O'Connor BJ, Aikman SL, Barnes PJ. Tolerance to the nonbronchodilator effects of inhaled beta 2-agonists in asthma. *N Engl J Med* 1992; 327(17):1204-8.
 76. Hancox RJ, Subbarao P, Kamada D, Watson RM, Hargreave FE, Inman MD. Beta2-agonist tolerance and exercise-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(8):1068-70.

Ηπατοπνευμονικό Σύνδρομο

Ευφροσύνη Δ. Μάναλη¹,
Σπύρος Α. Παπίρης²

¹Λέκτορας, Δ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "ΑΤΤΙΚΟΝ",
²Σπύρος Α. Παπίρης, Αναπληρωτής Καθηγητής, Β' Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "ΑΤΤΙΚΟΝ"

Λέξεις-κλειδιά: ηπατοπνευμονικό σύνδρομο, υποξυγοναιμία, πυλαία υπέρταση, ηπατική δυσλειτουργία, μεταμόσχευση ήπατος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από τον συνδυασμό υποξυγοναιμίας και ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων σε έδαφος ηπατικής δυσλειτουργίας. Η συχνότητα εμφάνισής του κυμαίνεται από 4% έως και 29%. Σε ιστικό επίπεδο, η παθολογοανατομική εξέταση του πνεύμονα αποκαλύπτει διατεταμένα αρτηριόλια και τριχοειδή καθώς και αναστομώσεις μεταξύ αρτηριών και φλεβών. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι οι ενδοπνευμονικές ευρυαγγείες σχετίζονται με την ύπαρξη πυλαίας υπέρτασης. Η αυξημένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) και η ενεργοποίηση των υποδοχέων της ενδοθηλίνης προκαλούν αγγειοδιαστολή και παρεμβαίνουν στη φυσιολογική υποξική αγγειοσύσπαση του πνεύμονα παίζοντας σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του συνδρόμου. Η υποξυγοναιμία αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό των ασθενών με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο. Σε βαρύτερες περιπτώσεις εκδηλώνεται το φαινόμενο της ορθοδοξίας και της πλατύπνοιας. Η τεκμηρίωση των ενδοπνευμονικών διατάσεων επιτυγχάνεται με τη βοήθεια τριών απεικονιστικών τεχνικών: α. υπερηχοκαρδιογραφίας αντιθέσεως, β. σπινθηρογράφηματος αιμάτωσης με μακρομόρια αλβουμίνης σεσημασμένα με ραδιενεργό τεχνητό (^{99m}Tc), γ. πνευμονικής αγγειογραφίας. Η αντιμετώπιση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου περιλαμβάνει ως πρώτο βήμα τη διόρθωση της υποξυγοναιμίας με συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου. Στη συνέχεια οφείλει κανείς να κάνει προσπάθεια διόρθωσης της πυλαίας υπέρτασης. Σε ασθενείς με προϊούσα ανθεκτική υποξυγοναιμία, ως λύση εκλογής θεωρείται η μεταμόσχευση ήπατος. Η πρόγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου θεωρείται πτωχή μέχρι σήμερα και η θνητότητα αγγίζει το 41%. *Πνεύμων 2006, 19(1):36-41.*

Αλληλογραφία:

Σπύρος Α. Παπίρης,
Αναπληρωτής Καθηγητής, Διευθυντής Β' Πνευμονολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "ΑΤΤΙΚΟΝ",
Ρίμινι 1, Χαϊδάρι 12462 Αθήνα,
Τηλ. +30 210 5832 361, Fax: +30 210 5326 414,
Email: papiris@otenet.gr

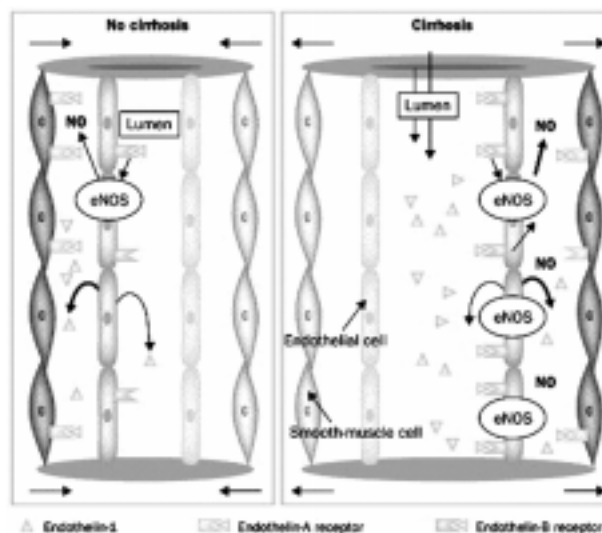
Τα νοσήματα του ήπατος έχουν σε ορισμένες περιπτώσεις ως απότοκο την πνευμονική δυσλειτουργία και βλάβη, γεγονός που επηρεάζει αρνητικά τόσο την φυσική τους πορεία όσο και την έκβασή τους. Το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο αποτελεί μία έκφραση του φαινομένου αυτού και χαρακτηρίζεται από τον συνδυασμό υποξυγοναιμίας και ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων σε έδαφος ηπατικής δυσλειτουργίας¹. Η συ-

χνότητα εμφάνισής του κυμαίνεται από 4% έως και 29% και απαντά σε περιπτώσεις ηπατικής κίρρωσης, πυλαίας υπέρτασης ηπατικής ή προηπατικής αιτιολογίας, σε σύνδρομο Budd-Chiari ή ακόμα και σε χρόνια νοσήματα του ήπατος που δεν έχουν καταλήξει ακόμα σε κίρρωση^{2,3}.

Σε ιστικό επίπεδο, η παθολογοανατομική εξέταση του πνεύμονα αποκαλύπτει διατεταμένα αρτηριόλια και τριχοειδή καθώς και αναστομώσεις μεταξύ αρτηριών και φλεβών. Οι σχηματισμοί αυτοί αποκαλούνται, κατ'αντιστοιχία με τις δερματικές βλάβες, αραχνοειδείς κηλίδες (spider nevi) και εκδηλώνουν στοιχεία αυξημένης αγγειογένεσης⁴.

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου δεν έχει ακόμα πλήρως αποσαφηνισθεί. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι οι ενδοπνευμονικές ευρυαγγείες σχετίζονται με την ύπαρξη πυλαίας υπέρτασης άλλοτε άλλου βαθμού. Η πυλαία υπέρταση θεωρείται ότι προκαλεί αλλαγές στην αιμάτωση του εντέρου, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την αλλομετάθεση Gram αρνητικών μικροβίων και την ελευθέρωση ενδοτοξινών στην κυκλοφορία. Με τον μηχανισμό αυτό πυροδοτείται η αθρόα παραγωγή αγγειοκινητικών μεσολαβητών όπως ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου α (TNF α) και το μονοξειδίο του άνθρακα (haem-oxygenase derived CO) που, σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) και την ενεργοποίηση των υποδοχέων της ενδοθηλίνης, προκαλούν αγγειοδιαστολή και παρεμβαίνουν στη φυσιολογική υποξική αγγειοσύσπαση του πνεύμονα παίζοντας σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του συνδρόμου (Εικόνα 1)⁵. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την αδυναμία του πάσχοντος ήπατος να αναστείλει τη λειτουργία αγγειοδιασταλτικών ουσιών της πνευμονικής κυκλοφορίας, την παραγωγή από το κίρρωτικό ήπαρ αγγειοδιασταλτικών ουσιών ή την αναστολή της δράσης αγγειοσυσπαστικών ουσιών όπως η τυροσίνη και η σεροτονίνη^{6,7}.

Η πλειοψηφία των ασθενών με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο παρουσιάζουν τα σημεία και συμπτώματα της ηπατικής βλάβης όπως ασκίτη, κίρσους οισοφάγου, αιματέμεση, ερύθημα παλαμών, αραχνοειδείς κηλίδες, σπληνομεγαλία και υπερκινητική κυκλοφορία. Από το αναπνευστικό σύστημα, οι ασθενείς αναπτύσσουν πιο συχνά δύσπνοια, κυάνωση και πληκτροδακτυλία⁸. Η υποξυγοναιμία αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό των ασθενών με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο και αποδίδε-



Εικόνα 1. Μηχανισμός παθογένεσης ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων σε ασθενή με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο (NO: μονοξειδίο του αζώτου, eNOS: συνθετάση του ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου). Σε περίπτωση πυλαίας υπέρτασης, προκύπτει ηπατική παραγωγή ενδοθηλίνης-1 και έκφραση των ενδοθηλιακών υποδοχέων τύπου B. Αντιθέτως δεν αυξάνονται οι υποδοχείς τύπου A στα πνευμονικά αγγεία. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων τύπου B έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή NO από την eNOS που προκαλεί διάταση των πνευμονικών αγγείων, χαρακτηριστικό του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου (Από την αναφορά 13 κατόπιν αδείας).

ται σε πολλαπλούς μηχανισμούς όπως σε ενδοπνευμονική ή ηπατοπνευμονική διαφυγή (shunt), σε διαταραχές της συνδετικής ικανότητας (affinity) της αιμοσφαιρίνης για το οξυγόνο, σε διαταραχές διάχυσης και σε διαταραχές αερισμού αιμάτωσης^{9,10}. Σε βαρύτερες περιπτώσεις εκδηλώνεται το φαινόμενο της ορθοδοξίας, του αποκορεσμού δηλαδή της αιμοσφαιρίνης σε όρθια θέση και της πλατύπνοιας, της επιδείνωσης δηλαδή της δύσπνοιας σε όρθια θέση και της βελτίωσης της υποξυγοναιμίας με την κατάκλιση. Τόσο η ορθοδοξία όσο και η πλατύπνοια αποτελούν ισχυρές ενδείξεις παρουσίας ηπατοπνευμονικού συνδρόμου και θα πρέπει σαφώς να κατευθύνουν τη διάγνωση σε περίπτωση συνύπαρξης ηπατικής δυσλειτουργίας. Αποδίδονται σε επιδείνωση της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης και σε αύξηση του ποσοστού διαφυγής (shunt) στην όρθια θέση λόγω αυξημένης αιμάτωσης των ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων των κάτω λοβών. Στη θέση αυτή, η ισορροπία μεταξύ κυψελιδικού O₂ και τριχοειδών ή αλλιώς η

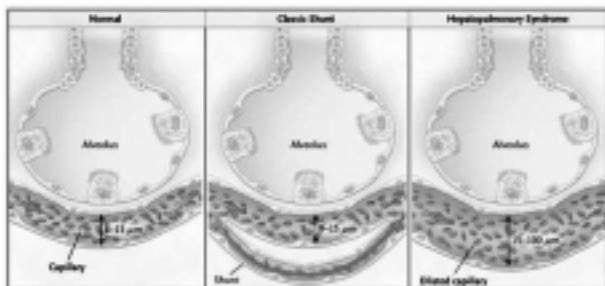
σχέση διάχυσης-αιμάτωσης διαταράσσεται (alveolar-capillary oxygen disequilibrium/diffusion-perfusion impairment)^{6,11}. Πιο συγκεκριμένα, λόγω των ευρυαγγειών, τα τριχοειδή παρουσιάζονται διατεταμένα και τα μόρια του οξυγόνου φτάνουν με δυσκολία από τις κυψελίδες στο κέντρο του αγγείου προκειμένου να οξυγονώσουν την αιμοσφαιρίνη. Στην περίπτωση αυτή, η χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου διευκολύνει την διαδικασία της διάχυσης αυξάνοντας την οδηγό πίεση (Εικόνα 2)¹².

Πέρα από τις εκδηλώσεις της ηπατικής και πνευμονικής βλάβης, η κλινική εικόνα του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου σπάνια επιπλέκεται από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή εγκεφαλικά αποστήματα λόγω εμβολών από τη συστηματική κυκλοφορία⁵.

Σε όλους τους ασθενείς με χρόνια ηπατική δυσλειτουργία και υποξυγοναιμία, η διάγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου προϋποθέτει την ύπαρξη ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων. Η τεκμηρίωση αυτών επιτυγχάνεται με τη βοήθεια τριών απεικονιστικών τεχνικών: α. υπερηχοκαρδιογραφίας αντιθέσεως, β. σπινθηρογράφηματος αιμάτωσης με μακρομόρια αλβουμίνης σεσημασμένα με ραδιενεργό τεχνήτιο (^{99m}Tc), γ. πνευμονικής αγγειογραφίας¹³.

Σε ό,τι αφορά στην πρώτη μέθοδο, η ύπαρξη των εν-

Mechanism of Shunting in the Hepatopulmonary Syndrome



Kirane, T. B. et al. N Engl J Med 2004;351:1667-1675



the NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Εικόνα 2. Διαταραχή σχέσης αιμάτωσης-διάχυσης σε ασθενή με ενδοπνευμονικές διατάσεις. Σε ένα φυσιολογικό άτομο η διάμετρος των τριχοειδών κυμαίνεται από 8 έως 15 μm και το οξυγόνο διαχέεται γρήγορα μέσα στο τριχοειδές. Σε περίπτωση διαφυγής, το αίμα παρακάμπτει την κυψελίδα, ενώ στο ηπατοπνευμονικό σύνδρομο τα τριχοειδή είναι διατεταμένα με διάμετρο από 15 έως 100 μm , με αποτέλεσμα το οξυγόνο να μην διαχέεται στο κέντρο του τριχοειδούς (Από την αναφορά 5 κατόπιν αδείας).

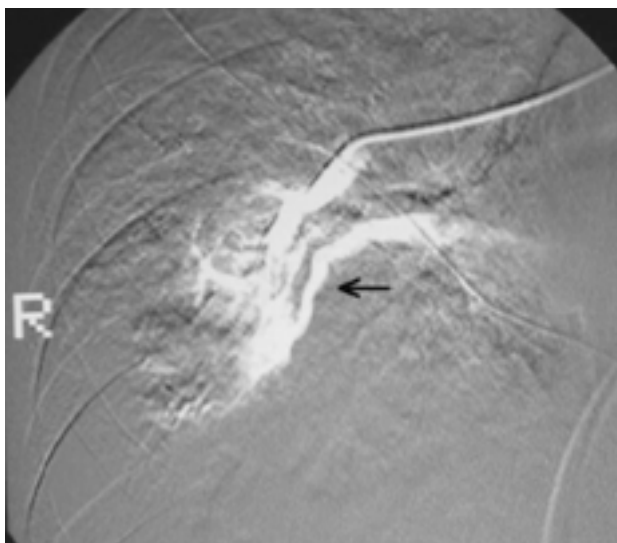
δοπνευμονικών διατάσεων επιβεβαιώνεται σε περίπτωση ανίχνευσης στον αριστερό κόλπο μίας ηχογόνου ουσίας (φυσιολογικός ορός ή ζελατίνη) που εγχύεται στο φλεβικό δίκτυο σε διάστημα 3 έως 6 καρδιακών κύκλων από την ανίχνευσή της στον δεξιό κόλπο. Η άμεση ανίχνευση (<2 καρδιακοί κύκλοι) του σκιαστικού μέσου στον αριστερό κόλπο αποτελεί ένδειξη ενδοκαρδιακής επικοινωνίας από τα δεξιά προς τα αριστερά.

Στο σπινθηρογράφημα με ^{99m}Tc, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες τα σεσημασμένα μακρομόρια της αλβουμίνης με μέγεθος >20 μm παγιδεύονται στην πνευμονική μικροκυκλοφορία. Αντιθέτως, επί υπάρξεως επικοινωνίας από δεξιά προς τα αριστερά ή ενδοπνευμονικών διατάσεων, τα μόρια με το ^{99m}Tc διαφεύγουν του πνεύμονα και προσλαμβάνονται από όργανα όπως ο σπλήνας και ο εγκέφαλος¹⁴. Με τον τρόπο αυτό μπορεί κανείς να υπολογίσει επιπλέον το ποσοστό της διαφυγής (shunt)¹⁵ (Εικόνα 3).

Η πνευμονική αγγειογραφία, ως η πλέον επεμβατι-



Εικόνα 3. Σπινθηρογράφημα με ^{99m}Tc. Το φάρμακο έχει διαφύγει από τους πνεύμονες και έχει κατανομή στους νεφρούς, το ήπαρ και τον εγκέφαλο (δεν φαίνεται σε αυτή την εικόνα). Το γεγονός αυτό είναι ενδεικτικό εκτεταμένης διαφυγής από τα δεξιά προς τα αριστερά (Από την αναφορά 14 κατόπιν αδείας).



Εικόνα 4. Πνευμονική αγγειογραφία ασθενούς με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο: οφιοειδής διαμόρφωση των κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας και άμεση πλήρωση των πνευμονικών φλεβών, ενδεικτική παρουσίας αρτηριοφλεβωδών αναστομών (Από την αναφορά 14 κατόπιν αδείας).

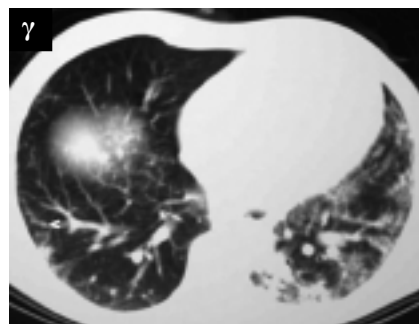
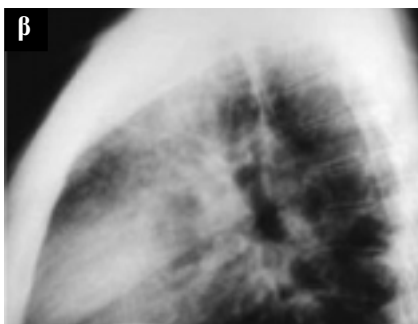
κή τεχνική από τις τρεις, εφαρμόζεται στις περιπτώσεις εκείνες όπου η ανταπόκριση στην οξυγονοθεραπεία δεν είναι ικανοποιητική και πρέπει να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη σημαντικής έκτασης αρτηριοφλεβωδών αναστομών που χρήζουν ειδικής θεραπείας με εμβολισμό¹⁶ (Εικόνα 4).

Στο πλαίσιο της γενικότερης διερεύνησης του συνδρόμου, πραγματοποιούνται ακόμα εξετάσεις ελέγχου

τόσο της ηπατικής όσο και της αναπνευστικής λειτουργίας. Έτσι, στην ακτινογραφία θώρακος, μπορεί να περιγραφούν μία σειρά ευρημάτων, όπως υπεζωκοτική συλλογή, μείωση πνευμονικού όγκου, και επίταση της σκιαγράφησης του διάμεσου ιστού και των πνευμονικών αγγείων (Εικόνες 5α, 5β, 5γ). Ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής αποκαλύπτει συχνά μείωση της ολικής ζωτικής χωρητικότητας, διαταραχή της διαχυτικής ικανότητας του πνεύμονα για το CO και αύξηση της κυψελδοτριχοειδικής διαφοράς οξυγόνου. Σε κάποιες περιπτώσεις τόσο η ακτινογραφία θώρακος όσο και η σπироμέτρηση ανευρίσκονται φυσιολογικές¹⁷.

Η αντιμετώπιση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου περιλαμβάνει ως πρώτο βήμα τη διόρθωση της υποξυγοναιμίας με συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου¹⁸. Στη συνέχεια οφείλει κανείς να καταβάλει προσπάθεια διόρθωσης της πυλαίας υπέρτασης. Δυστυχώς, τεχνικές όπως η διασφαγιτιδική πυλαιοσυστηματική παράκαμψη ή η φαρμακευτική αντιμετώπιση με αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων ή με νιτρώδη δεν βελτιώνουν την οξυγόνωση σε ασθενείς με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο¹⁹.

Θεωρητικά, η ιδανική θεραπεία για το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο πρέπει να επιτυγχάνει αναστροφή των ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων. Μέχρι στιγμής έχουν εφαρμοστεί διάايτες φτωχές σε αργινίνη, που ως γνωστόν αποτελεί το υπόστρωμα της συνθετάσης του NO και ενδοφλέβιες εγχύσεις μπλε του μεθυλενίου που αναστέλλει τη δράση της γουανιλικής κυκλάσης με σκοπό πάντοτε την αναστολή της δράσης του NO. Τα αποτελέ-



Εικόνες 5α, 5β, 5γ. Οπισθοπρόσθια (5α) και πλάγια (5β) ακτινογραφία θώρακος ασθενούς με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο. Παρατηρείται αύξηση της αγγειακής σκιαγράφησης και εικόνα δικτύου στα περιφερικά τμήματα των πνευμόνων με υπερχή στους κάτω λοβούς, ιδίως αριστερά. Δεν διαπιστώνεται διεύρυνση του μεσοθωρακίου και οι πνευμονικές πύλες διαγράφονται φυσιολογικές. (5γ) Αξονική τομογραφία θώρακος του ίδιου ασθενούς όπου αποκαλύπτονται διατεταμένα αγγεία της πνευμονικής κυκλοφορίας τα οποία επεκτείνονται μέχρι τις υποϋπεζωκοτικές περιοχές των πνευμόνων (Από την αναφορά 14 κατόπιν αδείας).

σματα είναι ενθαρρυντικά και συνίστανται σε μείωση της αγγειοδιαστολής στην πνευμονική κυκλοφορία και σε παροδική βελτίωση της υποξυγοναιμίας. Τα αποτελέσματα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι ουσίες που ως στόχο έχουν την αναστολή της παραγωγής ή της σύνδεσης του NO συνιστούν το μέλλον της θεραπευτικής αντιμετώπισης του συνδρόμου^{20,21}. Συμπληρωματικές μελέτες σε πειραματικό επίπεδο, αναδεικνύουν τη θετική επίδραση της χρήσης αντιμικροβιακών παραγόντων με σκοπό τον έλεγχο της αλλομετάθεσης των Gram αρνητικών μικροοργανισμών από το έντερο και την πρόληψη με τον τρόπο αυτό του συνδρόμου²².

Σε ασθενείς με προϊούσα ανθεκτική υποξυγοναιμία, η λύση εκλογής θεωρείται η μεταμόσχευση ήπατος. Στις

περιπτώσεις που ο διεγχειρητικός κίνδυνος της πραγματοποίησης της επέμβασης σε συνθήκες βαριάς υποξυγοναιμίας υπερκεραστεί, τα συμπτώματα και οι βλάβες του συνδρόμου υποστρέφουν εντυπωσιακά σε διάστημα που κυμαίνεται από μήνες έως χρόνια^{23,24}.

Η πρόγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου θεωρείται πτωχή μέχρι σήμερα και η θνητότητα αγγίζει το 41% σε μία περίοδο παρακολούθησης 2,5 ετών²⁵. Εντούτοις, η πρόοδος που σημειώνεται τα τελευταία χρόνια στην κατανόηση των μηχανισμών ελέγχου του αγγειακού τόνου της πνευμονικής κυκλοφορίας καθώς και στον τομέα των μεταμοσχεύσεων, μας επιτρέπει να θεωρούμε την επιτυχή αντιμετώπιση του συνδρόμου πιθανή για την πλειοψηφία των ασθενών στο άμεσο μέλλον.

SUMMARY

Hepatopulmonary syndrome

Manali D.E.², Papiris A.S.¹

¹Pulmonology Department, ²4th Internal Medicine Department, "ATTIKON" General Hospital, Athens Medical School, University of Athens

*The hepatopulmonary syndrome is characterized by the combination of hypoxemia and endopulmonary vascular dilatations in patients with liver disease. Its prevalence ranges from 4% to 29%. Pathology tissue examination reveals dilated arterioles and capillaries as well as communications between arteries and veins. Evidence exists that endopulmonary dilatations correlate with the presence of portal hypertension. The increased production of nitrogen monoxide (NO) and the activation of endothelin receptors are shown to play an important role in the pathogenesis of the syndrome by causing vascular dilatation and by interrupting the normal mechanism of hypoxic vasoconstriction in the lung. Hypoxemia is found in the majority of patients with hepatopulmonary syndrome. In severe cases the phenomena of orthodeoxia and platypnoea ensue. The documentation of endopulmonary dilatations is based on three methods: a. contrast echocardiography, b. perfusion radionuclide scanning with ^{99m}Tc, c. pulmonary angiography. Treatment includes oxygen therapy, correction of portal hypertension and in specific cases liver transplantation. Prognosis is poor and mortality exceeds 40%. **Pneumon 2006, 19(1):36-41.***

Key words: hepatopulmonary syndrome, hypoxemia, portal hypertension, liver dysfunction, liver transplantation.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11:138-42.
2. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002; 51:853-59.
3. Gupta D, Vijaya DR, Gupta R, et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3395-99.

4. Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations: a state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:643-61.
5. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 31-2004: A four-year-old boy with hypoxemia. *N Engl J Med* 2004; 351:1667-75.
6. Lange PA and Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122(7):521-529.
7. Eriksson LS. Hypoxemia in patients with liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg* 1990; 53:209-15.
8. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104:515-21.
9. Edell ES, Cortese DA, Krowka MJ, Rehder K. Severe hypoxemia and liver disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1631-5.
10. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agusti AG, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1085-92.
11. Raffy O, Sleiman C, Vachier F, et al. Refractory hypoxemia during liver cirrhosis: Hepatopulmonary syndrome or "primary" pulmonary hypertension? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1169-71.
12. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: a pulmonary vascular complication of liver disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 17:35-46.
13. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363:1461-1468.
14. Stratakos G, Malagari K, Broutzos E, Zakynthinos E, Roussos C, Papiris S. Dyspnoea and cyanosis in a cirrhotic patient. *Eur Respir J* 2002; 19:780-783.
15. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, Wiesner RH. Hepatopulmonary syndrome: A prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ responses to 100% oxygen and brain uptake after 99mTc MAA lung scanning. *Chest* 2000; 118:615-624.
16. Rye JK, Oh JH. Hepatopulmonary syndrome: angiography and therapeutic embolization. *Clin Imaging* 2003; 27:97-100.
17. Malagari K, Nikita A, Alexopoulou E, Broutzos E, Papatheanasiou M, Mitromaras J, Zakynthinos E, Papiris S, Kelekis DA. Cirrhosis-related intrathoracic disease. Imaging features in 1038 patients. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(62):558-562.
18. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders. *Eur Respir J* 2004; 24:861-80.
19. Paramesh AS, Husain SZ, Shneider B, et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr Transplant* 2003; 7:157-62.
20. Fallon MB. Methylene blue and cirrhosis: pathophysiologic insights, therapeutic dilemmas. *Ann Intern Med* 2000; 133:738-40.
21. Brussino L, Bucca C, Morello M, Scapaticci E, Mauro M, Rolla G. Effect on dyspnea and hypoxaemia of inhaled N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2003; 362:43-44.
22. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:514-17.
23. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, et al. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2002; 8:925-31.
24. Taille C, Cadranet J, Bellocq A, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation* 2003; 75:1482-89.
25. Arguedas MR, Abrahms GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37:192-97.

Καθετηριασμός της πνευμονικής αρτηρίας σε κουνέλια – Η εμπειρία μας

Θ. Καραϊσκος¹,
Α. Παπαλόης²,
Π. Τόμος³,
Α. Παπαχαλαράμπους⁴,
Α. Λιούλιας⁵

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρακολούθηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων της καρδιακής και πνευμονικής κυκλοφορίας στα κουνέλια, μέσω του καθετηριασμού της πνευμονικής αρτηρίας, συμβάλλει στην πληρέστερη παρακολούθηση των αιμοδυναμικών διαταραχών σε διάφορες κλινικές καταστάσεις και στη μελέτη της επίδρασης διαφόρων φαρμάκων. Ο υπολογισμός παραμέτρων όπως πίεση ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας και καρδιακή παροχή καθίστανται εφικτές με τη βοήθεια του καθετήρα και τη μέθοδο της θερμοαραίωσης. Μέσω του καθετήρα είναι επίσης δυνατή η περιοχική έγχυση φαρμακευτικών ουσιών στον πνεύμονα.

Ο Kydd αναφέρεται ως ο πρώτος στη βιβλιογραφία που κατάφερε να μετρήσει τις πιέσεις της πνευμονικής αρτηρίας σε αρουραίους με κλειστή (χωρίς στερνοτομή) μέθοδο¹. Μεταγενέστερα αναφέρονται στη βιβλιογραφία διάφορες τεχνικές καθετηριασμού, άλλες χρησιμοποιώντας έναν κυρτό στην άκρη PE-50 καθετήρα και άλλες χρησιμοποιώντας έναν ελαφρώς μεγαλύτερης διαμέτρου κυρτό καθετήρα διαμέσου του οποίου προωθείται ένας καθετήρας τύπου Swan-Ganz στην πνευμονική αρτηρία²⁻⁵.

Παρακάτω σας παραθέτουμε τη μέθοδο του καθετηριασμού της πνευμονικής αρτηρίας σε κουνέλια Νέας Ζηλανδίας που κατά την εμπειρία μας βρήκαμε πιο εύκολα εφικτή αφού πειραματιστήκαμε δοκιμάζοντας τις έως τώρα μεθόδους που αναφέρονται στη βιβλιογραφία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Για τον καθετηριασμό της πνευμονικής αρτηρίας στο κουνέλι χρησιμοποιήσαμε καθετήρα τύπου Swan-Ganz No. 4Fr. Ο καθετήρας τοποθετείται σε παγωμένο διάλυμα φυσιολογικού ορού 4°C αφού πρώτα δημιουργήσουμε κάμψη στην κορυφή του καθετήρα διαμέτρου 1cm.

Για την προνάρκωση του κουνελιού χρησιμοποιούμε κεταμίνη, σε δόση 25 mg/kg ενδομυϊκώς σε συνδυασμό με ξυλαζίνη σε δόση 5 mg/kg im καθώς επίσης και ατροπίνη σε δόση 0,08 mg/kg im για την αποφυγή βραδυκαρδίας που προκαλεί η χορήγηση της ξυλαζίνης. Η ανανέωση των παραπάνω δόσεων γινόταν κάθε μισή ώρα περίπου. Μετά την έναρξη της δρά-

¹Καρδιοθωρακοχειρουργός, Επιμελητής Β', Καρδιοθωρακοχειρουργικής Κλινικής Γ.Ν. Θεσσαλονίκης "Γ. Παπανικολάου", ²Διευθυντής Ερευνητικού-Πειραματικού Τμήματος, ΕΛΠΕΝ, ³Λέκτορας Χειρουργικής Θώρακος, Β' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, ⁴Ογκολόγος, Υποδιευθύντρια Ογκολογικού Τμήματος, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός", ⁵Χειρουργός Θώρακος, Διευθυντής Θωρακοχειρουργικής Κλινικής, Σισμανόγλειου Γ.Ν.Α.

Λέξεις κλειδιά: καθετηριασμός, πνευμονική αρτηρία, βασική έρευνα, πειραματικά μοντέλα, αιμοδυναμικές μετρήσεις

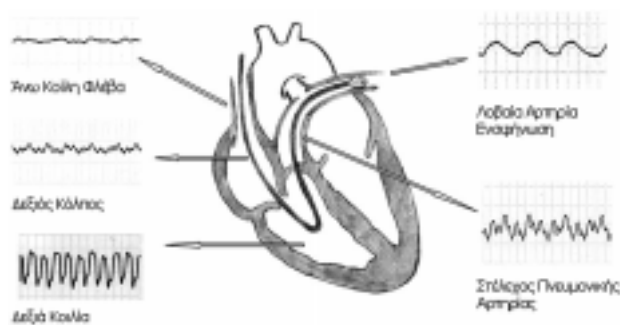
Αλληλογραφία:

Θ. Καραϊσκος, Καρδιολογική Κλινική, Νοσ. "Παπανικολάου", 570 10 Εξοχή Θεσ/νίκης

σεως των χορηγηθέντων φαρμάκων, που συνήθως είναι 10 λεπτά, ξυρίζουμε το κουνέλι και τοποθετούμε ένα φλεβοκαθετήρα (25G) σε φλέβα του αυτιού για την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών ή φαρμάκων.

Μετά τη διήθηση μικρής δόσης Xylocaine 2% υποδορίως εκτελείται εγκάρσια τομή 2cm περίπου στη δεξιά τραχηλική χώρα και η δεξιά έξω σφαγίτιδα αναγνωρίζεται και απομονώνεται από τους γύρω ιστούς με τη βοήθεια δύο ραμμάτων περιφερικά και κεντρικά. Ο καθετήρας ξεπλένεται με παγωμένο (4°C) ελαφρώς ηπαρινισμένο διάλυμα φυσιολογικού ορού και ενώνεται με το σύστημα καταγραφής. Το παγωμένο διάλυμα βοηθάει τον καθετήρα να παραμείνει σκληρός και να διατηρήσει το σχήμα του. Μέσω μίας μικρής τομής στην άνω επιφάνεια της σφαγίτιδος ο καθετήρας εισάγεται με την κυρτή κορυφή του προς τα πάνω και προωθείται στρέφοντάς τον παράλληλα αντιωρολογιακά κατά 30° περίπου ενώ παράλληλα παρακολουθούμε τις αλλαγές των καταγραφόμενων πιέσεων. Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζονται οι καταγραφές των πιέσεων κατά τη διαδρομή του καθετήρα προς την πνευμονική αρτηρία.

Όταν ο καθετήρας εισέλθει στη δεξιά κοιλία φουσκώνουμε ελαφρώς (ποτέ πλήρως) το μπαλονάκι του καθετήρα και το προωθούμε πολύ αργά. Όταν ο καθετήρας εισέλθει στο στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας ξεφουσκώνουμε το μπαλονάκι και συνεχίζουμε να τον προωθούμε προς τη λοβαία αρτηρία και περιφερικότερα, με αργές ημικυκλικές δεξιόστροφες και αριστερόστροφες κινήσεις, μέχρι να δούμε τη χαρακτηριστική κυματομορφή ενσφήνωσης (εξαρτούμενη από την αναπνοή του κουνελιού) στο καταγραφικό μηχανήμα.



Σχήμα 1. Απεικόνιση των διάφορων κυματομορφών της πίεσης κατά την προώθηση του καθετήρα προς τον τελικό κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε 30 κουνέλια που χρησιμοποιήσαμε σε μία πειραματική μελέτη, κατορθώσαμε να καθετηριάσουμε επιτυχώς τον περιφερικό κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας σε 28 κουνέλια. Δύο από τα κουνέλια απεβίωσαν αμέσως μετά τον καθετηριασμό, το ένα μετά από αρρυθμία και το άλλο μετά από την ενδοφλέβια ανανέωση της



Εικόνα 1. Καθετηριασμός της αριστερής κάτω λοβαίας αρτηρίας.



Εικόνα 2. Καθετηριασμός της δεξιάς κάτω λοβαίας αρτηρίας.

αναισθησίας η οποία κρίθηκε αναγκαία για τη συνέχεια του πειράματος. Η αριστερή πνευμονική αρτηρία φάνηκε να υπερτερεί ελαφρώς της αντίστοιχης δεξιάς. Η ακτινογραφική επιβεβαίωση της θέσεως του καθετήρος δεν κρίθηκε απαραίτητη μετά τα πρώτα κουνέλια καθώς η παρακολούθηση των κυματομορφών αποτελεί αξιόπιστο οδηγό για τη θέση του καθετήρος.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η τεχνική του καθετηριασμού της πνευμονικής αρτηρίας σε μικρά θηλαστικά αναφέρεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία από τον Kydd¹. Έκτοτε διάφορες τεχνικές έχουν αναπτυχθεί από τις πειραματικές ομάδες των εργαστηρίων²⁻⁵. Η επιτυχία των παραπάνω τεχνικών απαιτεί σωστή εκπαίδευση.

Αφού μελετήσαμε όλες τις τεχνικές των συναδέλφων ερευνητών από τη βιβλιογραφία και κατά την εφαρμογή αυτών στο δικό μας πειραματικό μοντέλο διαπιστώσαμε ότι κατά την προώθηση του καθετήρα στην πνευμονική αρτηρία των κουνελιών υπάρχουν δύο δυσκολίες. Η πρώτη δυσκολία είναι το πέραςμα του καθετήρα από τον δεξιό κόλπο στη δεξιά κοιλία, καθώς ο καθετήρας αρκετές φορές προωθείται προς την κάτω κοίλη φλέβα τις περισσότερες φορές. Η δεύτερη δυσκολία είναι η στροφή που πρέπει να κάνει ο καθετήρας μέσα στη δεξιά κοιλία για να κατευθυνθεί τελικά προς το στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας. Αρκετές φορές, λόγω του μικρού χώρου της δεξιάς κοιλίας που έχουν τα μικρά αυτά θηλαστικά, ο καθετήρας ενσφηνώνεται στο κοιλιακό τοίχωμα.

Ο J.B. Forest και οι συνεργάτες του έλυσαν τα δύο αυτά προβλήματα χρησιμοποιώντας ένα θηκάρι, αφού

πρώτα διαμόρφωσαν το άκρο του προσδίδοντάς του 90° γωνία. Αφού σταθεροποιούσαν τον καθετήρα μέσα σε αυτό το θηκάρι το προωθούσαν στη δεξιά κοιλία του ζώου και κατόπιν προωθούσαν τον καθετήρα στο στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας³.

Το σκεπτικό της δημιουργίας κάμψης στον καθετήρα πριν την προώθησή του υιοθέτησε και η ομάδα μας. Προσπαθώντας να απλοποιήσουμε την τεχνική του Forest, παραλείψαμε το κεκαμμένο θηκάρι προσδίδοντας στον καθετήρα πριν την προώθησή του την επιθυμητή κάμψη και σταθεροποιώντας την εμβυθίζοντας τον καθετήρα σε παγωμένο φυσιολογικό ορό. Η τεχνική μας δούλεψε με επιτυχία χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι δεν χρειάστηκε και η απαραίτητη εκπαίδευση. Θεωρούμε λοιπόν την τεχνική μας ασφαλή και σχετικά εύκολη στην εκμάθηση. Στους πρώτους καθετηριασμούς κάναμε κατόπιν ακτινογραφία θώρακος για την επιβεβαίωση της σωστής θέσης του καθετήρα. Η εμπειρία έδειξε ότι η κυματομορφή του καταγραφικού μηχανήματος είναι ασφαλής μέθοδος επιβεβαίωσης ενός επιτυχούς καθετηριασμού ενώ η ακτινογραφία θώρακος θεωρείται αναγκαία μόνο για την ανεύρεση του τμήματος του πνεύμονα, δεξιά ή αριστερά, το οποίο καθετηριάστηκε.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο καθετηριασμός της πνευμονικής αρτηρίας σε κουνέλι είναι εύκολα εφικτός με την παραπάνω μέθοδο. Η μέθοδος είναι απλή και η εκμάθησή της σχετικά εύκολη. Ο ακτινογραφικός έλεγχος της θέσεως του καθετήρος μπορεί να παραληφθεί, καθώς η παρακολούθηση των κυματομορφών των πιέσεων αποτελεί αξιόπιστο οδηγό κατά την προώθηση του καθετήρος.

Summary

Pulmonary artery catheterization in rabbits - Our experience

Karaiskos Th.¹, Papalois A.², Tomos P.³, Papacharalabous A.⁴, Lioulis A.⁵

¹Thoracic Surgery Department, G. Papanikolaou General Hospital, ²ELPEN Experimental Research Department, ³Thoracic Surgery Department, 2nd Athens Medical School Surgery Department, ⁴Oncology Department, Evangelismos General Hospital, ⁵Thoracic Surgery Department, Sismanogleion General Hospital

Pulmonary artery catheterization in small mammals contributes to more precise monitoring of hemodynamic parameters studied in experimental models. In addition, it allows drugs to be administered

*locally in the lungs through the inserted catheter, thus minimizing systemic adverse reactions. A refined technique for insertion of a Swan-Ganz catheter in the pulmonary artery of New Zealand rabbits through right external jugular artery is described. The catheter is bended before the insertion; when the right ventricle is reached, a minimal inflation of the balloon helps its advancement in the pulmonary artery carried along by the blood flow. **Pneumon 2006, 19(1):42-45.***

Key words: Catheterization, pulmonary artery, basic research, experimental models, hemodynamic measurements

REFERENCES

1. Kydd GH. Pressure in the pulmonary circulation of the rat. *Physiologist* 1966; 9:224.
2. Hayes BE, Will JA. Pulmonary artery catheterization in the rat. *Am J Physiol* 1978; 235(4):H452-H454.
3. Forrest JB, Todd MH, Cragg DJ. A simple method of percutaneous cannulation of the pulmonary artery in small mammals. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26(1):58-60.
4. Stinger RB, Iacopino VJ, Alter I, Fitzpatrick TM, Rose JC, Kot PA. Catheterization of the pulmonary artery in the closed-chest rat. *J Appl Physiol* 1981; 51(4):1047-50.
5. Chang SW, Morris KG, McMurtry IF, Voelkel NF. Pulmonary artery catheterization in the rat. *Am J Physiol* 1988; 255(3 Pt 2):H691-2.

Η εμπειρία μας από την αντιμετώπιση ασθενών με φλεγμονώδη ψευδοόγκο πνεύμονα

Χ. Κωτούλας¹
Μ. Κωνσταντίνου²
Μ. Φωτεινού³
Ρ. Τριγγίδου³
Γ. Παπαμιχάλης²
Α. Λιούλιας⁴

¹Θωρακοχειρουργική Κλινική, 401 Γ.Σ.Ν.Α., ²Θωρακοχειρουργική Κλινική, Ν.Ν.Θ.Α., ³Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Ν.Ν.Θ.Α., ⁴Θωρακοχειρουργική Κλινική, Γ.Ν. "Σισμανόγλειο"

Λέξεις κλειδιά: Πνεύμονας, φλεγμονώδης όγκος, ψευδοόγκος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ο φλεγμονώδης ψευδοόγκος του πνεύμονα είναι μία σπάνια καλοήθης εξεργασία άγνωστης αιτιολογίας. Αναλύουμε, ανασκοπικά, την εμπειρία μας από τη χειρουργική αντιμετώπιση δέκα ανάλογων περιστατικών. Κατά την περίοδο 7/1995-6/2001, σε δέκα ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά για αδιάγνωστη σκίαση πνεύμονα αποκαλύφθηκε τελικά η ύπαρξη φλεγμονώδους ψευδοόγκου. Επρόκειτο για 8 άνδρες και 2 γυναίκες, με μέση ηλικία τα $53,5 \pm 8,4$ έτη (42-69). Τα κύρια συμπτώματα ήταν αιμόπτυση ή αιμόφυρτα πτύελα και υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις, η δε σκίαση υπήρξε τυχαίο ακτινολογικό εύρημα. Ο πλήρης κλινικοεργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος ήταν αρνητικός σε όλες τις περιπτώσεις. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ερευνητική θωρακοτομή. Η ταχεία βιοψία ήταν αρνητική σε 2 ασθενείς και μη διαγνωστική στους υπόλοιπους. Διενεργήθηκαν 7 λοβεκτομές, 2 σφηνοειδείς εκτομές και 1 πνευμονεκτομή σε υγιή εγχειρητικά όρια. Η μέση μετεγχειρητική νοσηλεία ήταν $10,2 \pm 4,4$ ημέρες (6-19). Η νοσηρότητα ήταν 10% (παρατεταμένη διαφυγή αέρα), ενώ η θνητότητα ήταν μηδενική. Η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι επρόκειτο για φλεγμονώδεις ψευδοόγκους με μέση διάμετρο $3,3 \pm 1,3$ εκατοστά (1-5,5). Όλοι οι ασθενείς είναι εν ζωή, με μέση επιβίωση $63,1 \pm 19,7$ μήνες (32-102), χωρίς υποτροπή της νόσου. Ο φλεγμονώδης ψευδοόγκος υποδύεται τον καρκίνο του πνεύμονα στις κλινικές και ακτινολογικές εκδηλώσεις του. Η πλήρης προεγχειρητική διερεύνηση, αλλά και η διεγχειρητική βιοψία δεν αποβαίνουν διαγνωστικές. Η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική εκτομή, η οποία δρα τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά και με εξαιρετικά αποτελέσματα. *Πνεύμων 2006, 19(1):49-53.*

Αλληλογραφία:
Χριστόφορος Κωτούλας
Π. Μπακογιάννη 70γ
152 35 Βριλήσσια
Τηλέφωνο & φαξ: 210 6081367
E-mail: chrkotoulas@hol.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο φλεγμονώδης ψευδοόγκος αποτελεί μία καλοήγη, μη νεοπλασματική, αγνώστου αιτιολογίας, εξεργασία του πνεύμονα. Πρωτοπεριγράφηκε

το 1973 από τους Bahabori και Liebow, ενώ έχει περιγραφεί με πολλά και διαφορετικά ονόματα, όπως μεταφλεγμονώδης όγκος, ιστιοκύττωμα, ξάνθωμα, ινοξάνθωμα, ξανθοκοκκίωμα ή πλασματοκυτταρικός όγκος^{1,2}.

Παρουσιάζουμε ανασκοπικά την εμπειρία μας από την αντιμετώπιση δέκα ασθενών με φλεγμονώδη ψευδοόγκο, αποτυπώνοντας τις διαγνωστικές δυσκολίες και την τελική θεραπευτική αντιμετώπιση.

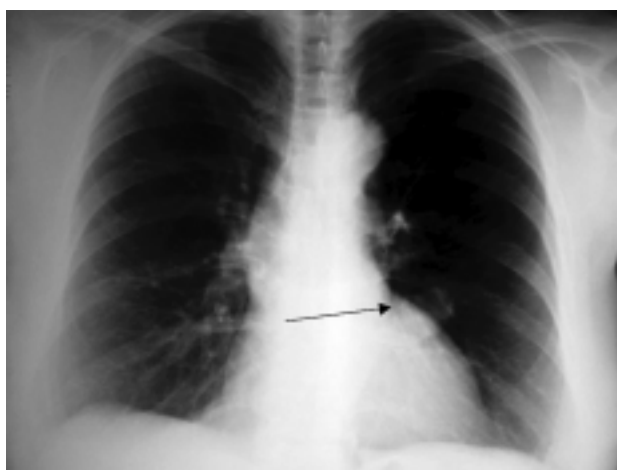
ΜΕΘΟΔΟΣ-ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Κατά την περίοδο 7/1995-6/2001, σε δέκα ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά για αδιάγνωστη σκίαση πνεύμονα διαγνώστηκε τελικά η ύπαρξη φλεγμονώδους ψευδοόγκου. Επρόκειτο για 8 άνδρες και 2 γυναίκες, με μέση ηλικία τα $53,5 \pm 8,4$ έτη (42-69). Τα κύρια συμπτώματα ήταν αιμόπτυση ή αιμόφυρτα πτύελα σε τρεις, υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις σε τρεις και τυχαίο εύρημα στην ακτινογραφία θώρακος σε τέσσερις ασθενείς (Εικόνα 1). Από το ατομικό αναμνηστικό προκύπτει ότι 3 ασθενείς έπασχαν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, 3 από σακχαρώδη διαβήτη και 1 από χειρουργηθέν καρκίνωμα μαστού. Η διαγνωστική προσπέλαση όλων των ασθενών περιελάμβανε πλήρη εργαστηριακό έλεγχο, ινοβρογχοσκόπηση και αξονική τομογραφία θώρακος, εγκεφάλου, άνω κοιλίας και σπινθηρογράφημα οστών. Ένας ασθενής παρουσίαζε συγχρόνως εχινόκοκκο κύστη ήπατος. Τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά ήταν συμβατά με περιφερι-

κές ογκόμορφες βλάβες, χωρίς παρουσία επασβεστώσεων, ενώ παρουσία λεμφαδένων μεσοθωρακίου σημειώθηκε σε 5 ασθενείς (Εικόνα 2). Η παθολογία αφορούσε, σε 6 ασθενείς, στον αριστερό πνεύμονα. Επίσης, σε 6 ασθενείς η βλάβη εντοπιζόταν στους άνω λοβούς, σε 2 στους κάτω, ενώ στους υπόλοιπους 2, η βλάβη αφορούσε στη γλωσσίδα και τον μέσο λοβό αντίστοιχα. Κατά τη βρογχοσκόπηση δεν παρατηρήθηκε ενδοβρογχική βλάβη, το έκπλυμα δεν απέδειξε την ύπαρξη κακοήθειας ενώ και οι καλλιέργειες για κοινά μικρόβια και μυκοβακτηρίδιο ήταν αρνητικές. Τέσσερις ασθενείς υποβλήθηκαν σε βιοψία με λεπτή βελόνη (FNA) υπό αξονικό τομογράφο με μη διαγνωστικό αποτέλεσμα. Τελικά, ο προεγχειρητικός έλεγχος δεν κατάφερε να θεμελιώσει διάγνωση κακοήθειας, με αποτέλεσμα να αποφασισθεί όλοι οι ασθενείς να υποβληθούν σε ερευνητική θωρακοτομή. Κατά τη διάρκεια της οπισθοπλάγιας θωρακοτομής, η ταχεία βιοψία ήταν αρνητική σε 2 ασθενείς και μη διαγνωστική στους υπόλοιπους 8. Σε δύο ασθενείς παρατηρήθηκε μεσοθωρακική διήθηση, σε 2 διήθηση του υπεζωκότα, ενώ σε έναν παρατηρήθηκε όγκος του κάτω λοβού που διηθούσε τον άνω λοβό στεργρά (Εικόνες 3, 4). Αποτέλεσμα ήταν η διενέργεια 7 λοβεκτομών, 1 πνευμονεκτομής και 2 σφηνοειδών εκτομών, όλων σε υγιή εγχειρητικά όρια.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η μέση μετεγχειρητική νοσηλεία ήταν $10,2 \pm 4,4$ ημέ-



Εικόνα 1. Α/α θώρακος με απεικόνιση μονήρους όζου αριστερού πνεύμονα.

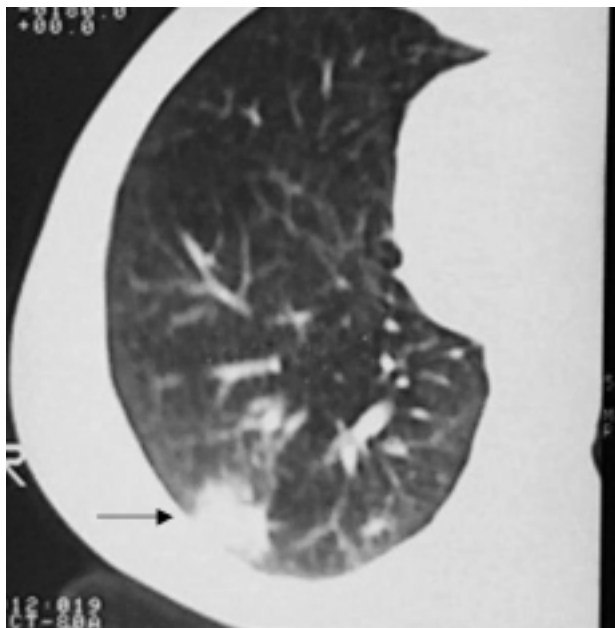


Εικόνα 2. Υπολογιστική τομογραφία θώρακος που απεικονίζει φλεγμονώδη ψευδοόγκο ως νομισματοειδή σκίαση αριστερού πνεύμονα.

ρες (6-19). Η νοσηρότητα ήταν 10%, λόγω παρατεταμένης διαφυγής αέρας που παρατηρήθηκε σε 1 ασθενή, ενώ η θνητότητα ήταν μηδενική.



Εικόνα 3. Υπολογιστική τομογραφία θώρακος που απεικονίζει φλεγμονώδη ψευδοόγκο που έρχεται σε σχέση με το μεσοθωράκιο.



Εικόνα 4. Υπολογιστική τομογραφία θώρακος που απεικονίζει περιφερικό φλεγμονώδη ψευδοόγκο σε επαφή με τον υπεζωκότα.

Η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι επρόκειτο για φλεγμονώδεις ψευδοόγκους με μέση διάμετρο $3,3 \pm 1,3$ εκ. τοστά (1-5,5). Τα χαρακτηριστικά των ογκομορφών εξεργασιών ήταν η παρουσία ατρακτομορφών, διαπλεκόμενων, ευμεγεθών κυττάρων, καθώς και η παρουσία άφθονων φλεγμονωδών κυττάρων, πλασματοκυττάρων, λεμφοκυττάρων αλλά και ισιοκυττάρων (Εικόνα 5).

Όλοι οι ασθενείς είναι εν ζωή, με μέση επιβίωση $63,1 \pm 19,7$ μήνες (32-102), χωρίς υποτροπή της νόσου.

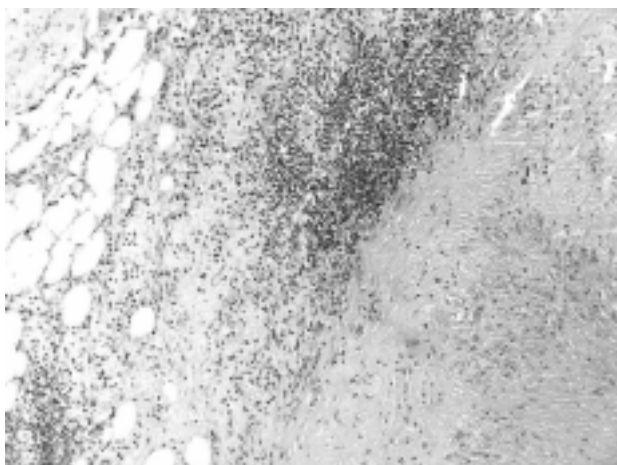
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο φλεγμονώδης ψευδοόγκος συνιστά το 0,7-1% των νεοπλασμάτων του πνεύμονα³. Στη μελέτη μας αναλύουμε 10 περιστατικά με μέσο όρο ηλικίας τα 52 έτη, ενώ η ηλικία των ασθενών στην πλειονότητά τους είναι μικρότερη από 40 ετών, αφού αποτελεί τον συχνότερο καλοήγη όγκο σε άτομα μέχρι την ηλικία των 16 ετών⁴. Δεν αναφέρεται διαφορετική επίπτωση ανάλογα με το φύλο, αν και στον πληθυσμό της μελέτης μας υπερτερούν οι άνδρες².

Η αιτιολογία της βλάβης είναι ασαφής. Αναφέρεται ότι ποσοστό 33% των ασθενών παρουσιάζει ιστορικό λοίμωξης αναπνευστικού ή άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων, στοιχείο που παρατηρήθηκε σε ποσοστό 40% των ασθενών μας⁵. Άλλες πιθανές αιτίες αποτελούν οι ιογενείς λοιμώξεις, ανοσολογικές αντιδράσεις ή διαταραχή του μεταβολισμού της χοληστερόλης. Εντούτοις, ο φλεγμονώδης ψευδοόγκος του πνεύμονα έχει εκτιμηθεί ως μια έκφραση αποκατάστασης φλεγμονώδους διαδικασίας παρά ως ένα πραγματικό νεόπλασμα. Ανοσοϊστοχημικά, έχει αναδειχθεί η πολυκλωνική φύση των πλασματοκυττάρων, με κυριαρχία των ανοσοσφαιρίνης IgG³.

Αν και το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών δεν παρουσιάζει συμπτώματα, μπορεί να παρατηρηθεί επίμονος βήχας, πυρετός, δύσπνοια, απώλεια βάρους, αλλά και αιμόπτυση ή βρογχίτιδα^{2,5,6}.

Η συνήθης ακτινολογική απεικόνιση είναι ως επί μονήρων περιφερικών περιγεγραμμένων σκιάσεων στους κάτω λοβούς του πνεύμονα, στοιχείο που δεν συμβάδισε με τα δικά μας ευρήματα, όπου σε 7 ασθενείς η βλάβη αφορούσε στους άνω λοβούς. Οι περισσότερες των περιπτώσεων αφορούν σε παρεγχυματική βλάβη, ενώ στο 5% των περιπτώσεων περιγράφεται η διήθηση του μεσοθωρακίου ή του θωρακικού τοιχώματος. Πολ-



Εικόνα 5. Η παρυφή του όγκου σε άμεση συνέχεια με τον λιπώδη ιστό, εμφανίζει φλεγμονώδη διήθηση αποτελούμενη από λεμφοκύτταρα και αρκετά εωσινόφιλα. Ο όγκος (δεξιά) εμφανίζει στην περιφέρεια του ίνωση, ενώ κεντρικότερα αποτελείται από δεσμίδες μυοϊνοβλαστικού τύπου κυττάρων (χρώση ηωσίνης-αμιταοξυλίνης, x100).

λαπλές πνευμονικές μάζες, πνευμονική πύκνωση, ατελεκτασία, σπήλαιο ή πυλαία μάζα είναι ασυνήθεις μορφές^{7,2}. Στους ασθενείς της μελέτης παρατηρήθηκε τόσο διήθηση του μεσοθωρακίου σε 2, όσο και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια σε 5 ασθενείς.

Η διαγνωστική προσπέλαση με τη βοήθεια πτυέλων, ινοβρογχοσκόπησης και παρακέντησης υπό αξονικό τομογράφο, αλλά και η ταχεία βιοψία δεν αποβαίνει αποτελεσματική σχεδόν στο σύνολο των περιπτώσεων, όπως συνέβη και στο σύνολο των ασθενών μας. Τελικά, η χειρουργική εκτομή και η ιστολογική εξέταση οδηγεί στην τελική διάγνωση και θεραπεία^{2,3,5,6}.

Μακροσκοπικά, η βλάβη είναι λευκοκίτρινη, καλά περιγεγραμμένη, χωρίς κάψα. Μικροσκοπικά, η βλάβη συνίσταται από ποικίλη μίξη ινοβλαστών και κοκκιώδους ιστού, ινώδους ιστού και φλεγμονωδών κυττάρων που περιλαμβάνουν λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα, γιγαντοκύτταρα, μακροφάγα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, και τυπικά μεγάλο αριθμό από πλασματοκύτταρα⁸. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το λέμφωμα, το σάρκωμα, το κακόηθες ινώδες ιστιοκύττωμα, το κακόηθες

πλασματοκύττωμα και την ίνωση^{5,6}.

Η χειρουργική εκτομή σε υγιή όρια με θωρακοτομή ή θωρακοσκοπικά αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, λόγω της ριζικής αντιμετώπισης της νόσου και της αποφυγής των υποτροπών²⁻⁹. Δεδομένης της μη δυνατότητας για επίτευξη προεγχειρητικής ή και διεγχειρητικής διάγνωσης, στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι συμβατή εκτομή μέχρι και όλου του πνεύμονα. Έτσι, σε περιπτώσεις όπου δεν είναι δυνατή η επίτευξη διάγνωσης, η ακτινολογική απεικόνιση είναι συμβατή με κακοήθεια και κρίνεται από τον χειρουργό ότι υπάρχει τεχνική δυσκολία για τη θεραπευτική εκτομή λόγω του μεγέθους ή της εντόπισης της βλάβης (κεντρική ή διήθηση των πέρυξ ιστών), τότε εκτελείται η ελάχιστη μείζων εκτομή που αντιστοιχεί σε τμηματεκτομή ή λοβεκτομή ή και πνευμονεκτομή²⁻⁹. Βέβαια, δεν πρέπει να παραβλέπονται και εκτομές που εκτελούνται εκτός των άλλων δεδομένων και λόγω μεγάλης αιμόπτυσης²⁻⁹. Επί ύπαρξης προεγχειρητικής διάγνωσης, η μικρότερη δυνατή εκτομή σε υγιή όρια, όπως η σφηνοειδής εκτομή αποτελεί την επιθυμητή επέμβαση. Αντίστοιχα, εκτελέσαμε 2 σφηνοειδείς εκτομές στις περιπτώσεις όπου η ταχεία βιοψία ήταν αρνητική για κακοήθεια και 8 μείζονες εκτομές (7 λοβεκτομές και 1 πνευμονεκτομή) στην προσπάθειά μας για διάγνωση και εκτομή σε υγιή όρια, όπως και για την αντιμετώπιση περιπτώσεων μεγάλης αιμόπτυσης.

Σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει δυνατότητα για εκτομή ή έχει προηγηθεί ατελής εκτομή ή έχει παρουσιαστεί υποτροπή της νόσου, τότε έχουν θέση άλλες θεραπείες, όπως η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία ή η κορτιζονοθεραπεία, με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα¹⁰.

Συμπερασματικά, πρέπει να αναφέρουμε ότι ο φλεγμονώδης ψευδοόγκος υποδύεται τον καρκίνο του πνεύμονα στις κλινικές και ακτινολογικές εκδηλώσεις του. Η πλήρης προεγχειρητική διερεύνηση, αλλά και η διεγχειρητική βιοψία στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν αποβαίνουν διαγνωστικές. Επειδή η χειρουργική εκτομή δρα τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά, αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, δίνοντας εξαιρετικά αποτελέσματα.

SUMMARY

Inflammatory pseudotumor of the lung: our experience

Kotoulas Chr.¹, Konstantinou M.², Fotinou M.³, Triggidou R.³, Papamichalis G.², Lioulis A.⁴

¹Thoracic Surgery Department of 401 Athens Military General Hospital, Athens, ²Thoracic Surgery Department, Athens Chest Diseases Hospital, Athens, ³Pathology Department, Athens Chest Diseases Hospital, Athens, ⁴Thoracic Surgery Department, Sismanogleio General Hospital, Athens, Greece

*Inflammatory pseudotumor (IPT) is a rare benign lesion of the lung of unknown origin. We retrospectively present our experience in the surgical management of ten such cases. During the period 7/1995-6/2001, 10 patients (8 males, 2 females) were operated on due to undefined pulmonary lesions that were ultimately identified as IPT. Mean patient age was 53.5 ± 8.4 years (range: 42-69 years). The main clinical manifestations included haemoptysis or bloody sputum (3), and recurrent pulmonary infections (3); the pulmonary lesion was an incidental finding in 4 cases. The thorough preoperative work-up was negative for malignancy in all cases. All patients underwent exploratory thoracotomy. Frozen sections obtained from the lesions were negative for malignancy in 2 cases and non-diagnostic in the rest. Seven lobectomies, 1 pneumonectomy and 2 wedge pulmonary resections in disease-free margins were performed. The mean postoperative period was 10.2 ± 4.4 days (range: 6-19 days). Morbidity was 10% (due to prolonged air-leakage in 1 patient), while mortality was nil. The pathology report showed that all cases were IPTs, with a mean tumor size of 3.3 ± 1.3 cm (range: 1-5.5 cm). In follow-up examination, all patients are alive with a mean survival of 63.1 ± 19.7 months (range: 32-102 months), with no evidence of recurrence of the lesion. IPT is mimicking lung cancer in clinical and radiological presentations. Neither preoperative investigation, nor intraoperative frozen section pathology examination are diagnostic. The treatment of choice is surgical resection, which has both diagnostic and therapeutic value, with excellent results. **Pneumon 2006, 19(1):49-53.***

Key words: Lung, inflammatory tumor, pseudotumor

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bahadori M, Liebow AA. Plasma cell granulomas of the lung. *Cancer* 1973; 31(1):191-208.
2. Alexiou C, Obuszko Z, Beggs D. Inflammatory pseudotumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:948-50.
3. Ishida T, Oka T, Nishino T, Tateishi M, Mitsudomi T, Sugimachi K. Inflammatory pseudotumor of the lung in adults: radiographic and clinicopathological analysis. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:90-5.
4. Topcu S, Tastepe I, Alper A, Ozdulger A, Albayrak M, Bozkurt D, Liman T, Cetin G. Inflammatory pseudotumors of the lung: a clinical study of eleven patients. 2000; 119(1):180-2.
5. Copin MC, Gosselin BH, Ribet ME. Plasma cell granuloma of the lung: difficulties in diagnosis and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1477-82.
6. Cerfolio RJ, Allen MS, Nescimento AG, Deschamps C, Trastek VF, Miller DL, Pairolero PC. Inflammatory pseudotumors of the lung. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 933-6.
7. Agrons GA, Rosado-de-Christenson ML, Kirejczyk WM, Conran RM, Stocker JT. Pulmonary inflammatory pseudotumor: radiologic features. *Radiology* 1998; 206:511-8.
8. Ferrante G, D'Armiento F, Griffo S, Gentile M, Costabile R, Cicalese M. Inflammatory pseudotumor of the lung: histomorphologic, clinical and therapeutic study. *Minerva Pneumologica* 2003; 42,4:223.
9. Araki K, Nakamura H, Fukui H, Ikeda M. Inflammatory pseudotumor diagnosed by thoracoscopic resections; report of a case. *Kyobu Geka* 2003; 56(10):893-6.
10. Urschel JD, Horan TA, Unruh HW. Plasma cell granuloma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 870-5.

Διάμεση πνευμονική ίνωση ως εκδήλωση μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας με θετικά αντισώματα

Μ. Χαραλαμπίτου,
Ι. Μαλέγκος,
Λ. Νακοπούλου,
Β. Κατσιβα,
Μ. Κόμης,
Δ. Καραϊνδρος,
Στ. Τραγάρας,
Α. Ρεσβάνη,
Κ. Κατής

Πνευμονολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ελευσίνας ΘΡΙΑΣΙΟ

Λέξεις κλειδιά: μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, IPF, UIP

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς ηλικίας 66 ετών που προσήλθε στην Κλινική μας με υψηλό πυρετό από 20ημέρου, βήχα, δύσπνοια προοδευτικά επιδεινούμενη καταβολή και απώλεια βάρους. Η υπολογιστική τομογραφία θώρακος ανέδειξε αλλοιώσεις διάμεσης ίνωσης με κατανομή και μορφολογία περισσότερο συμβατή με UIP πράγμα που ταίριαζε και με την κλινική εικόνα του ασθενούς. Περαιτέρω όμως έλεγχος που περιελάμβανε έλεγχο νεφρικής λειτουργίας και βιοψία νεφρού ανέδειξε εστιακή τμηματική σπειραματική νέκρωση με μηνοειδείς σχηματισμούς χωρίς ανάπτυξη ανοσοσυμπλεγμάτων η οποία, σε συνδυασμό με τα θετικά αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (p-ANCA), έθεσαν τη διάγνωση της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας. Η νόσος στην περίπτωσή μας εκδηλώνεται από το αναπνευστικό ως διάμεση πνευμονική ίνωση. *Πνεύμων 2006, 19(1):59-64.*

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Πρόκειται για ασθενή 66 ετών που προσήλθε στο Νοσοκομείο αναφέροντας πυρετό μέχρι 39° C από 20ημέρου, χωρίς ρίγος που υποχωρούσε με αντιπυρετικά, βήχα μη παραγωγικό και δύσπνοια στην κόπωση προοδευτικά επιδεινούμενη. Είχε λάβει αγωγή από ιδιώτη γιατρό με αντιβίωση ευρέως φάσματος (Κλαρυθρομυκίνη-Ροξυθρομυκίνη) χωρίς αποτέλεσμα. Ο ασθενής παραπονιόταν για αρθραλγία άκρων χειρών, αδυναμία κάτω άκρων, καταβολή, ανορεξία και απώλεια βάρους 10 κιλών κατά τους τελευταίους 2 μήνες. Υποβλήθηκε σε ακτινογραφία θώρακος και λόγω των ευρημάτων της εισήχθη στην κλινική μας.

Συνήθειες και τρόπος ζωής: Μηχανικός σε κατασκευές και επισκευές πλοίων. Καπνιστής 120PY που διέκοψε πριν 13 χρόνια. Κοινωνικός πότης.

Ατομικό αναμνηστικό: Σκοληκοειδεκτομή και χειρουργηθείσα αρ. βουβωνοκήλη το 1955 και 1979 αντίστοιχα. Από το 1954 έχει τεθεί η διάγνωση της αχαλασίας οισοφάγου και ακολουθεί συντηρητική αγωγή. By pass 2 αγγείων το 1991 και το 1993. Έκτοτε δεν έχει τακτική παρακολούθηση και λαμβάνει αγωγή με Διλτιαζέμη 60mg (1 X 3) και Λιζινοπρίλη 1

5mg ($\frac{1}{2}$ X 1). Δεν ανέφερε στο οικογενειακό του περιβάλλον πνευμονική πάθηση.

Φυσική εξέταση

Γενική κατάσταση σχετικά βαριά. Θερμοκρασία 38,2° C. Ταχύπνοια 18 αναπνοές/min. Κυάνωση (-) Ψυχοδιανοητική κατάσταση καλή. Πληκτροδακτυλία (+).

Αναπνευστικό: Φωνητικές δονήσεις κ.φ. Επίκρουση κ.φ. Από την ακρόαση διαπιστώνονται ολοεισπνευστικοί τριζόντες στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία.

Κυκλοφορικό S1.S2 κ.φ Αρτηριακή πίεση 130/70 mmHg. Σφυγμός ρυθμικός. Σφύξεις 86/min.

ΗΚΓ: διαταραχές επαναπολώσεως πλαγίου και κάτω τοιχώματος.

Πεπτικό: Κοιλιά μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη. Ήπαρ, σπλήνας αψηλάφητα.

Δέρμα-Αρθρώσεις: Δεν διαπιστώνονται δερματικές αλλοιώσεις ή παραμόρφωση των αρθρώσεων.

Λεμφαδένες: Αψηλάφητοι.

Ουροποιητικό: Χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Εργαστηριακός έλεγχος

Ht=33%, Hb=10,7gr/dl, MCV=85, MCH=27,7, MCHC=32,5, Λευκά=12000/κχ (Π=83%, Λ=7,4%, Μ=5,7%, Η=2,9%, PLT=329000/κχ, TKE=120mm (1^η ώρα), INR=0,94, APTT=25, Σάκχαρο=97mg/dl, Ουρία=53mmol/lit, κρεατινίνη=1,5mg/dl, K=5,4mmol/lit, Na=139mmol/lit, SGOT=33IU/L, SGPT=48IU/L, ALP=170IU/L, χολερυθρίνη=0,54mg/dl, ουρικό οξύ= 4,6mg/dl, LDH=303IU/L, ολικά λευκώματα=6,3g/dl, αλβουμίνες=2,8g/dl, σφαιρίνες=3,5g/dl, Ca αίματος: 2,15 mmol/L

Γενική ούρων: λεύκωμα (+), αίμα (++) .Μικροσκοπική εξέταση: πυοσφαίρια λίγα, ερυθρά πολλά (60-70), λίγοι υαλώδεις, σπάνιοι υαλοκοκκώδεις κύλινδροι.

Αυστραλιανό αντιγόνο (-), antiHCV (-), HIV1, 2 (-) Mantoux= αρνητική.

Αέρια αρτηριακού αίματος: PO₂ = 60mmHg, PCO₂= 34mmHg, pH=7,40 (FIO₂=0,21)

Καλλιέργειες αίματος (3): αρνητικές.

Απλή και καλλιέργεια πτυέλων για β-Koch (3): αρνητική

Καλλιέργειες πτυέλων για κοινά μικρόβια: (-)

Clearance κρεατινίνης ούρων= 63,3mg/dl, λεύκωμα ούρων 24ώρου: (-)

Ca ούρων 24ώρου = 0,66mmol/lit

Wright (-), CRP=213mgr/l, Ra test (+), C3= 184mgr/dl, C4=36,9mgr/dl

Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών: IgA= 240 mgr/dl (127-348), IgM= 98,2 mgr/dl (64,5-195), IgG= 1370mgr/dl (859-1517)

ANA (-), AntiDNA (-), AntiENA (-), ANCA: P-ANCA (+) antiMPO= 134 (φ.τ. <15U/ml), C-ANCA (-), ANTI-GBM (-).

Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής

FVC=2,43 (3,61) =67%, FEV₁=1,99 (2,82)=71%, FEV₁/FVC=82%, TLC=3,51 (6,27)=56%, FRC=1,79 (3,42)=52%, RV=1,49 (2,41)=62%, DLCO=8,56 (24,46)=34%.

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Rö θώρακος: Στοιχεία διάμεσης πνευμονικής νόσου στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία (Εικ. 1).

HRCT: αλλοιώσεις διάμεσης πνευμονικής νόσου κυρίως στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία. Διάσπαρτες περιοχές καταστροφής του πνευμονικού παρεγχύματος με τη μορφή μελικηρήθρας. Λεμφαδένες μεσοθωρακίου (-) (Εικ. 2).

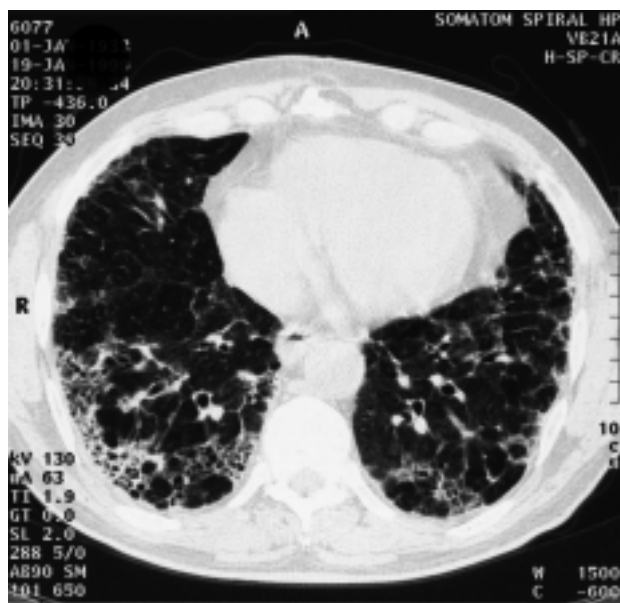
Α/α παραρρινίων κόλπων: (-).

U/S νεφρών: νεφροί μεγαλύτεροι του φυσιολογικού (μ=15 εκ., πάχος=2εκ.) και αύξηση της ηχογένειας αυτών. Σημεία απόφραξης δεν παρατηρούνται. Ουροδόχος κύστις και προστάτης κ.φ.

ΩΡΑ Εξέταση: Πρόσθια-οπίσθια ρινοσκόπηση (-).



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος με στοιχεία διάμεσης πνευμονικής νόσου στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία.



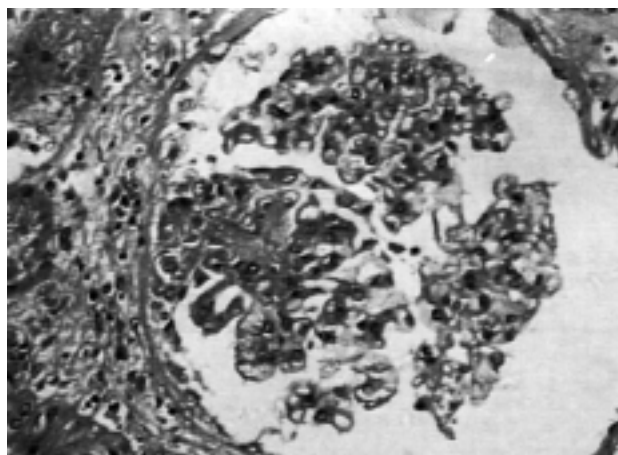
Εικόνα 2. HRCT με αλλοιώσεις διάμεσης πνευμονικής νόσου στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία.

Στοματική κοιλότητα, στοματοφάρυγγας κ.φ. Υποφάρυγγας – Τραχεία κ.φ.

Οφθαλμολογική εξέταση: Χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε βιοψία νεφρού για την ιστολογική διάγνωση της νόσου.

Βιοψία νεφρού: Εστιακή τμηματική νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα με μηνοειδείς σχηματισμούς. **Ανοσοφθορισμός:** ελαφρά θετική χρώση σε 2 σπειράματα για την IgA (+) και IgM (+).



Εικόνα 3. Τμηματική νέκρωση του σπειράματος (Αιμ. Εωσ $\times 250$).

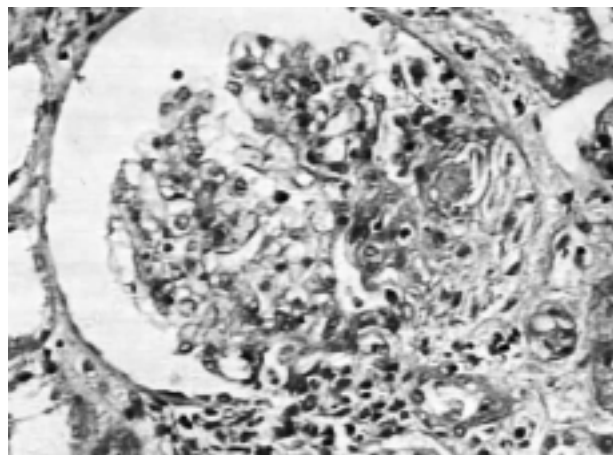
Η ιστολογική απάντηση της βιοψίας νεφρού τεκμηρίωσε τη διάγνωση της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας.

Ο ασθενής αντιμετωπίστηκε θεραπευτικά με κυκλοφωσφαμίδη 0,5 gr/m² IV μηνιαίως για 6 μήνες και πρεδνιζολόνη 0,5 mg/Kgr/ημέρα με σταδιακή μείωση μετά παρέλευση τριμήνου και σταθεροποίηση της δόσης σε 10 mgr/παρ' ημέρα. Με την ολοκλήρωση των 6 σχημάτων ενδοφλέβιας χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης προτιμήθηκε η χορήγηση από του στόματος αζαθειοπρίμης (150 mgr/ημέρα) με τη λογική της μικρότερης τοξικότητας.

Η παρακολούθηση στον πρώτο χρόνο ήταν μηνιαία και ελέγχονταν: Ht, Hb, TKE, CRP, δείκτες νεφρικής λειτουργίας (ουρία, κρεατινίνη), γενική ούρων (έλεγχος για ίζημα, ερυθροκύτταρα, κυλίνδρους), αέρια αρτηριακού αίματος, ακτινογραφία θώρακος, σπироμετρική λειτουργία.

Ανά τρίμηνο στον έλεγχο περιλάβαμε: ANCA (p-ANCA), Clearance κρεατινίνης, DLCO και αξονική τομογραφία θώρακος (HRCT).

Στο α' τρίμηνο διαπιστώθηκε αποκατάσταση των τιμών Ht, Hb, πτώση της TKE (TKE=25), εξάλειψη των ευρημάτων στην εξέταση των ούρων, ενώ σημαντική ήταν η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας αναφορικά με την κρεατινίνη (κρεατινίνη=1,2) και την κάθαρση κρεατινίνης=78. Ο τίτλος των ANCA είχε σταδιακή πτώση και αρνητικοποιήθηκε στο τέλος του α' τριμήνου. Ο έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας (FEV₁, FVC, FEV₁% DLCO) δεν παρουσίασε βελτίωση αλλά διαπιστώθηκε βελτίωση των τιμών αερίων αρτηριακού αίματος PO₂=70, PCO₂=37, pH=7,45. Η ακτινογραφία θώρα-



Εικόνα 4. Ινοκυτταρικός μηνοειδής σχηματισμός (Αιμ. Εωσ $\times 250$).

κος παρέμεινε στάσιμη.

Έκτοτε η κλινική και εργαστηριακή σταθερότητα του αρρώστου διατηρήθηκε, μέχρις ότου επιλέχθηκε η διακοπή της κυτταροστατικής αγωγής (αζαθειοπρίμη) και η συνέχιση της χορήγησης μικρών δόσεων στεροειδών. Οκτώ μήνες μετά ο ασθενής παρουσίασε εργαστηριακή επιδείνωση (αύξηση τιμών κρεατινίνης, επανεμφάνιση κυλίνδρων στη γενική ούρων, αιματουρία και λευκωματουρία, αύξηση του τίτλου των ANCA) χωρίς γενικά συμπτώματα (πυρετός, κακουχία, αρθραλγίες) και χωρίς στοιχεία επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας.

Ο ασθενής βρίσκεται εκ νέου σε αγωγή με αζαθειοπρίμη και στεροειδή και συνεχίζεται η στενή παρακολούθηση του 3 χρόνια από τη διάγνωση του.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA) είναι μία συστηματική νεκρωτική αγγειίτιδα που αφορά τα μικρού μεγέθους αγγεία (τριχοειδή, φλεβίδια, αρτηρίδια)¹. Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα είναι πιο δόκιμος όρος από τον παλιότερο *μικροσκοπική πολυαρτηρίτιδα* γιατί σε ορισμένους ασθενείς πάσχοντες από τη νόσο αυτή δεν υπάρχει κανένα στοιχείο προσβολής αρτηριών. Χαρακτηρίζεται από ελάχιστη ή καθόλου εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στα αγγειακά τοιχώματα γεγονός που τη διαφοροποιεί από τις αγγειίτιδες μικρού μεγέθους αγγείων με εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων όπως η πορφύρα Henoch-Shönlein, η κρουοσφαιριναιμική αγγειίτιδα ή η αγγειίτιδα σε νόσους του συνδετικού ιστού^{2,3}. Υπάρχει σε συχνότητα 1:100.000, η ηλικία έναρξης της νόσου είναι περίπου τα 50 έτη και συχνότερα προσβάλλονται οι άντρες.

Παθολογοανατομικά διαπιστώνεται διήθηση του τοιχώματος των αγγείων με ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα που οδηγεί σε νέκρωση και αιμορραγία. Η αιμορραγία αυτή εμφανίζεται στο δέρμα ως πορφύρα, στα νεφρικά τριχοειδή ως αιματουρία και στα πνευμονικά τριχοειδή ως πνευμονική αιμορραγία. Πιο συγκεκριμένα, η βλάβη στον πνεύμονα αφορά στα κυψελιδικά τριχοειδή και είναι χαρακτηριστικό ότι δεν διαπιστώνεται κοκκιωματώδης φλεγμονή. Η βλάβη των νεφρών που διαπιστώνεται στο 90% των περιπτώσεων αφορά στα σπειράματα και εκδηλώνεται ως εστιακή νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα με μηννοειδείς σχηματισμούς και με ελάχιστη ή καθό-

λου εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων⁴.

Η προσβολή των νεφρών με τη μορφή της ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας συνιστά το κυριότερο σύμπτωμα στην αρχική κλινική παρουσίαση της νόσου. Η νεφρική λειτουργία παρουσιάζει ταχεία επιδείνωση χωρίς θεραπεία. Η προσβολή των πνευμόνων με τη μορφή της πνευμονικής αιμορραγίας παρουσιάζεται στο 12-30% των περιπτώσεων και αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη νοσηρότητα και θνητότητα. Ο ασθενής προσέρχεται με βήχα, αιμόπτυση και προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η νόσος σε σημαντικό ποσοστό (65-72%) προσβάλλει το μυοσκελετικό σύστημα (αρθραλγίες, μυαλγίες, αρθρίτιδα) ενώ η προσβολή του νευρικού συστήματος (14-36%) εκδηλώνεται ως πολλαπλή μονονευρίτιδα ή πολυνευρίτιδα. Η προσβολή του δέρματος (44-56%) εκδηλώνεται ως πορφύρα ενώ, αν η νόσος προσβάλλει το ΓΕΣ, μπορεί να εκδηλωθεί με κοιλιακό άλγος (32-58%) ή αιμορραγία (30%). Στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου θα πρέπει να αναφέρουμε και τα γενικά συμπτώματα (πυρετός, απώλεια βάρους, κακουχία, ανορεξία)¹.

Ο συνήθης εργαστηριακός έλεγχος αποκαλύπτει μη ειδικά ευρήματα και συγκεκριμένα λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση, σημαντική αύξηση της ΤΚΕ και νορμοκυτταρική, ορθόχρωμη αναμία. Νεφρική ανεπάρκεια ποικίλλου βαθμού είναι παρούσα στην πλειονότητα των ασθενών (αύξηση ουρίας, κρεατινίνης) και η μικροσκοπική εξέταση των ούρων αποκαλύπτει ευρήματα σπειραματονεφρίτιδας (αιματουρία, λευκωματουρία και κυλίνδρους στο ίζημα των ούρων). Αντισώματα έναντι αντιγόνων του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων ANCA βρίσκονται θετικά στο 75% των περιπτώσεων MPA και η πλειοψηφία των ανιχνεύσιμων αυτών είναι p-ANCA (perinuclear – βάφεται η περιοχή γύρω από τον πυρήνα με την τεχνική του έμμεσου ανοσοφθορισμού) με στόχο κυρίως τη μυελοπεροξειδάση (MPO)⁵.

Στην ακτινογραφία θώρακος διαπιστώνονται κυψελιδικές θολερότητες ή εικόνα θολερής υάλου, ενώ στην CT θώρακος η απουσία ή η ελάχιστη εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στα αγγειακά τοιχώματα διαφοροποιεί τη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα από τις άλλες αγγειίτιδες των μικρού μεγέθους αγγείων που χαρακτηρίζονται από την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων όπως η κρουοσφαιριναιμική αγγειίτιδα (κρουοσφαιρίνες), η πορφύρα Henoch-Shönlein (ανοσοσφαιρίνη IgA), η αγγειί-

τιδα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, αγγειίτιδες από φάρμακα και λοιμώξεις⁶.

Στην οξώδη πολυαρθρίτιδα δεν υπάρχει κλινική ή παθολογοανατομική ένδειξη προσβολής άλλων αγγείων πλην των μέσου μεγέθους αρτηριών, ενώ στη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, η προσβολή των μέσου μεγέθους αρτηριών μπορεί να υπάρχει ως συστατικό στοιχείο της πολυαγγειίτιδας.

Με δεδομένο ότι η αγγειίτιδα των ασθενών με MPA δεν διαφοροποιείται παθολογοανατομικά από την αγγειίτιδα του συνδρόμου Churg–Strauss και της κοκκιωμάτωσης Wegener και η μορφή της προσβολής των νεφρών είναι η ίδια (νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα με μηνοειδείς σχηματισμούς), η κοκκιωμάτωσης φλεγμονή είναι αυτή που διαφοροποιεί την κοκκιωμάτωση Wegener (KW) από τη MPA ενώ η ύπαρξη άσθματος και ηωσινοφιλίας των ιστών διαφοροποιούν το σύνδρομο Churg–Strauss (CSS) από τη MPA έστω και αν υπάρχει διαφοροποίηση όσον αφορά τα χαρακτηριστικά τους στον έμμεσο ανοσοφθορισμό (c-ANCA, p-ANCA)⁷ (Πίνακας 1).

Η πρόγνωση της νόσου είναι πολύ φτωχή (το 90% πεθαίνει στα 2 πρώτα χρόνια χωρίς θεραπεία λόγω νεφρικής ή αναπνευστικής ανεπάρκειας). Με τη θεραπεία επιτυγχάνεται 5ετής επιβίωση. Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να είναι έγκαιρη δεδομένου ότι η ιστική νέκρωση, αν συμβεί, δεν αναστρέφεται και σε μεγάλο ποσοστό παρατηρείται εμμένουσα νοσηρότητα. Η θεραπεία περιλαμβάνει κυκλοφωσφαμίδη 1-2mg/Kgr/ημέρα per os σε συνδυασμό με στεροειδή–πρεδνιζολόνη 0,5-1mg/kg/ημέρα per os^{8,9}. Ο ρόλος της μηνιαίας ενδοφλέβιας χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης συζητείται λόγω των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων των σχετικών μελετών. Ως ύφεση καθορίζουμε τη μερική ή ολική υποχώρηση των φλεγμονωδών αλλοιώσεων και συνεχίζουμε τη θεραπεία για 6-12 μήνες μετά την ύφεση. Στη φάση αυτή τα στεροειδή χορηγούνται σε μειωμένες δόσεις (πρεδνιζολόνη 5-10mg/παρ'ημέρα) και λόγω της μικρότερης τοξικότητας,

επιλέγεται η αζαθειοπρίμη ή η μεθοτρεξάτη αντί της κυκλοφωσφαμίδης.

Υποτροπή παρουσιάζεται στο 20-40% των περιπτώσεων. Οι περισσότερες υποτροπές συμβαίνουν κατά τον πρώτο χρόνο από τη διακοπή της θεραπείας και προβάλλονται, τα ίδια όργανα όπως στην αρχική εμφάνιση της νόσου¹⁰.

Ενδιαφέρον στο περιστατικό που παρουσιάζουμε έχει ο τρόπος με τον οποίο εκδηλώθηκε η νόσος από το αναπνευστικό σύστημα. Η πνευμονική διάμεση ίνωση (IPF) ως εκδήλωση μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας με θετικά αντισώματα περιγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία ως εξαιρετικά σπάνια¹¹⁻¹⁵.

Στη βιβλιογραφία βρίσκονται ανακοινώσιμα μεμονωμένα περιστατικά στα οποία αρχικά τέθηκε η διάγνωση της IPF καθώς οι ασθενείς προσέρχονταν με τυπική κλινική και ακτινολογική εικόνα διάμεσης πνευμονικής ίνωσης. Σε μεταγενέστερο χρονικό διάστημα ακόμη και μετά ένα χρόνο διαπιστωνόταν η συμμετοχή των νεφρών στη νόσο με τη μορφή της εστιακής νεκρωτικής σπειραματονεφρίτιδας όπως καταδεικνυόταν από τη βιοψία των νεφρών και την εργαστηριακή ανίχνευση ANCA και μάλιστα στην πλειονότητα των περιπτώσεων p-ANCA^{11,12}.

Οι Bae J, Choi HK, Niles JL¹³ σε ανασκόπηση 900 ANCA θετικών ασθενών, μόνο στους 8 διαπίστωσαν διάμεση πνευμονική ίνωση. Πρόσφατα ο G.M. Eschun και συν.¹⁴ ανακοίνωσαν 6 περιστατικά που είχαν βιοψία νεφρού συμβατή με MPA και θετικά αντισώματα p-ANCA και εκδηλώθηκαν ακτινολογικά με ευρήματα IPF.

Ο Mansi IA και συν¹⁵, με την ευκαιρία της παρουσίασης ενός περιστατικού MPA που εκδηλώθηκε ως ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, θεωρούν ότι η αγγειίτιδα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση της πνευμονικής ίνωσης και ειδικότερα στην περίπτωση που διαπιστώνεται παθολογία στο ίζημα των ούρων οπότε και κρίνεται σκόπιμη η διενέργεια δοκιμασίας για την ανάδειξη αντισωμάτων έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων.

Από το περιστατικό που παρουσιάζουμε και την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας συμπεραίνουμε ότι η IPF δυνατόν να εμφανίζεται ως πνευμονική εκδήλωση της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας. Για την εκτίμηση της συχνότητας της IPF στη MPA και την κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

Πίνακας 1. Συχνότητα ANCA με ειδικότητα στη πρωτεΐνωση -3 (c-ANCA /PR-3) και τη μυελοπεροξειδάση (p-ANCA MPO)

	MPA	KW	CSS
c- ANCA PR-3	40%	75%	10%
p-ANCA MPO	50%	20%	60%
ΑΡΝΗΤΙΚΑ	10%	5%	30%

SUMMARY

Interstitial lung fibrosis expressed as microscopic polyangiitis with positive antibodies

Charalabatou M., Malegos J., Nakopoulou L., Katsiba V., Komis V., Karaindros D., Tragaras St., Resvanis A., Katis K.

Pulmonology Department, Thriassio General Hospital, Elefsina

*We report the case of 66-year-old male, presenting with high fever since twenty days before admission, cough, progressive dyspnea, weakness and weight loss. Computed tomography of the chest showed interstitial fibrosis with distribution and morphology more suggestive of UIP pattern, compatible with the patient's clinical findings. Renal function tests and biopsy of the kidney revealed a segmental necrotizing glomerulonephritis with little or no immunoglobulin deposition (pauci-immune) on immunofluorescence. Finally our diagnosis of microscopic polyangiitis expressed as interstitial lung fibrosis, was confirmed by positive perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA). **Pneumon 2006, 19(1):59-64.***

Key words: microscopic polyangeitis, IPF, UIP

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Venetz JP, Rossert J. Microscopic polyangiitis Ann Med Interne (Paris) 2000; 151(3):193-8.
2. Guillevin, L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis. Arthritis Rheum 1999; 42:421.
3. Lhote F, Cohen P, Genereau T, Gayraud M, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: clinical aspects and treatment. Ann Med Interne (Paris) 1996; 147(3):165-77.
4. Jennette JC, Thomas DB, Falk RJ. Microscopic polyangiitis. Semin Diagn Pathol 2001; 18(1):3-13.
5. Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. Arthritis Rheum 1998; 41:1521.
6. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990; 33:1101.
7. Gaudin PB, Askin FB, Falk RJ, Jennette JC. The pathologic spectrum of pulmonary lesions in patients with antineutrophilic cytoplasmic antibody specific for anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase. Am J Clin Pathol 1995; 104(1):7-16.
8. Lugmani R, Joyne D, Euvas et al, and the European Vasculitis Study Group. A multicenter randomized trial of cyclophosphamide versus azathioprine during remission in ANCA associated systemic vasculitis. Arthritis Rheum 1992(Suppl):225
9. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P. Long term follow-up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg Strauss Syndrome. Analysis of four prospective trials including 278 patients. Arthritis Rheum 2001; 44:666
10. Guillevin L, Lhote F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. Arthritis Rheum 1998; 41:2100.
11. Becker-Merok A, Nossent JC, Ritland N. Fibrosing alveolitis predating microscopic polyangiitis. Scand J Rheumatol 1999; 28(4):254-6.
12. Nada AK, Torres VE, Ryu JH, Lie JT, Holley KE. Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patient. Mayo Clin Proc 1990; 65(6):847-56.
13. Bae J, Choi HK, Niles JL. ANCA positive vasculitis presenting as idiopathic pulmonary fibrosis. Arthritis Rheum 1999; 42:s1471.
14. Eschun GM, Mink SN, Sharma S. Pulmonary interstitial fibrosis as a presenting manifestation in perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody microscopic polyangiitis. Chest 2003; 123:297-301.
15. Mansi IA, Opran A, Sondhi D, Ayinla R, Ronser F. Microscopic polyangiitis presenting as idiopathic pulmonary fibrosis: is anti-neutrophilic cytoplasmic antibody testing indicated? Am J Med Sci 2001; 321(3):201-2.

Πνευμονική εμβολή σε άνδρα ηλικίας 39 ετών με ευμεγέθη θρόμβο στο δεξιό κόλπο

Α. Περπινιά¹,
Α. Προβατά²,
Τ. Κουκουμπάνη³,
Ι. Λακουμέντας¹,
Χ. Κοσσυβάκης⁴,
Ε. Χαμόδρακα⁴,
Χ. Καρίπη³

¹Καρδιολόγος, ²Πνευμονολόγος, ³Ειδικευόμενη Πνευμονολόγος, ⁴Ειδικευόμενος Καρδιολόγος, Καρδιολογική κλινική Γ.Ν.Α. "Πολυκλινική" Πνευμονολογική κλινική Ν.Ν.Θ.Α "Σωτηρία"

Λέξεις κλειδιά: Πνευμονική εμβολή, θρόμβος, δεξιός κόλπος, ηχοκαρδιογραφία, θρομβόλυση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσιάζεται περίπτωση πνευμονικής εμβολής σε νεαρό άνδρα ηλικίας 39 ετών, χωρίς εμφανείς παράγοντες κινδύνου, ο οποίος προσήλθε με συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα ενδεικτικά πνευμονικής εμβολής, συνεπεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης των κάτω άκρων. Διαδοχικές ηχοκαρδιογραφικές μελέτες ανέδειξαν την ύπαρξη ευμεγέθους ευκίνητου θρόμβου στο δεξιό κόλπο, ο οποίος τελικά εμβολίστηκε στην πνευμονική κυκλοφορία. Η νέα αυτή εμβολή δεν προκάλεσε περαιτέρω επιδείνωση στην κλινική εικόνα του ασθενή, στην αιμοδυναμική του κατάσταση ή στην αναπνευστική του λειτουργία. Με βάση το περιστατικό αυτό επισημαίνεται η σημασία της ηχοκαρδιογραφίας στη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής και γίνεται μια ανασκόπηση σχετικά με τη διαγνωστική προσπέλαση και τη θεραπεία της. *Πνεύμων 2006, 19(1):65-73.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πνευμονική εμβολή παραμένει σημαντική αιτία θνητότητας και θνησιμότητας σε νοσοκομειακούς ασθενείς. Εάν και είναι συχνή καρδιοαναπνευστική πάθηση, η διάγνωσή της συχνά διαφεύγει και σε νεκροτομικές μελέτες έχουν αναφερθεί ποσοστά υποδιάγνωσης της νόσου έως και 84%¹. Προκαλεί περίπου το 10% των νοσοκομειακών θανάτων¹. Με βάση επιδημιολογικά δεδομένα υπολογίζεται ότι ευθύνεται για 200 θανάτους ετησίως στην Ελλάδα. Η έγκαιρη διάγνωση και η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή βελτιώνει την πρόγνωση στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Στη μελέτη αυτή παρουσιάζεται η περίπτωση νεαρού άνδρα με επανειλημμένα επεισόδια πνευμονικής εμβολής, στον οποίο απεικονίστηκε ηχοκαρδιογραφικώς ευμεγέθης ευκίνητος θρόμβος στο δεξιό κόλπο.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Νέος άνδρας ηλικίας 39 ετών, εισήχθη στην Παθολογική Κλινική του

Νοσοκομείου μας, για διερεύνηση δύσπνοιας προοδευτικά επιδεινούμενης από 20ήμερου προ της εισαγωγής του και αναφερόμενου εμπύρετου. Από το ατομικό αναμνηστικό ο ασθενής ανέφερε TBC πνευμόνων προ δεκαετίας για την οποία έλαβε αντιφυματική αγωγή για 9 μήνες, καθώς και άλγος αριστερού κάτω άκρου και ιδιαίτερα της γαστροκνημίας προ μηνός, για το οποίο δεν ζήτησε ιατρική βοήθεια. Δεν ήταν καπνιστής, πότης, ή χρήστης τοξικών ουσιών. Εξαιτίας της αναφερόμενης δύσπνοιας και των παθολογικών ευρημάτων από το ΗΚΓ ζητήθηκε καρδιολογική εκτίμηση.

Τα ευρήματα από την κλινική εξέταση κατά την εισοδό του στο Νοσοκομείο ήταν ήπια ταχύπνοια (20 αναπνοές ανά λεπτό), φυσιολογικοί καρδιακοί τόνοι, συστολικό φύσημα παλινδρόμησης (έντασης 2-3/6) ακουστό στην εστία της τριγλώχινας, φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα, αρτηριακή πίεση 120/80mm Hg και θερμοκρασία 36,6°C. Το ΗΚΓ παρουσίαζε φλεβοκομβική ταχυκαρδία συχνότητας 100/λεπτό, δεξιό άξονα, RBBB, μορφολογία S_I, Q_{III}, T_{III} και qR στις απαγωγές V₁-V₂, με αρνητικά κύματα T στις V₁-V₄.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο παρατηρήθηκαν ήπια λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό τύπο, αύξηση της CRP, καθώς και αύξηση της γαλακτικής δεϋδρογονάσης. Στα αέρια αίματος διαπιστώθηκαν υποξυγοναιμία (PO₂: 55mmHg), υποκαπνία (PCO₂: 22,2mmHg), και αναπνευστική αλκάλωση (pH: 7,55).

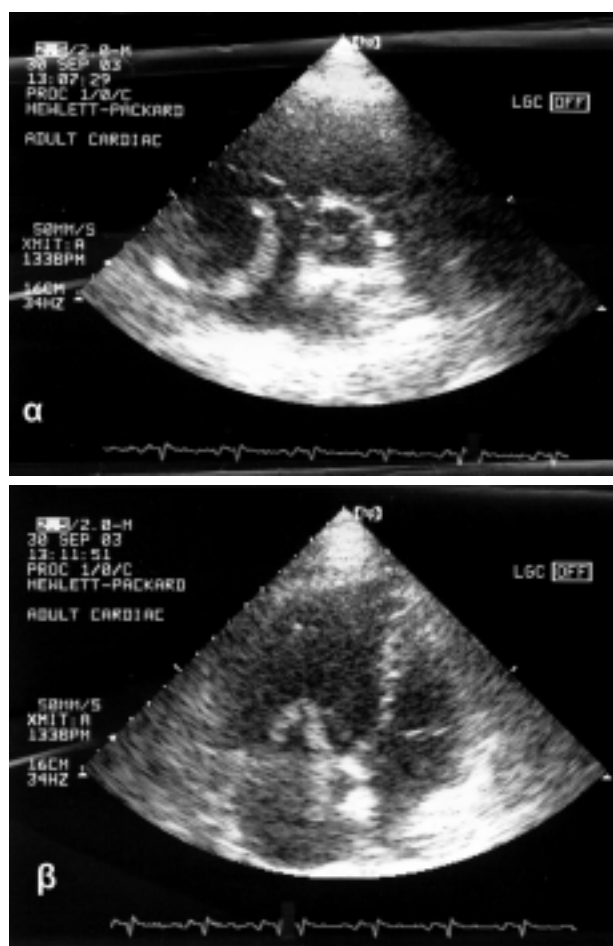
Η ακτινογραφία θώρακα της εισαγωγής του παρουσίαζε διόγκωση της αριστερής πύλης αγγειακής αιτιολογίας με ανομοιογενή σκίαση με ασαφή όρια στο άνω μέσο πνευμονικό πεδίο αριστερά.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα στο οποίο διαπιστώθηκαν τα εξής: Η αριστερή κοιλία είχε φυσιολογικές διαστάσεις και συσταλτικότητα. Εμφάνιζε χαρακτηριστικό σχήμα D στο βραχύ άξονα, καθώς και παράδοξη κίνηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Οι δεξιές κοιλότητες ήταν σημαντικά διατεταμένες. Υπήρχε ανεπάρκεια τριγλώχινας 3-4+/4+ με καταγραφόμενη συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία περίπου 52 mmHg. Δεν ανιχνεύθηκαν άλλες παθολογικές ροές. Δεν παρατηρήθηκαν δομικές αλλοιώσεις από τις καρδιακές βαλβίδες.

Με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα καθώς και το πρόσφατο ιστορικό της πιθανής θρομβοφλεβίτιδας του αριστερού κάτω άκρου, η πιθανότητα της

πνευμονικής εμβολής ήταν μεγάλη και ο ασθενής τέθηκε σε αντιπηκτική αγωγή με υποδόρια χορήγηση 80mg ενοξαπαρίνης ανά 12ωρο. Επίσης τέθηκε σε συνεχή οξυγονοθεραπεία καθώς και σε αντιβίωση με Αμοξυκιλλίνη/Κλαβουλανικό οξύ (3,6gr/24ωρο) και σε διλταζέμη (180mg το 24ωρο). Παράλληλα προγραμματίστηκε για διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα, αξονική τομογραφία θώρακα και αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας προς αποκλεισμό ενδεχόμενης υποκείμενης κακοήθειας.

Την επόμενη ημέρα ο ασθενής υποβλήθηκε εκ νέου σε διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα, πριν τη διενέργεια της διοισοφάγειας μελέτης, στο οποίο εκτός από τα ήδη γνωστά ευρήματα ανιχνεύθηκε επιμήκης ηχογόνος μάζα (0,8x4,9 εκατ.) στο δεξιό κόλπο με οφιοειδή κινητικότητα-



Εικόνα 1. Διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα απεικονίζει το θρόμβο εντός του δεξιού κόλπου (α), που προβάλλει δια της τριγλώχινας προς τη δεξιά κοιλία (β).

τα, η οποία προσέπιπτε μερικές φορές στη δεξιά κοιλία διαμέσου της τριγλώχινας (Εικόνα 1α, β). Η μάζα αυτή δεν είχε σχέση με τα καρδιακά τοιχώματα, ούτε εμφάνιζε κάποια σύνδεση με την τριγλώχινα βαλβίδα. Δεν είχε μορφολογικά χαρακτηριστικά εκβλάστησης ή μυξώματος. Λόγω της επαπειλούμενης νέας πνευμονικής εμβολής, χορηγήθηκε ηπαρίνη σε δόση φόρτισης 5.000 IU ενδοφλεβίως και στη συνέχεια σε στάγδην έγχυση με ρυθμό 1000 IU ανά ώρα.

Σε νέα ακτινογραφία θώρακα παρατηρήθηκε σκίαση τριγωνική με αεροβορογχογράμια συμβατή με πνευμονικό έμφρακτο αντιστοιχούσα στο οπίσθιο τμήμα του αριστερού άνω λοβού. Ο ασθενής εμφάνισε πυρετική κίνηση έως 38°C.

Η ελικοειδής αξονική τομογραφία θώρακα ανέδειξε την ύπαρξη αμφοτερόπλευρης πνευμονικής εμβολής. Αναλυτικότερα, υπήρχε ευμεγέθης θρόμβος στο δεξιό κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας, μέγιστης διαμέτρου 4 εκ. που επεκτεινόταν τόσο στον άνω όσο και στον κάτω κλάδο της. Συνυπήρχε εικόνα θρόμβωσης του περιφερικού τμήματος της αριστερής πνευμονικής αρτηρίας, με παρουσία ευμεγέθους θρόμβου στον αριστερό κάτω τμηματικό κλάδο αυτής (Εικόνα 2).

Η αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας δεν αποκάλυψε παθολογικά ευρήματα εκτός από μια μικρή φλοιώδη κύστη στον κάτω πόλο του αριστερού νεφρού και μικρού βαθμού λιπώδη διήθηση του ήπατος.

Σε τρίτο διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα, που πραγματοποιήθηκε αμέσως μετά την αξονική τομογραφία, ο θρόμβος δεν απεικονιζόταν πλέον στις δεξιές κοιλότητες. Η ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας αυξήθηκε στα 4+/4+ και η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας στα 77mmHg. Επειδή η διάγνωση της πνευμονικής εμβολής ήταν βέβαιη, αναβλήθηκε η διενέργεια του διοισοφάγειου ηχοκαρδιογραφήματος.

Ο ασθενής παρά το νέο εμβολικό επεισόδιο παρέμεινε σε σταθερή αιμοδυναμική κατάσταση με φυσιολογική αρτηριακή πίεση και χωρίς περαιτέρω επιδείνωση της αναπνευστικής του λειτουργίας. Διακομίστηκε σε πνευμονολογική κλινική με δυνατότητα νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας προς περαιτέρω παρακολούθηση και αντιμετώπιση. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του παρέμεινε αιμοδυναμικά σταθερός με καθημερινή σταδιακή βελτίωση της αναπνευστικής του λειτουργίας. Τα αέρια αίματος κατά τη 10^η ημέρα της



Εικόνα 2. Εικόνα αμφοτερόπλευρης πνευμονικής εμβολής με παρουσία θρόμβου στον δεξιό κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας καθώς και στο περιφερικό τμήμα της αριστερής πνευμονικής αρτηρίας.

συνεχιζόμενης αντιπηκτικής αγωγής ήταν: PO₂:96,6 mmHg, PCO₂:33,8 mmHg, pH:7,40, Sat O₂:97,4% (παροχή οξυγόνου 1lit/min με ρινικό καθετήρα). Η πυρετική κίνηση συνεχίστηκε (έως 38°C) για μια εβδομάδα περίπου μετά τη διακομιδή του στην πνευμονολογική κλινική και έκτοτε ήταν απύρετος.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε σπινθηρογράφημα αιμάτωσεως πνευμόνων με Tc 99m το οποίο αποκάλυψε την ύπαρξη πολλαπλών ελλειμμάτων αιμάτωσης σε αμφοτέρους τους πνεύμονες, ιδιαίτερα στο δεξιό (Εικόνα 3).

Στο Triplex φλεβών κάτω άκρων, το μόνο παθολογικό εύρημα ήταν η παρουσία θρόμβων κατά μήκος του τελικού τμήματος της επιτολής μηριαίας και της ιγνυα-

κής φλέβας με απουσία ροής.

Ο ασθενής ελέγχθηκε εκ νέου με διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα πριν την έξοδό του από το Νοσοκομείο, στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν παθολογικά ευρήματα εκτός από μια ήπια διάταση των δεξιών κοιλοτήτων με

καλή λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας, χωρίς εικόνα ενδοκοιλοτικών θρόμβων.

Στον ασθενή πραγματοποιήθηκαν επανειλημμένες αιμοκαλλιέργειες που ήταν όλες αρνητικές. Ο κολλαγονικός έλεγχος, καθώς και ο έλεγχος των καρκινικών δεικτών βρέθηκαν εντός των φυσιολογικών ορίων. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ήταν αρνητικά.

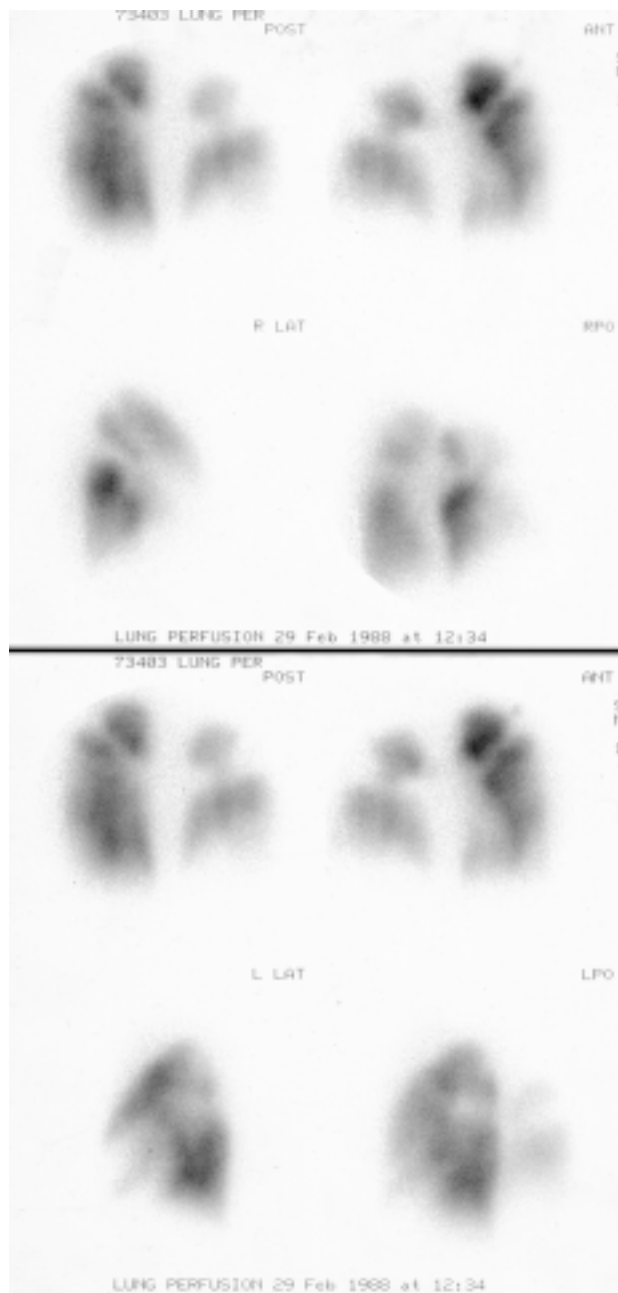
Ο ασθενής εξήλθε από το νοσοκομείο μετά από 20 ημέρες, σε πολύ καλή γενική κατάσταση με οδηγίες για αντιπηκτική αγωγή με ασενοκουμαρόλη για 6 μήνες. Επίσης έγινε σύσταση για έλεγχο θρομβοφιλίας μετά την πάροδο του 6μήνου και τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Τρεις μήνες μετά την έξοδό του από το Νοσοκομείο ο ασθενής παραμένει σε καλή γενική κατάσταση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η περίπτωση του ασθενή μας είναι ενδιαφέρουσα, διότι αφορά άτομο νεαρής ηλικίας χωρίς εμφανείς επίκτητους παράγοντες κινδύνου για πνευμονική εμβολή, με άριστη φυσική κατάσταση και με καθημερινή φυσική δραστηριότητα. Η συμπτωματολογία του σε συνδυασμό με τα εργαστηριακά ευρήματα (ύπαρξη πολλαπλών ελλειμμάτων σε αμφοτέρους τους πνεύμονες), υποδήλωναν ότι οι πνευμονικές εμβολές θα πρέπει να ήταν επαναλαμβανόμενες από την έναρξη των συμπτωμάτων του με κορύφωση το τελευταίο επεισόδιο που καταγράψαμε στο Νοσοκομείο. Η προοδευτική αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων έδωσε τη δυνατότητα στη δεξιά κοιλία να διατηρήσει σε ικανοποιητικά επίπεδα την παροχή της, το προφόρτιο της αριστερής κοιλίας και την καρδιακή παροχή.

Με αφορμή το περιστατικό αυτό θα γίνει αναφορά στη διαγνωστική προσέγγιση της πνευμονικής εμβολής και τη θεραπευτική της αντιμετώπιση.

Η πνευμονική εμβολή παραμένει μια κλινικά δύσκολη διάγνωση, χωρίς μείωση στη συχνότητα τυχαίας ανακάλυψης ως νεκροτομικό εύρημα τα τελευταία 30 χρόνια². Η θνητότητα της πνευμονικής εμβολής χωρίς θεραπεία είναι 30%, ενώ με την κατάλληλη θεραπεία μειώνεται σε ποσοστό μικρότερο του 8%³. Αποτελεί μια σημαντική αιτία ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας και θνητότητας και μια αιτία για την εξαιρετικά συχνή επίπτωσή της, είναι η αποτυχία των ιατρών να παράσχουν



Εικόνα 3. Σπινθηρογράφημα αιματώσεως πνευμόνων με $4mCi$ $Tc\ 99m$. Παρατηρούνται ελλείμματα αιματώσεως σε αμφοτέρους τους πνεύμονες, ιδιαίτερα στον δεξιό.

ικανοποιητική προφύλαξη σε ασθενείς ευρισκόμενους σε κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολή⁴.

Από τους ασθενείς με πνευμονική εμβολή, το 90% πάσχει από θρόμβωση των εν βάθει φλεβών των κάτω άκρων³, η οποία δεν είναι κλινικά εμφανής στο 20% των ασθενών τη στιγμή της πνευμονικής εμβολής⁵, όπως συνέβη και στο περιστατικό που παρουσιάζουμε.

Ο έλεγχος για τη διάγνωση ή τον αποκλεισμό της πνευμονικής εμβολής θα πρέπει να γίνεται διεξοδικώς σε κάθε ασθενή με ενδεικτικά κλινικά και εργαστηριακά σημεία. Η διαγνωστική προσέγγιση διαφέρει μερικώς μεταξύ των ασθενών με πιθανολογούμενη μαζική ή υπομαζική πνευμονική εμβολή⁶.

Ειδικότερα η διάγνωση της μαζικής πνευμονικής εμβολής (απόφραξη >50% του πνευμονικού αγγειακού δικτύου), θα πρέπει να θεωρείται ως πιθανή σε κάθε ασθενή με ανεξήγητη υπόταση, συγκοπή, καρδιακή ανακοπή ή υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια⁶.

Αρχικά, εάν ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερός, η διάγνωση θα πρέπει να βασίζεται σε αναίμακτες απεικονιστικές τεχνικές. Παρουσία σοβαρής κλινικής υποψίας, ένα υψηλής πιθανότητας σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης πνευμόνων, είναι συνήθως αρκετό για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής, αναδεικνύοντας ελλείμματα αιμάτωσης σε ποσοστό >50% των πνευμονικών τμημάτων⁶. Εναλλακτικά, η υπολογιστική ελικοειδής τομογραφία (spiral CT) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση εμβόλων σε κεντρικές (στέλεχος, λοβιαίες, τμηματικές) πνευμονικές αρτηρίες με εξαιρετική διαγνωστική ακρίβεια⁷. Αναφέρεται ότι η ευαισθησία της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας κυμαίνεται από 57% έως 100%, η δε ειδικότητα από 78% έως 100%⁸. Είναι επίσης χρήσιμη και σε ασθενείς με μη διαγνωστικό αποτέλεσμα στο σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης. Συγκριτικές μελέτες κατέγραψαν θετική και αρνητική προβλεπτική αξία που ξεπερνούσαν το 90%⁹.

Εάν με τις παραπάνω εργαστηριακές τεχνικές η διάγνωση της πνευμονικής εμβολής δεν έχει επιβεβαιωθεί ή αποκλειστεί, η ακόλουθη εξέταση εκλογής είναι η πνευμονική αρτηριογραφία, παρά τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας που εμφανίζει σε ασθενείς που ενδεχομένως στη συνέχεια θα υποβληθούν σε θρομβολυτική θεραπεία⁶.

Σε ασθενείς αιμοδυναμικά ασταθείς που δεν μπορούν να υποβληθούν στις παραπάνω εξετάσεις, θα πρέ-

πει να πραγματοποιούνται διαθωρακικό και διοισοφάγειο ηχοκαρδιογράφημα. Αυτές οι ηχοκαρδιογραφικές τεχνικές συνέβαλαν σημαντικά στη διάγνωση, στην παρακολούθηση της πορείας και στην εκτίμηση της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης της πνευμονικής εμβολής. Η ηχοκαρδιογραφική ανάδειξη δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή αποτελεί χρήσιμο δείκτη για τη διαβάθμιση του κινδύνου τόσο άμεσα όσο και για τη μελλοντική τους πρόγνωση¹⁰.

Η άμεση αναγνώριση των ασθενών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο στην πρώιμη περίοδο είναι σημαντική γιατί μπορεί να ωφεληθούν από πιο επιθετική αρχική αντιμετώπιση, όπως η θρομβόλυση και η εμβολεκτομή με καθετήρα¹¹. Τυπικά ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα στη μαζική πνευμονική εμβολή είναι η διάταση της δεξιάς κοιλίας και η υποκινησία, η διάταση της πνευμονικής αρτηρίας, η πνευμονική υπέρταση και η παράδοξη κίνηση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος λόγω της μετατόπισης του από τη διατεταμένη δεξιά κοιλία. Παρατηρείται επίσης έλλειψη των αναπνευστικών μεταβολών στη διάμετρο της κάτω κοίλης φλέβας¹². Η παρουσία αυτών των ευρημάτων αυξάνει την κλινική πιθανότητα για πνευμονική εμβολή και δείχνει μια φτωχή πρόγνωση, ειδικότερα αν βρεθεί ανοικτό ωοειδές τρήμα στο διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα αντίθεσης¹³. Ένας πολύ αξιόπιστος υπερηχοκαρδιογραφικός δείκτης με μεγάλη ευαισθησία για τη σοβαρότητα της πνευμονικής εμβολής, είναι ο λόγος της τελοδιαστολικής διαμέτρου της δεξιάς κοιλίας προς την τελοδιαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας. Λόγος μεγαλύτερος από 0,6 παρατηρείται στο 97% των μαζικών πνευμονικών εμβολών και στο 39% των μη μαζικών εμβολών^{14,15}. Σπανιότερα μπορεί να εντοπιστούν θρόμβοι μέσα στις δεξιές κοιλότητες, όπως συνέβη στην περίπτωση του ασθενή μας¹⁶. Η διοισοφάγεια μελέτη μπορεί να απεικονίσει θρόμβους στις κεντρικές πνευμονικές αρτηρίες και έχει ευαισθησία 80% έως 90% και ειδικότητα 100% για την ανίχνευση μαζικής πνευμονικής εμβολής⁶, θα πρέπει δε να συμπληρώνει τη διαθωρακική μελέτη εφόσον προκύπτουν ευρήματα υπερφόρτισης δεξιάς κοιλίας⁶.

Η διαχρονική παρακολούθηση της μεταβολής της συστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας μετά την οξεία φάση μπορεί να αναδείξει τους ασθενείς με επιμένουσα πνευμονική υπέρταση και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας και έχει αξία στην αλώτερη αντιμετώπι-

σή τους. Σε αυτό το συμπέρασμα κατέληξαν οι Ribeiro και συνεργάτες παρακολουθώντας ηχοκαρδιογραφικά ασθενείς μετά την οξεία φάση της πνευμονικής εμβολής¹⁷.

Περισσότερα στοιχεία για την επιβεβαίωση της πνευμονικής εμβολής θα χρειαστούν εάν από τις ηχοκαρδιογραφικές μελέτες αναδειχθεί μόνο διάταση δεξιάς κοιλίας χωρίς βέβαιη απεικόνιση θρόμβου⁶. Σε τέτοια περίπτωση, θα πρέπει οι ασθενείς να υποβάλλονται σε καθετηριασμό των δεξιών κοιλοτήτων. Στα τυπικά αιμοδυναμικά ευρήματα της οξείας μαζικής πνευμονικής εμβολής συμπεριλαμβάνονται η αυξημένη πίεση του δεξιού κόλπου, η αυξημένη μέση πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, η χαμηλή καρδιακή παροχή και η φυσιολογική πίεση ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας⁶. Χαρακτηριστικό της προτριχοειδικής πνευμονικής υπέρτασης που προκαλεί η πνευμονική εμβολή είναι η αύξηση (> 5mmHg) της διαφοράς (gradient) μεταξύ της διαστολικής πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας και της πίεσης ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας.

Σε ασθενείς με κλινικά ύποπτη μη μαζική πνευμονική εμβολή, θα πρέπει να προηγούνται η μέτρηση των D-διμερών πλάσματος και το υπερηχογράφημα φλεβών κάτω άκρων. Σύμφωνα με άλλους συγγραφείς, σε ασθενείς με υποψία πνευμονικής εμβολής και χωρίς σημεία οξείας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, η διαγνωστική προσέγγιση θα πρέπει να αρχίσει με τη διενέργεια σπινθηρογράφηματος πνευμόνων ή ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας. Η σειρά των υπολοίπων εξετάσεων (D-διμερή, υπερηχογράφημα φλεβών των κάτω άκρων, αγγειογραφία πνευμονικής αρτηρίας) καθορίζεται με βάση το βαθμό της κλινικής υποψίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι μέχρι τώρα έχουν αξιολογηθεί και δημοσιευθεί πολλοί προγνωστικοί κανόνες από τους πιο απλούς μέχρι τους πιο σύνθετους, σε μια προσπάθεια να τυποποιηθούν συστήματα κλινικής εκτίμησης της πιθανότητας πνευμονικής εμβολής¹⁸. Αντίθετα, σε ασθενείς με συμπτώματα και σημεία οξείας φλεβικής θρόμβωσης, η διαγνωστική προσέγγιση θα πρέπει να ξεκινήσει με το υπερηχογράφημα των φλεβών των κάτω άκρων¹⁹.

Επίπεδα D-διμερών >500μg/L με τη μέθοδο ELISA ανιχνεύουν τη φλεβική θρομβοεμβολή με μεγάλη ευαισθησία (>95%), αλλά χαμηλή ειδικότητα (<50%). Αυξημένα επίπεδα παρατηρούνται και σε πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις και ως εκ τούτου η εξέταση

έχει χαμηλή θετική αλλά υψηλή αρνητική προβλεπτική αξία (>95%)²⁰, είναι δε ιδιαίτερος χρήσιμη εξέταση στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών συμβάλλοντας στον περιορισμό των απαιτούμενων σπινθηρογραφημάτων πνευμόνων και αξονικών τομογραφιών²¹.

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Πολυκεντρική Μελέτη για την "Κλινική σημασία των θρόμβων των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων" της Ομάδας Εργασίας Ηχοκαρδιογραφίας της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, έχουν περιγραφεί δύο τύποι θρόμβων των δεξιών κοιλοτήτων²². Ο θρόμβος τύπου Α είναι επιμήκης, ευκίνητος και συνδυάζεται με εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα των κάτω άκρων, η οποία συχνά συνυπάρχει τη στιγμή της εμβολής. Όταν διαγιγνώσκεται η παρουσία του, συχνά έχουν ήδη συμβεί ένα ή περισσότερα επεισόδια πνευμονικής εμβολής. Αντίθετα, ο θρόμβος τύπου Β είναι μικρός χωρίς ιδιαίτερη κινητικότητα και συνδυάζεται κυρίως με θρομβογενείς καρδιακές ανωμαλίες. Ο ασθενής μας είχε θρόμβο τύπου Α με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν.

Έχει προταθεί να αρχίζει αμέσως θρομβολυτική αγωγή σε περιπτώσεις με σοβαρή κλινική υποψία πνευμονικής εμβολής και παρουσία θρόμβου στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες. Ωστόσο έχουν περιγραφεί και περιστατικά με κακή έκβαση μετά από θρομβόλυση. Εναλλακτικά προτείνεται η άμεση χειρουργική αφαίρεση του θρόμβου ως θεραπεία πρώτης εκλογής εντός του πρώτου 24ώρου από την ανίχνευσή του, σε σχέση πάντα με τις δυνατότητες άμεσης παρέμβασης που παρέχονται¹.

Ο ασθενής μας διακομίστηκε σε Πνευμονολογική κλινική με δυνατότητα νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας με το ενδεχόμενο της χορήγησης θρομβολυτικής θεραπείας. Ωστόσο, επειδή παρέμεινε σε σταθερή αιμοδυναμική κατάσταση και αναπνευστική λειτουργία και μετά την εμβολή του ευμεγέθους θρόμβου, προτιμήθηκε να παραμείνει σε στάγδην ενδοφλέβια έγχυση ηπαρίνης, με συχνούς προσδιορισμούς του Χρόνου Μερικής Θρομβοπλαστικής (τιμές 1,5-2,5 φορές ο χρόνος μάρτυρα) και σε παράλληλη χορήγηση ασενοκουμαρόλης από του στόματος. Η διάρκεια της ηπαρινοθεραπείας ήταν 10 ημέρες και τερματίστηκε όταν είχε ήδη επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος των από του στόματος αντιπηκτικών (INR 2,5-3,0).

Η θρομβολυτική θεραπεία, διαλύοντας άμεσα τα

πνευμονικά έμβολα, έχει πιθανά σοβαρά πλεονεκτήματα έναντι της ηπαρινοθεραπείας και κατέχει σημαντική θέση στη θεραπεία ορισμένων ασθενών με οξεία πνευμονική εμβολή. Η πρόκληση σοβαρής αιμορραγίας παρμένει ο κύριος κίνδυνος από τη χορήγηση των θρομβολυτικών παραγόντων, γι' αυτό και η απόφαση της θρομβόλυσης θα πρέπει να εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή²³.

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας η θρομβόλυση θεωρείται επιβεβλημένη, απουσία αντενδείξεων, σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή και κυκλοφορική καταπληξία²⁴. Ασθενείς με σοβαρή υποξυγοναιμία, αναπνευστική ανεπάρκεια ή ηχοκαρδιογραφική ένδειξη θρόμβου στη δεξιά κοιλία, πιθανώς να ωφεληθούν από τη θρομβόλυση²⁵. Σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς η θρομβόλυση δεν έχει αποδείξει ότι μειώνει τη θνητότητα και την πιθανότητα υποτροπής και δεν πλεονεκτεί έναντι της ηπαρινοθεραπείας⁶.

Η αξία της θρομβολυτικής θεραπείας σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς, με ηχοκαρδιογραφική ένδειξη διάτασης ή και υποκινησίας της δεξιάς κοιλίας είναι αμφισβητούμενη^{10,14,26}. Για αρκετούς συγγραφείς η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας δεν αποτελεί, από μόνη της, ένδειξη για θρομβόλυση.

Σε ασθενείς με μαζική πνευμονική εμβολή και κυκλοφορική καταπληξία, στους οποίους αντενδείκνυται η θρομβολυτική θεραπεία ή αποτυγχάνει, εναλλακτική θεραπευτική αντιμετώπιση προσφέρουν η μέσω καθετήρα εμβολεκτομή και η χειρουργική εμβολεκτομή⁶.

Η πνευμονική εμβολή χαρακτηρίζεται πέρα από την υψηλή θνητότητα και από συχνές υποτροπές, σε ποσοστό περίπου 9% κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής⁶. Η τοποθέτηση φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα, μπορεί να προλάβει την υποτροπή της εμβολής και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μεμονωμένη θεραπεία σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή και απόλυτη αντένδειξη για θρομβολυτική θεραπεία²⁷.

Μετά την αντιμετώπιση του οξέος επεισοδίου της πνευμονικής εμβολής, η διάρκεια του χρονικού διαστή-

ματος κατά το οποίο θα πρέπει να λαμβάνεται αντιπηκτική αγωγή, ποικίλλει ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή.

Η διάρκεια της θεραπείας μετά από ένα πρώτο οξύ θρομβοεμβολικό επεισόδιο που αποδίδεται σε αναστρέψιμα αίτια, πρέπει να είναι 3-6 μήνες²⁸. Ασθενείς, με ένα πρώτο ιδιοπαθές επεισόδιο θα πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή τουλάχιστον για 6 μήνες^{29,30}, εάν όμως εμφανιστεί και δεύτερο επεισόδιο, απαιτείται παράταση της αγωγής τουλάχιστον για 12 μήνες³¹. Διαβίου αντιπηκτική αγωγή προτείνεται σε ασθενείς με 3 ή περισσότερα επεισόδια θρομβοεμβολών²⁸. Η θεραπεία σε ασθενείς με θετικά αντισώματα αντικαρδιολιπίνης, ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III, ομόζυγη ομοκυστινουρία, ομοζυγωτία του παράγοντα V Leiden, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C και S και κακοήθεια θα πρέπει να είναι ισόβια²⁸.

Έλεγχος θρομβοφιλίας θα πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο χωρίς εμφανή εκλυτικό παράγοντα, που έχει ηλικία μικρότερη των 45 ετών, οικογενειακό ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, και υποτροπή πνευμονικής εμβολής ή εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης³². Ο καταλληλότερος χρόνος για τη διερεύνηση της θρομβοφιλίας, είναι οι 6 μήνες μετά από ένα επεισόδιο πνευμονικής εμβολής ή εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, θα πρέπει δε να γίνεται χωρίς οι ασθενείς να λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά.

Συμπερασματικά, στη μελέτη αυτή παρουσιάστηκε νέος ασθενής χωρίς επίκτητους παράγοντες κινδύνου, με συμπτωματολογία και εργαστηριακά ευρήματα ενδεικτικά πνευμονικής εμβολής κατά την προσέλευσή του στο Νοσοκομείο, αλλά και με ευμεγέθη ευκίνητο θρόμβο στο δεξιό κόλπο, ο οποίος αποκαλύφθηκε κατά τη διαθωρακική μελέτη. Ο θρόμβος εμβολίστηκε άμεσα στην πνευμονική κυκλοφορία, χωρίς περαιτέρω επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς, γεγονός, που σε συνδυασμό με την καθυστερημένη προσέλευσή του σε σχέση με την έναρξη των συμπτωμάτων, καθιστούσε επιφυλακτική την εφαρμογή επιθετικότερης θεραπείας.

Summary

Pulmonary embolism in a 39 years old man with a large thrombus in the right atrium

**Perpinia A.¹, Provata A.², Koukoubani T.², Lakoumentas J.¹, Kossivakis Ch.¹,
Chamodra E.¹, Karipi Ch.²**

¹Cardiology Department, Polykliniki General Hospital, ²Pulmonology Department,
Athens Chest Hospital (Sotiria)

*We report a case of pulmonary embolism in a young man 39 years old, without obvious risk factors, who was presented to the hospital with symptoms and clinical findings suggestive of pulmonary embolism, due to deep venous thrombosis of lower extremities. Serial echocardiographic studies revealed a large, long mobile thrombus in the right atrium, which was finally thrown into the pulmonary circulation. Despite this new embolic episode the patient remained at the same clinical status, and hemodynamically stable without a further deterioration in his respiratory function. The contribution of echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism and current treatment options are discussed. **Pneumon 2006, 19(1):65-73.***

Key words: Pulmonary embolism, thrombus, right atrium, echocardiography, thrombolysis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Τσούκας ΑΣ, Αθανασόπουλος ΓΔ, Κολιανδρή ΙΚ, Κουτελού ΜΓ, Χρηστάκος ΣΧ, Κόκκινος ΔΦ. Σιωπηρή πνευμονική εμβολή ευμεγέθους θρόμβου του δεξιού κόλπου. Ελλ Καρδιολ Επιθ 1997, 38:235-241.
2. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest 1995; 108:978-981.
3. Olin JW. Pulmonary embolism. Rev Cardiovasc Med 2002; 3(suppl 2):S68-S75.
4. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ. Physician practices in the prevention of venous thromboembolism. Ann Intern Med 1991; 115:591-595.
5. Cina G, Marra R, Stasi C, Macis G. Epidemiology, pathophysiology and natural history of venous thromboembolism. Rays 1996; 21(3):315-327.
6. Gossage JR. Early intervention in massive pulmonary embolism. Postgraduate Medicine March 2002; Vol 111(3):27-66.
7. Remy JM, Remy J, Deschildre F. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. Radiology 1996; 200:699-706.
8. Rathbun SW et al. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systemic review. Ann Intern Med 2000; 132:227-232.
9. Van Rossum AB, Pattynama PM, Ton ER. Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. Radiology 1996; 201:467-470.
10. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. Circulation 2000; 101:2817.
11. Gibson NS, Sohne M, Buller HR. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. Curr Opin Pulm Med 2005; 11(5):380-384.
12. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 1996; 78:469-473.
13. Torbicki A, Pruszczyk P. The role of echocardiography in suspected and established PE. Semin Vasc Med 2001; 1(2):165-174.
14. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, Forissier JF, Peycher P, Pottier JM, Charbonnier B. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: Results from a 128-patient monocenter registry. Chest 2001; 120:120-125.
15. Fournier P, Gerard F, Pottier JM. The role of ultrasonography in the diagnosis of moderate to severe pulmonary embolism. Ann Cardiol Angeiol 1993; 42:447-451.
16. Σαριδάκης ΝΑ, Τουμανίδης ΣΘ, Ζακόπουλος ΝΑ, Σταματελόπουλος ΣΣ, Μουλόπουλος ΣΔ. Πολλαπλές κινητές μάζες στο δεξιό κόλπο επί στενώσεως αορτής. Ελλ Καρδιολ Επιθ 1994, 35:438-442.

17. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circul* 1999; 99(10):1280-1283.
18. Fedullo PF et al. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *NEJM* 2003; 349:1247-1256.
19. Fraser JP et al. Deep venous thrombosis: recent advances and optimal investigation with US. *Radiology* 1999; 211:9-24.
20. Sijens PE, Oudkerk M. Exclusion of pulmonary embolism using quantitative plasma D-dimer assays. *Clin Lab* 2001; 47:321-326.
21. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7th edition, 2005.
22. Kronick G: The European Cooperative Study on the clinical significance of right heart thrombi. The European Working Group on Echocardiography. *Eur Heart J* 1989; 10:1046-1059.
23. Cooper JM, Beckman JA. Massive pulmonary embolism: a remarkable case and review of treatment. *Vasc Med* 2002; 7:181-185.
24. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21:1301-1336.
25. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136:691.
26. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, Iversen S. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. Results of a multicenter registry. *Circulation* 1997; 96:882-888.
27. Deshpande KS, Hatem C, Karwa M, Ulrich H, Aldrich TK, Kvetan V. The use of inferior vena cava filter as a treatment modality for massive pulmonary embolism. A case series and review of pathophysiology. *Respir Med* 2002; 96:984-989.
28. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119:176S
29. Agnelli G, Prandoni P, Bacattini C. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139:19.
30. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs M, Anderson D. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340:901-907.
31. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336:393.
32. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic Susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1222-1231.

Σπάνια περίπτωση πνευμονίας από *Penicillium Marneffe* σε ανοσοκατασταλμένο ασθενή

Φ. Οικονομίδου¹,
Μ. Φερδούτσου¹,
Γ. Μελέτης¹,
Μ. Κοκκινάκη²,
Ν. Λυδατάκη¹,
Ε. Θάνου¹,
Γ. Πατσουράκης¹,
Ν. Μπαχλιτζανάκης¹

Πνευμονολογική Κλινική¹, Τμήμα Αξονικού Τομογράφου², Βενιζέλειο Γ.Ν. Ηρακλείου Κρήτης

Λέξεις κλειδιά: *Penicillium Marneffe*, πνευμονία, αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT), πνευμονικά οζίδια, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Γυναίκα, 53 ετών, μη καπνίστρια, προσήλθε λόγω δύσπνοιας στην κόπωση (III/IV), σταδιακά επιδεινούμενης από εβδομάδος. Από το ατομικό της αναμνηστικό προέκυψε ιδιοπαθής περικαρδίτιδα που διεγνώσθη πριν από 4 μήνες για την οποία ελάμβανε μεθυλπρεδνιζολόνη 24 mgr/ημέρα. Από την κλινική εξέταση κατά συστήματα δεν προέκυψαν παθολογικά ευρήματα. Στον εργαστηριακό έλεγχο παρουσίασε σοβαρού βαθμού υποξαιμία (pH:7,38, pO₂:56, pCO₂:38, HCO₃:28, SatO₂:90%), ορθόχρωμη αναιμία (HCT:35%) και λεμφοπενία (Λευκά:9,89, Ουδ.:70,2%, Λεμφ.:11,5%, Μονοπ.:3,5%, Ηωσ.:0,1%, Βασ.:0,1%). Η ακτινογραφία θώρακα, ανέδειξε διάσπαρτες ανομοιογενείς σκιάσεις κυψελιδικού τύπου και κατά τόπους συρρέοντα οζίδια στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία. Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) θώρακα ανέδειξε όζους και οζίδια σε επαφή με βρογχοαγγειακές δομές και μεγαλύτερες περιοχές πύκνωσης (από συρροή όζων), διακλαδιζόμενες γραμμοειδείς και οζώδεις σκιάσεις και διάσπαρτες περιοχές θαμβής υάλου. Ο πλήρης μικροβιολογικός και ιολογικός έλεγχος απέβη αρνητικός. Λόγω ταχείας επιδείνωσης της ασθενούς και λόγω αποτυχίας της ήδη χορηγούμενης κοινής θεραπείας με αντιβιοτικά, η ασθενής υπεβλήθη σε βρογχοσκοπικό έλεγχο. Η καλλιέργεια του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) ανέδειξε *Penicillium Marneffe* σε μεγάλη ανάπτυξη (>10⁶). Η ασθενής έλαβε Αμφοτερικίνη Β και Ιτρακοναζόλη με παροδική βελτίωση της κλινικής και ακτινολογικής της εικόνας. Απεβίωσε 20 ημέρες μετά την έναρξη της ενδεδειγμένης θεραπείας. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν σε πνευμονία από *Penicillium Marneffe* είναι ελάχιστα. *Πνεύμων* 2006, 19(1):74-80.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η *Penicilliosis Marneffe* (PSM) είναι μία σπάνια μυκητιασική νόσος, η οποία προκαλείται από συστηματική προσβολή του ανθρώπινου οργανισμού από τον διμορφικό μύκητα *Penicillium Marneffe* (PM). Η

λοίμωξη αυτή είναι μία από τις συχνότερες ευκαιριακές λοιμώξεις σε άτομα με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) και αν παραμείνει χωρίς θεραπεία έχει μεγάλο ποσοστό θνησιμότητας. Αν και η πρώτη αναφορά στη νόσο έγινε το 1973¹, τα περιστατικά παρέμεναν ελάχιστα έως ότου η πανδημία του AIDS έκανε την εμφάνισή της στη Νότιο Ασία. Η περιοχές που ενδημεί περισσότερο ο μύκητας αυτός είναι η Ταϊλάνδη, το Βιετνάμ, η Καμπότζη, το Χόνγκ-Κόνγκ και η Νότιος Κίνα^{2,3}. Σποραδικά, νέα περιστατικά έχουν ανακοινωθεί πρόσφατα στην Κίνα⁴⁻⁹, και αυτό δείχνει μία τάση για αύξηση της νόσου, λόγω της αύξησης των κρουσμάτων του AIDS.

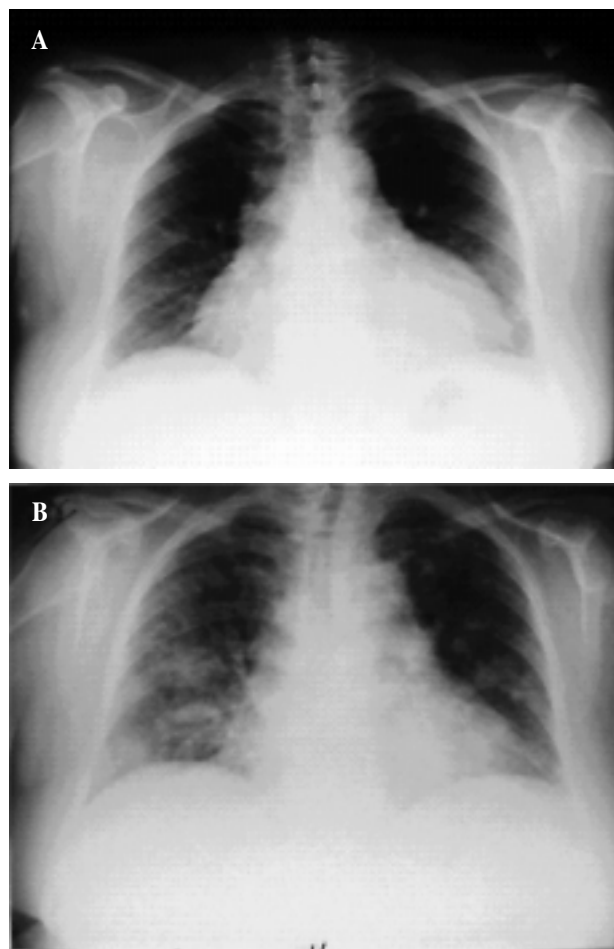
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για γυναίκα 53 ετών, μη καπνίστρια, αγρότισσα (ελαιόδενδρα), που προσήλθε στο νοσοκομείο λόγω δύσπνοιας στην κόπωση (III/IV) σταδιακά επιδεινούμενης από εβδομάδος. Από το ατομικό της αναμνηστικό η γυναίκα έπασχε από αρτηριακή υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία και οστεοπόρωση για τα οποία ελάμβανε ιβεσαρτάνη, ατορβαστατίνη, άλατα ασβεστίου και αλεδρονάτη νατριούχο. Τέλος επισημαίνεται περικαρδίτιδα αγνώστου αιτιολογίας, διεγνωσμένη προ 4μήνου για την οποία ελάμβανε μεθυπρεδνιζολόνη 24 mg ημερησίως.

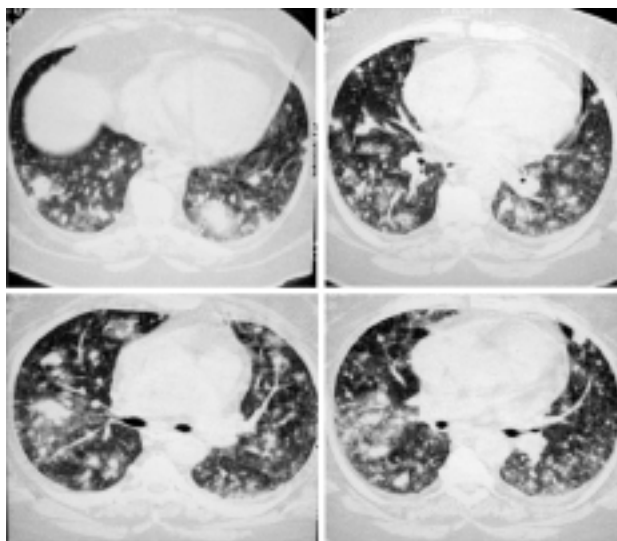
Από την κλινική εξέταση της ασθενούς προέκυψε φυσιολογικό αναπνευστικό ψυθίρισμα, S₁, S₂ ευκρινείς ρυθμικοί, χωρίς φυσήματα και ήχο τριβής, κοιλιά μαλακή ευπίεστη ανώδυνη, με φυσιολογικούς εντερικούς ήχους και ψηλάφητο ήπαρ και σπλήνα. Οι λεμφαδένες ήταν ψηλάφητοι και δεν παρατηρήθηκαν βλάβες στο δέρμα. Τα ζωτικά σημεία της ασθενούς ήταν εντός φυσιολογικών ορίων (θ: 36,5° C, ΑΠ: 110/70 mmHg, 25 αναπνοές/λεπτό, 100 σφύξεις/λεπτό) και στα αέρια αίματος είχε σοβαρού βαθμού υποξαιμία με pH: 7,38, pO₂: 56 mmHg, pCO₂: 38 mmHg, HCO₃: 28, SatO₂: 90%. Επίσης έπασχε από ορθόχρωμη αναιμία με HCT: 35% και λεμφοπενία (Λευκά: 9,89, Ουδ.: 70%, Λεμφ.: 11,5%, Μονοπ.: 3,5%, Ηωσ.: 1%, Βασ.: 0,1%). Η ΤΚΕ ήταν 61, η CRP 0,20 και οι βιοχημικές εξετάσεις εντός φυσιολογικών ορίων. Στην ασθενή έγινε Mantoux που ήταν αρνητική (0 mm), με επανάληψη μετά από 10 ημέρες (booster effect) που επίσης ήταν αρνητική (0 mm). Στην ακτινο-

γραφία θώρακος διαπιστώθηκαν διάσπαρτες ανομοιογενείς σκιάσεις αλλά και οζίδια κατά τόπους συρρέοντα, κυρίως στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία (Εικόνα 1). Στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας θώρακος, αναδείχθηκαν όζοι και οζίδια σε επαφή με βρογχοαγγειακές δομές, καθώς και μεγαλύτερες περιοχές πύκνωσης (πιθανά από συρροή όζων). Επίσης πολλαπλές διακλαδιζόμενες γραμμοειδείς σκιάσεις και διάσπαρτες σκιάσεις δίκην θολής υάλου σε όλα σχεδόν τα πνευμονικά πεδία (Εικόνα 2).

Η ασθενής υπεβλήθη σε υπέρηχο καρδιάς για έλεγχο της περικαρδιακής της συλλογής, που έδειξε ελάχι-



Εικόνα 1. Στην ακτινογραφία θώρακος της ασθενούς που είχε γίνει ένα μήνα πριν την εισαγωγή της στο νοσοκομείο βλέπουμε μόνο αύξηση του καρδιοθωρακικού δείκτη (Α), ενώ στην ακτινογραφία θώρακος της εισαγωγής της βλέπουμε διάσπαρτες ανομοιογενείς σκιάσεις αλλά και οζίδια κατά τόπους συρρέοντα, κυρίως στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία (Β).



Εικόνα 2. Στην HRCT της εισαγωγής της ασθενούς στο νοσοκομείο βλέπουμε όζους και οζίδια σε επαφή με βρογχοαγγειακές δομές, καθώς και μεγαλύτερες περιοχές πύκνωσης (πιθανά από συρροή όζων). Επίσης πολλαπλές διακλαδιζόμενες γραμμοειδείς σκιάσεις και διάσπαρτες σκιάσεις δίκην θολής υάλου σε όλα σχεδόν τα πνευμονικά πεδία.

στο ελεύθερο περικαρδιακό υγρό χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα και έτσι έγινε σταδιακή μείωση και διακοπή της χορηγούμενης κορτιζόνης, λαμβάνοντας υπόψιν τη λεμφοπενία που παρουσίαζε σταθερά στο περιφερικό αίμα.

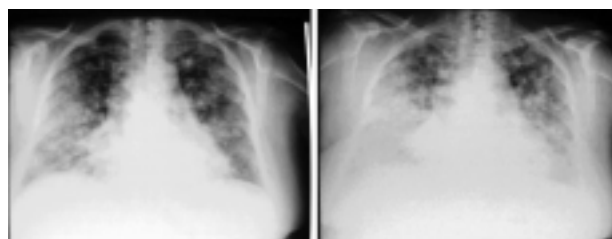
Η ασθενής υπεβλήθη επίσης σε έλεγχο για συγγενείς και επίκτητες ανοσοανεπάρκειες (ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών και ποσοτικός προσδιορισμός, μέτρηση των παραγόντων του συμπληρώματος, ELISA και Western blot για HIV) που ήταν αρνητικός.

Στη συνέχεια έγιναν καλλιέργειες πτυέλων και PCR για *B. Koch* και άτυπα μυκοβακτηρίδια που ήταν επίσης αρνητικά. Αρνητικός ήταν ο άμεσος ανοσοφθορισμός και το PCR, ο ιολογικός έλεγχος για EBV, CMV, HSV, και ο ανοσολογικός έλεγχος για νοσήματα του κολλαγόνου και αγγειίτιδες. Τέλος, εντός φυσιολογικών ορίων ήταν οι καρκινικοί δείκτες.

Η πρώτη θεραπευτική προσέγγιση της ασθενούς ήταν χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής με αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό οξύ, κλαριθρομικίνη χωρίς καμία κλινική ή εργαστηριακή βελτίωση. Η ασθενής καλύφθηκε επίσης με σουλφαμεθοξαζόλη και τριμεθοπρίμη για *P. carinii*, λαμβάνοντας υπόψιν τη μακροχρόνια λήψη κορτιζονο-

θεραπείας (4 μήνες), την κυτταρική ανοσοκαταστολή της ασθενούς όπως αυτή προέκυπτε από τη γενική αίματος της εισαγωγής της και λόγω του ότι η ακτινολογική εικόνα (αμφοτερόπλευρα διάσπαρτα διηθήματα) θα μπορούσε να είναι συμβατή με λοίμωξη από *P. carinii*. Τότε η ασθενής υπεβλήθη σε βρογχοσκοπικό έλεγχο που δεν ανέδειξε κάποια ενδοαυλική βλάβη. Παρά τις θεραπευτικές αγωγές που ακολουθήθηκαν η ασθενής παρουσίασε ταχεία επιδείνωση της κλινικής της εικόνας με μεγάλη έκπτωση της αναπνευστικής της λειτουργίας (SatO₂: 80%), καθώς και της ακτινολογικής της εικόνας (Εικόνες 3, 4).

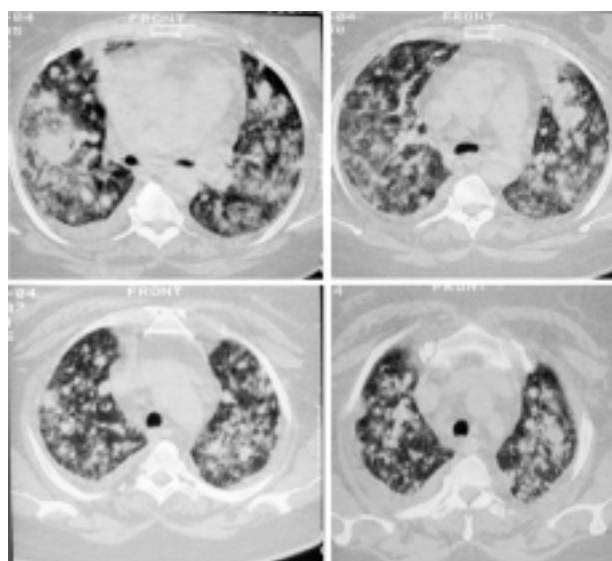
Από την καλλιέργεια του βρογχοκυψελιδικού εκπλύ-



8^η Εβδομάδα
νοσηλείας

10^η Εβδομάδα
νοσηλείας

Εικόνα 3. Εξέλιξη νόσου. Ακτινολογική εικόνα με βλάβες σε όλα τα πνευμονικά πεδία.

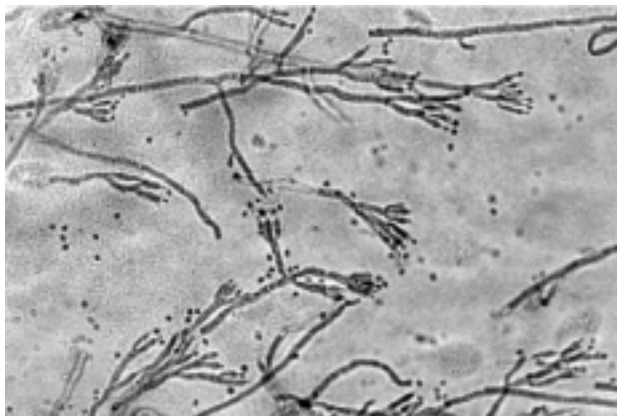


Εικόνα 4. Εξέλιξη νόσου- HRCT Θώρακος- Επιδείνωση των βλαβών.

ματος (BAL) προέκυψε *Penicillium Marneffei* σε ανάπτυξη $>10^6$ (Εικόνα 5). Τότε η ασθενής υπεβλήθη σε αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας και εγκεφάλου για ανεύρεση βλαβών από το μύκητα και σε άλλα όργανα. Οι αξονικές όμως δεν ανέδειξαν βλάβες αλλού και έτσι στην ασθενή χορηγήθηκε αμφοτερικίνη Β 0,6 mg/kg iv την ημέρα για δύο εβδομάδες και ιτρακοναζόλη 200 mg per os δύο φορές την ημέρα για 10 ημέρες. Και ενώ η ασθενής παρουσίασε παροδική βελτίωση της κλινικής και ακτινολογικής της εικόνας, απεβίωσε 20 ημέρες μετά την έναρξη της ενδεδειγμένης θεραπείας, λόγω μαζικής πνευμονικής εμβολής, όπως προέκυψε από την ιατροδικαστική έκθεση της νεκροψίας που έγινε στην ασθενή μετά τον αιφνίδιο θάνατό της. Εκτιμούμε ότι η αιτία επιδείνωσης της εικόνας της πριν το θάνατό της, ήταν η διακοπή της αμφοτερικίνης Β στις δύο εβδομάδες, ακολουθώντας στενά τις βιβλιογραφικές ενδείξεις (γενικές οδηγίες χρήσης του συγκεκριμένου φαρμάκου στις μυκητιασικές λοιμώξεις), ενώ η διάρκεια της ενδοφλέβιας αγωγής θα έπρεπε να είχε εξατομικευτεί ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου για τη συγκεκριμένη ασθενή λαμβάνοντας υπόψη και την έλλειψη βιβλιογραφίας όσον αφορά τη διάρκεια θεραπείας για το *P. Marneffei*.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το *Penicillium Marneffei* απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1956 στο ήπαρ ποντικών, στο Βιετνάμ, από τον Caproni¹⁰. Ο μύκητας αυτός πήρε το όνομα του πολύ



Εικόνα 5. Μικροσκοπική απεικόνιση του *Penicillium Marneffei* σε καλλιέργεια (Lactophenol blue; Μεγέθυνση x 400).

αργότερα από τον Dr. Marneffei, διευθυντή του Ινστιτούτου Pasteur στην Ινδοκίνα και στο Παρίσι¹. Το 1959 αναφέρεται η πρώτη λοίμωξη σε άνθρωπο όταν ο Segretain¹¹ ανακάλυψε τυχαία την ανάπτυξη του μύκητα αυτού στα δάχτυλά του και λίγες μέρες αργότερα εμφάνισε λεμφαδενοπάθεια. Ο Segretain θεράπευσε επιτυχώς τον εαυτό του με νυστατίνη χορηγούμενη από το στόμα, φάρμακο το οποίο αργότερα αποδείχτηκε μη αποτελεσματικό σε φυσικές λοιμώξεις από *Penicillium Marneffei* στον άνθρωπο¹². Δεκατέσσερα χρόνια αργότερα ανακοινώθηκε από τον DiSalvo και τους συνεργάτες του¹ η πρώτη φυσική λοίμωξη από *P. Marneffei* σε άνθρωπο. Επρόκειτο για έναν άνδρα 61 ετών που ζούσε στην Βόρεια Καρολίνα. Ο ασθενής αυτός είχε εργασθεί στο Βιετνάμ, είχε ταξιδέψει στην Νότια Ασία και είχε υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία και σπληνεκτομή λόγω λεμφώματος Hodgkin's. Ο μύκητας απομονώθηκε από το σπλήνα του και στον ασθενή χορηγήθηκε αμφοτερικίνη Β, δεν αναφέρεται όμως η διάρκεια της θεραπείας και αν αυτή ήταν αποτελεσματική.

Πρόκειται για την τρίτη συχνότερη ευκαιριακή λοίμωξη σε HIV θετικούς ασθενείς, σε συγκεκριμένες περιοχές της Νοτίου Ασίας, μετά την εξωπνευμονική φυματίωση και την κρυπτοκοκκίαση¹³. Οι περιοχές που ο μύκητας ενδημεί περισσότερο είναι η Νότια Ασία^{10,11,14} και το νότιο τμήμα της Κίνας^{12,15}. Για το λόγο αυτό η λοίμωξη πρέπει να βρίσκεται μεταξύ των διαφοροδιαγνωστικών νοσημάτων μεταναστών ή ταξιδιωτών από τις περιοχές αυτές¹⁶⁻²⁴. Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με *P. Marneffei* είναι ανοσοκατασταλμένοι, κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι το *P. Marneffei* μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη σε όλους τους ανθρώπους λόγω του ότι σε περιοχές που ενδημεί ο μύκητας έχουν αναφερθεί λοιμώξεις σε άτομα με επαρκές ανοσοποιητικό σύστημα^{12,25}. Η μη έγκαιρη διάγνωση και η μη ενδεδειγμένη θεραπεία έχει ως αποτέλεσμα υψηλό ποσοστό θνητότητας που δεν σχετίζεται με την συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη^{12-14,23,25}. Σε αρκετές περιπτώσεις η *Penicilliosis Marneffei* διαγιγνώσκεται ως φυματίωση^{14,16,26-32}, λόγω του ότι οι δύο αυτές λοιμώξεις έχουν παρόμοια συμπτωματολογία^{14,17,24,27,32}. Δυστυχώς όμως η αντιφυματική αγωγή δεν είναι καθόλου αποτελεσματική στην *Penicilliosis Marneffei*^{14,30,31}. Λόγω της παρόμοιας τους συμπτωματολογίας σε HIV θετικούς ασθενείς, η *Penicilliosis Marneffei* μπορεί να διαγνωσθεί επίσης ως ιστοπλάσμο-

ση ή κρυπτοκοκκίαση^{12,16,17,24,26,30,33}.

Πάνω από 90% των περιπτώσεων με *Penicilliosis Marneffei* είναι άρρενες και η ηλικία τους κυμαίνεται από 3 μήνες έως 72 έτη. Το 80% των περιπτώσεων αυτών αφορά ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Η απάντηση του οργανισμού στο μύκητα έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία κοκκιωμάτων με νέκρωση στο κέντρο τους, που αργότερα μπορεί να αποστηματοποιηθούν. Έτσι έχουμε την εμφάνιση αποστημάτων σε πολλά όργανα, με συχνότερα τους πνεύμονες, το δέρμα, το ήπαρ και τον υποδόριο ιστό¹⁻¹⁴.

Τα συχνότερα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με *Penicilliosis Marneffei* είναι ο πυρετός, η απώλεια βάρους και η αναιμία. Η διασπορά της νόσου χαρακτηρίζεται από δερματικές βλάβες που εντοπίζονται συχνότερα στο πρόσωπο, στα πτερύγια των ωτών και στα ανώτερα τμήματα του κορμού. Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν μη παραγωγικό βήχα¹⁻³⁵. Υπάρχει συχνά γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια. Ηπατομεγαλία έχει παρατηρηθεί σε κάποιους ασθενείς, κυρίως σε παιδιά με AIDS³⁶. Αρκετοί επίσης είναι οι ασθενείς με προσβολή των πνευμόνων, οι οποίοι εμφανίζουν στην ακτινογραφία θώρακος περιοχές πύκνωσης, αποστήματα και σπήλαια¹³. Δεν εμφανίζεται συχνά πυλαία λεμφαδενοπάθεια με ασβεστοποίηση¹⁴. Αρκετές είναι οι περιπτώσεις στις οποίες έχει παρατηρηθεί μυκηταιμία και διάρροια (ειδικά σε παιδιά με AIDS)³⁶, νεκρωτικές βλατίδες και όζοι ή φλύ-

κταινες στο δέρμα και τον υποδόριο ιστό^{13,21,37}. Έχουν αναφερθεί και κάποιες περιπτώσεις με συμμετοχή του μυελού των οστών στη λοίμωξη, λευκοκυττάρωση^{12,30,38} και έλκη στα γεννητικά όργανα¹³. Περικάρδιτιδα^{7,12,14,31} και πλευρίτιδα^{7,39} έχει περιγραφεί σε ελάχιστες περιπτώσεις. Οστεολυτικές βλάβες ή οστεομυελίτιδα²⁷, αρθρίτιδα³⁷ και υποφαρυγγικά πυώδη αποστήματα που προκαλούν απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών²⁸ είναι σπονιότερα.

Η διάγνωση της νόσου τίθεται με μία από τις ακόλουθες τεχνικές: Wright's, Giemsa, αιματοξυλίνης και ηωσίνης, Grocott-Gomori methenamine-silver nitrate και periodic acid-Schiff stains. Δείγματα για άμεση εξέταση μπορεί να ληφθούν από αναρρόφηση μυελού των οστών, λεμφαδένων και απόξεση δέρματος. Στα δείγματα αυτά φαίνονται ενδοκυττάριοι και εξωκυττάριοι βασέοφιλοι ζυμώδεις οργανισμοί. Ο μύκητας έχει καλλιιεργηθεί σε δείγματα από αίμα, μυελό οστών, δέρμα, ηπατικό ιστό, σε υλικό από αναρρόφηση αποστήματος, λεμφαδένες, πτύελα, έλκη, κόπρανα, ούρα, υλικό από έκπλυση βρόγχων και υγρό άρθρωσης.

Για τη θεραπεία της νόσου χορηγείται στους ασθενείς αμφοτερικίνη Β παρεντερικώς για 2 εβδομάδες και ακολούθως ιτρακοναζόλη για 6 εβδομάδες. Κλινικά αποτελέσματα της θεραπείας αρχίζουν να εμφανίζονται μετά από δύο εβδομάδες, ενώ έχει αναφερθεί και υποτροπή της νόσου.

Summary

*A case report of pneumonia caused by *Penicillium marneffei* in an immunocompromised patient.*

Ikonomidou F., Ferdoutsis M., Meletis J., Kokkinani M., Lidataki N., Thanou E., Patsourakis G., Bachlitzanakis N.

Pulmonology Department, Computed Tomography Department, Venizeleio General Hospital, Heraklion, Crete

This is a case of a 53 year old woman, non-smoker, presenting with a history of grade III/IV shortness of breath, gradually aggravated over the last week. The patient reported a history of idiopathic pericarditis, diagnosed 4 months ago, under treatment with methyl-prednisolone (24mg/daily). Her clinical examination was unremarkable, while her laboratory findings were indicative of normochromic normocytic anemia (Hct 35%) and lymphopenia (WBC:9.89: Neu:70.2%, Ly:11.5%, MO:3.5%, Eo:1%, Ba:0.1%). Chest x-ray revealed diffuse non-homogeneous opacities of alveolar type, and confluent nodules especially in the middle and lower lung zones. HRCT revealed a predominantly nodular appearance with nodes and nodules in contact with broncho-vascular structures, as well as greater areas of consolidation (possibly due to confluence of pulmonary nodules). Branched linear and nod-

ular opacities, and a patchy ground glass pattern were also noted. Microbiology, virology and immunology testing turned up negative. Despite provided therapy with conventional antibiotics the patient's clinical condition rapidly deteriorated. The patient underwent bronchoscopy and bronchoalveolar lavage (BAL), whose culture was positive for *Penicillium Marneffe* (greater than 10^6). The patient was thereafter administered Amphotericin B and Itraconazole, resulting to a temporary improvement of her clinical condition and radiological findings. Unfortunately the patient died 20 days following the initiation of the indicated therapy. Pneumonia due to *Penicillium Marneffe* is an extremely rare condition and few references exist in international medical literature. *Pneumon* 2006, 19(1):74-80.

Key words: *Penicillium Marneffe*, pneumonia, HRCT, pulmonary nodules, bronchoalveolar lavage (BAL).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Di Salvo AF, Fickling AM, Ajello L. Infection caused by *Penicillium marneffe*: description of first natural infection in man. *Am J Clin Pathol* 1973; 60:259-263.
2. Supparatpinyo K, Chiewchanvit S, Hirunsi P, Uthamachai C, Nelson KE, Sirisanthana T. *Penicillium Marneffe* infection in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infwt Dis* 1992; 14:871-874.
3. Deng ZL, Connor DH. Progressive disseminated penicilliosis caused by *Penicillium Marneffe*: Report of eight cases and differentiation of the causative organism from *Histoplasma capsulatum*. *Am J Clin Pathol* 1985; 84:323-327.
4. Li L, Liu WP, Cui X, et al. Disseminated *Penicillium Marneffe* infection with AIDS: report of two cases. *Clin J Pathol (Chin)* 2004; 33:185-186.
5. Liao XM, Ran YP, Chen HJ, et al. Disseminated *Penicillium Marneffe* infection with AIDS, report of a case. *Natl Med J China (Chin)* 2002; 82:325-329.
6. Deng ZL, Liu XM. Disseminated *Penicillium Marneffe* infection with AIDS: case report. *Chin J Intern Med (Chin)* 2000; 39:348.
7. Jiang TJ, Zhao M, Zhou ZP. *Penicilliosis marneffe* pericarditis and pleuritis associated with AIDS: case report. *Beijing Med (Chin)* 2003; 25:283.
8. Cui X, Ma HB, Liu WP. Disseminated *Penicillium Marneffe* infection in one HIV-infected patient and literature review. *Hua Xi Med (Chin)* 2003; 18:233-235.
9. Lu PX, Zhu WK, Liu Y, Chen XC, Zhan NY, Liu JQ, Zang J, et al. Acquired immunodeficiency syndrome associated disseminated *Penicillium Marneffe* infection: report 8 cases *Chin Med J* 2005; 118(16):1395-1399.
10. Capponi M, Sureau P, Segretain S. *Penicilliose de Rhizomys sinensis*. *Bull Soc Pathol Exot* 1956; 49:818-821.
11. Segretain G. *Penicillium marneffe* n. sp., agent d'une mycose du systeme reticuloendothelial. *Mycopathol Mycol Appl* 1959; 11:327-353.
12. Deng ZL, Ribas JL, Gibson DW, Connor DH. Infections caused by *Penicillium marneffe* in China and Southeast Asia: review of eighteen published cases and report of four more Chinese cases. *Rev Infect Dis* 1988; 10:640-652.
13. Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosoung V, Nelson KE, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffe* infection in Southeast Asia. *Lancet* 1994; 344:110-113.
14. Jayanetra P, Nityanant P, Ajello L, et al. *Penicilliosis marneffe* in Thailand: report of five human cases. *Am J Trop Med Hyg* 1984; 33:637-644.
15. Deng Z, Yun M, Ajello L. Human penicilliosis *marneffe* and its relation to the bamboo rat (*Rhizomys pruinosus*). *J Med Mycol* 1986; 24:383-389.
16. Hilmarsdottir I, Meynard JL, Rogeaux O, et al. Disseminated *Penicillium marneffe* infection associated with human immunodeficiency virus: a report of two cases and a review of 35 published cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:466-471.
17. Heath TCB, Patel A, Fisher BD, Bowden FJ, Currie B. Disseminated *Penicillium marneffe*: presenting illness of advanced HIV infection; a clinicopathological review, illustrated by a case report. *Pathology* 1995; 27:101-105.
18. Kok I, Veenstra J, Rietra PJ, Dirks-Go S, Blaauwgeers JL, Weigel HM. Disseminated *Penicillium marneffe* infection as an imported disease in HIV-1 infected patients: description of two cases and a review of the literature. *Neth J Med* 1994; 44:18-22.
19. Li PCK, Tsui MS, Ma KF. *Penicillium marneffe*: indicator disease for AIDS in South East Asia (letter). *AIDS* 1992; 6:240-241.
20. Rokian I, Ng KP, Soo-Hoo TS. *Penicillium marneffe* infection in an AIDS patient-a first case report from

- Malaysia. *Med J Malay* 1995; 50:101-104.
21. Supparatpinyo K, Chiewchanvit S, Hirunsri P, Uthamachai C, Nelson KE, Sirisanthana T. *Penicillium marneffe*i infection in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1992; 14:871-874.
 22. Tsang DNC, Li PCK, Tsui MS, Lau YT, Ma KF, Yeoh EK. *Penicillium marneffe*i: another pathogen to consider in patients infected with human immunodeficiency virus (letter). *Rev Infect Dis* 1991; 13:766-767.
 23. Tsui WMS, Ma KF, Tsang DNC. Disseminated *Penicillium marneffe*i infection in HIV-infected subject. *Histopathology* 1992; 20:287-293.
 24. Viviani MA, Tortorano AM, Rizzardini G, et al. Treatment and serological studies of an Italian case of penicilliosis *marneffe*i contracted in Thailand by a drug addict infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Epidemiol* 1993; 9:79-85.
 25. Deng Z, Connor DH. Progressive disseminated penicilliosis caused by *Penicillium marneffe*i: report of eight cases and differentiation of the causative organism from *Histoplasma capsulatum*. *Am J Clin Pathol* 1985; 84:323-327.
 26. Borradori L, Schmit JC, Stetzkowski M, Dussoix P, Saurat JH, Filmuth I. Penicilliosis *marneffe*i infection in AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:843-846.
 27. Chan YF, Woo KC. *Penicillium marneffe*i osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72:500-503.
 28. Ko KF. Retropharyngeal abscess caused by *Penicillium marneffe*i: an unusual cause of upper airway obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110:445-446.
 29. Liu MT, Wong CK, Fung CP. Disseminated *Penicillium marneffe*i infection with cutaneous lesions in an HIV-positive patient. *Br J Dermatol* 1994; 131:280-283.
 30. Pautler KB, Padhye AA, Ajello L. Imported penicilliosis *marneffe*i in the United States: report of a second human infection. *Sabouraudia* 1984; 22:433-438.
 31. SoSY, Chau PY, Jones BM, et al. A case of invasive penicilliosis in Hong Kong with immunologic evaluation. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:662-665.
 32. Yuen WC, Chan YF, Loke SL, Seto WH, Poon GP, Wong KK. Chronic lymphadenopathy caused by *Penicillium marneffe*i: a condition mimicking tuberculous lymphadenopathy. *Br J Surg* 1986; 73:1007-1008.
 33. LoBuglio KF, Taylor JW. Phylogeny and PCR identification of the human pathogenic fungus *Penicillium marneffe*i. *J Clin Microbiol* 1995; 33:85-89.
 34. Piel MR, Kaplan RL, Haber MH. Disseminated penicilliosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112:1262-1264.
 35. Imwidthaya P. Update of penicilliosis *marneffe*i in Thailand. *Mycopathologia* 1994; 127:135-137.
 36. Sirisanthana V, Sirisanthana T. *Penicillium Marneffe*i infection in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis* 1993; 12:1021-1025.
 37. Louthrenoo W, Thamprasert K, Sirisanthana T. Osteoarticular penicilliosis *marneffe*i: a report of eight cases and review of the literature. *Br J Rheumatol* 1994; 33:1145-1150.
 38. Peto TEA, Bull R, Millard PR, et al. Systemic mycosis due to *Penicillium marneffe*i in a patient with antibody to human immunodeficiency virus. *J Infect* 1998; 16:285-290.
 39. Li JS, Pan LQ, Wu SX, Su SX, Su SB, Shan LY. Disseminated penicilliosis *marneffe*i in China: report of three cases. *Chin Med J* 1991; 104:247-251.