

Πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα με τη φθορίζουσα βρογχοσκόπηση

Ε. Πασσαλίδου

Γ' Πνευμονολογική Κλινική Σισμανογλείου Νοσοκομείου

Λέξεις κλειδιά: Καρκίνος πνεύμονα, διάγνωση, βρογχοσκόπηση, φθορίζουσα βρογχοσκόπηση

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στις αναπτυγμένες χώρες. Δυστυχώς, λιγότερο από 15% του συνόλου των ασθενών θα μπορέσουν να αντιμετωπισθούν επιτυχώς. Ο βασικότερος λόγος γι' αυτόν τον απογοητευτικό θεραπευτικό δείκτη είναι ότι η πλειοψηφία των όγκων του πνεύμονα διαγιγνώσκεται σε πολύ προχωρημένο στάδιο. Λόγω του ότι η παρουσία συμπτωμάτων συνήθως αποκαλύπτει προχωρημένη νόσο, ένας πιθανά πιο αποτελεσματικός τρόπος να βελτιώσουμε την πρόγνωση είναι να διαγνώσουμε τον καρκίνο του πνεύμονα σε ασυμπτωματικό στάδιο και να τον αντιμετωπίσουμε σ' αυτή την αρχική φάση.

Οι μέχρι τώρα προσπάθειες πρώιμης διάγνωσης με περιοδική ακτινογραφία θώρακος και κυτταρολογική εξέταση πτυέλων φαίνεται να έχουν αποτύχει¹⁻³. Καινούργιες μέθοδοι όπως η ελικοειδής χαμηλής δόσης CT-θώρακος^{4,5} και μοριακοί δείκτες στα πτύελα (p53, p16, p31, κ.ά.) κερδίζουν συνεχώς έδαφος⁶. Είναι ήδη γνωστό ότι η καρκινογένεση είναι μία πολυσταδιακή διαδικασία κατά την οποία, συσσωρεύονται επίκτητες γενετικές βλάβες που προκαλούνται από εισπνεόμενα καρκινογόνα, καθοδηγώντας τα κύτταρα του βρογχικού επιθηλίου από τον φυσιολογικό, στον προνεοπλασματικό [μεταπλασία, δυσπλασία, καρκίνος in situ (CIS)] και τελικά, στον κακοήγη φαινότυπο⁷. Οι προνεοπλασματικές βλάβες είναι πολύ μικρές σε μέγεθος (1,5mm-8mm) κι έτσι είναι δύσκολο να ανιχνευθούν ακόμα κι από έναν έμπειρο βρογχοσκόπο⁸. Οι συμβατικές μέθοδοι ελέγχου του βρογχικού δένδρου, όπως η κοινή βρογχοσκόπηση, έχουν τη δυνατότητα εντοπισμού του 30% των προνεοπλασματικών βλαβών⁸. Τα τελευταία χρόνια καινούργιες τεχνικές συμβάλλουν σημαντικά στον καλύτερο εντοπισμό μεγαλύτερου αριθμού προνεοπλασματικών βλαβών. Μια τέτοια τεχνική είναι η φθορίζουσα βρογχοσκόπηση η οποία αποτελείται από μία πηγή φωτός από Xenon κι ένα οπτικό φίλτρο που προσαρμόζεται στο βρογχοσκόπιο. Φωτίζοντας με μπλε φως (442 nm), η φθορίζουσα βρογχοσκόπηση έχει τη δυνατότητα να εντοπίζει περιοχές παθολογικού φθορισμού στο βρογχικό βλεννογόνο βασιζόμενη στο διαφορετικό φθορισμό των νεοπλασματικών κυττάρων σε σχέση με τα φυσιολογι-

κά. Είναι γνωστό ότι η εκπομπή ενός συγκεκριμένου μήκους κύματος φωτός μεταξύ 400nm-600nm, προκαλεί φθορισμό των κυττάρων. Αυτό το είδος του φθορισμού καλείται αυτοφθορισμός και οφείλεται σε ενδογενείς φθορίζουσες ουσίες οι οποίες, στην περίπτωση του βρογχικού δένδρου, βρίσκονται στην υποβλεννογόνια στοιβάδα και είναι το κολλαγόνο και η ελαστίνη⁹. Όταν μία μονοχρωματική ακτίνα φωτός των 442nm (μπλε φως) οδηγείται πάνω στον βλεννογόνο των βρόγχων, οι ενδογενείς φθορίζουσες ουσίες της υποβλεννογόνιας στοιβάδας διεγείρονται, αντανακλούν και φθορίζουν σε μεγαλύτερο μήκος κύματος φωτός 500nm που αντιστοιχεί στο πράσινο. Οι προνεοπλασματικές βλάβες υπολογίζεται ότι φθορίζουν περίπου 10 φορές λιγότερο, με αποτέλεσμα να υπερισχύει η κόκκινη απόχρωση. Πού οφείλεται όμως ο διαφορετικός φθορισμός των νεοπλασματικών κυττάρων;

Ως πιθανά αίτια αναφέρονται: α) Το αυξημένο πάχος του επιθηλίου μιας καρκινικής βλάβης, β) η καταστροφή στοιχείων του συνδετικού ιστού της υποβλεννογόνιας στοιβάδας από μεταλλοπρωτεϊνάσες που εκκρίνουν τα καρκινικά κύτταρα^{10,11}, γ) η αυξημένη αιμάτωση¹⁰ και δ) η αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος απ' τα καρκινικά κύτταρα^{10,11}.

Ο φθορισμός των νεοπλασματικών κυττάρων μπορεί να ενισχυθεί με τη χορήγηση εξωγενών φθορίζόντων ουσιών όπως το 5-ALA που συγκεντρώνεται εκλεκτικά στα καρκινικά κύτταρα¹². Από τις μελέτες που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία, η παγκόσμια εμπειρία με τη φθορίζουσα βρογχοσκόπηση έδειξε ότι η μέθοδος αυτή έχει τουλάχιστον διπλάσια ευαισθησία από την κοινή

βρογχοσκόπηση στον εντοπισμό των προνεοπλασματικών βλαβών (Πίνακας 1, Πίνακας 2)¹³.

Εκτός όμως από πολύτιμο εργαλείο πρώιμης διάγνωσης η φθορίζουσα βρογχοσκόπηση θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί στις παρακάτω ομάδες ασθενών: α) Ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα σταδίου I-II, πριν υποβληθούν σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου, προς καθορισμό της έκτασης του χειρουργικού πεδίου, β) ασθενείς με θετική κυτταρολογική πτυέλων και αρνητική Α/α θώρακος και γ) καπνιστές με συμπτώματα και αρνητική Α/α θώρακος. Μεταξύ των παθολογοανατόμων υπάρχουν σημαντικές διαφορετικές απόψεις. Η τελευταία δημοσίευση από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας για τη κατάταξη των προνεοπλασματικών βλαβών θα βοηθήσει στη βελτίωση της ακρίβειας των ιστολογικών απαντήσεων²⁰. Οι Lam και συν. αναφέρουν ότι η συχνότητα εντόπισης της δυσπλασίας ήταν 19% ενώ του CIS 1,6%¹³. Δεν είναι ακόμα γνωστό αν όλες οι προνεοπλασματικές βλάβες έχουν τη δυνατότητα να εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνο. Φαίνεται ότι η υπερπλασία και η μεταπλασία είναι αντιδραστικές αλλαγές του βρογχικού επιθηλίου οι οποίες συχνά υποστρέφουν μόνες τους⁶. Μελέτη σε κυτταρολογικές πτυέλων καπνιστών αποκάλυψε ότι το 10% των βλαβών με μέτρια δυσπλασία και περισσότερο από 40% των βλαβών με σοβαρή δυσπλασία πρόκειται σε διάστημα 9 ετών να εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνο²¹. Η φυσική ιστορία του CIS είναι άγνωστη αν και σε μία πρόσφατη μελέτη από τον Venmans και συν. βρέθηκε ότι το 56% των CIS εξελίχθηκαν σε διηθητικό καρκίνο²². Όσο περισσότερες προνεοπλασματικές βλάβες μπορούσαμε να ανιχνεύσουμε τόσες περισσότερες πληροφορίες θα λάβουμε για τη φυσική ιστορία της νόσου οι οποίες πιθανά και θα μας βοηθήσουν να ανακαλύψουμε καινούργιες θεραπευτικές μεθόδους. Αυτή τη στιγμή υπάρχουν διαθέσιμες αρκετές μέθοδοι

Πίνακας 1. Εντοπισμός προνεοπλασματικών βλαβών με την κοινή βρογχοσκόπηση

	Βορ. Αμερική (No = 553) ^a	Ευρώπη (No = 508) ^b	ΝΑ Ασία (No = 401) ^c
Δείκτης εντοπισμού	27%	47%	51%
Ειδικότητα	88%	79%	75%
ΘΠΑ	31%	28%	37%
ΑΠΑ	86%	89%	84%

ΘΠΑ: θετική προγνωστική αξία, ΑΠΑ: Αρνητική προγνωστική αξία

a. Lam et al and Khanavkar et al^{14,15}

b. Nakhosteen et al. and Yokomise et al^{16,17}

c. Ikeda et al and Lee et al^{18,19}

Πίνακας 2. Εντοπισμός προνεοπλασματικών βλαβών με τη φθορίζουσα βρογχοσκόπηση

	Βορ. Αμερική (No = 553) ^a	Ευρώπη (No = 508) ^b	ΝΑ Ασία (No = 401) ^c
Δείκτης εντοπισμού	71%	83%	88%
Ειδικότητα	67%	57%	71%
ΘΠΑ	29%	25%	47%
ΑΠΑ	92%	95%	95%

ενδοβρογχικής θεραπείας γι' αυτές τις βλάβες, όπως φωτοδυναμική θεραπεία (PDT), ηλεκτροκατηρητισμός, Laser και κρυοθεραπεία οι οποίες αυξάνουν το δείκτη της πενταετούς επιβίωσης σε ποσοστό $> 90\%$ ¹³. Ένας αξιολόγος αριθμός επίσης χημειοπροφυλακτικών παραγόντων (ρετινοειδή, ανάλογα της βιταμίνης Α κ.ά.), που χρησιμοποιούνται αυτή τη στιγμή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με δυσπλασία, μας υπόσχεται πολύ καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των βλαβών αυτών²³. Συγχρόνως, η φθορίζουσα βρογχοσκόπηση αύξησε σημαντικά τον δείκτη ανευρέσεως των προνεοπλασματικών βλαβών και βοήθησε να καταλάβουμε περισσότερα για την πνευμονική καρκινογένεση.

Το 1953 ο Dr Slaughter έγραψε: "Η λεπτομερής γνώση της φυσικής ιστορίας αυτής της νόσου είναι υψίστης σημασίας. Με την είσοδο του καινούργιου αιώνα ακόμα δεν γνωρίζουμε γιατί κάποιοι θα αναπτύξουν καρκίνο του πνεύμονα και κάποιοι άλλοι όχι, ούτε ποιοι από τους καπνιστές ή τους πρώην καπνιστές είναι πράγματι σε υψηλό κίνδυνο. Χρειάζονται αρκετές μελέτες ακόμα για την καλύτερη κατανόηση των δυναμικών αλλαγών του βρογχικού επιθηλίου. Το σίγουρο είναι ότι η φθορίζουσα βρογχοσκόπηση μας βοήθησε να ανιχνεύσουμε ότι πριν ήταν αόρατο".

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Fontana RS, et al. Early lung cancer detection. Results of the initial radiological and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Resp Dis* 1984, 130: 549-54.
- Frost JK, et al. Early lung cancer detection. John Hopkins Study. *Am Rev Resp Dis* 1984, 130: 549-54.
- Flehinger BJ, et al. Early lung cancer detection. Memorial Sloane-Kettering study. *Am Rev Resp Dis* 1984, 130: 555-60.
- Kaneko M, et al. Peripheral lung cancer, screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996, 201: 798-802.
- Sone S, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral CT. *Lancet* 1998, 351: 1242-5.
- Hirsch FR, et al. Early detection of lung cancer. Clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res* Vol. 7.5-22, January 2001.
- Franklin WA. Pathology of lung cancer. *J Thor Imag* 2000, 15: 3-12.
- Woolner LB. Pathology of cancer detected cytologically. In: Atlas of early lung cancer, National Cancer Inst. Coop. ELCG. Tokyo Igaku-Shoin, 107-213.
- Alfano RR, et al. Fluorescence spectra from cancerous and normal human and lung tissues. *IEEE Journal of Quantum Electronics* 1987, QE-23(10): 1806-1811.
- Leonard M. New incoherent autofluorescence system for early detection of lung cancer. *Diagn and Ther Endosc* Vol 5, p.p. 71-75.
- Bolon I, et al. Changes in the expression of matrix proteases and the transcription factor c-ets-1 during progression of precancerous bronchial lesions. *Lab Invest* 1996, 75: 1.
- Stepp H, et al. New developments in fluorescence detection of ALA induced protoporphyrin IX for cancer detection. *SPIE* 1997, 3197: 68-74.
- Lam S, et al. Detection and localization of early lung cancer by fluorescence bronchoscopy. *CANCER Supplement* December 1, 2000, Vol. 89, Number 11.
- Lam S, et al. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998, 113: 696.
- Khanavkar B, et al. Grundlagen der autofluoreszenz-bronchoskopie. *Pneumologie* 1998, 52: 71-76.
- Nakhosteen JA, et al. Early diagnosis of lung cancer with autofluorescent bronchoscopy and automated sputum cytometry. The next generation. *Atemw Lungenkrkh* 1997, 23: 211-7.
- Yokomise H, et al. Clinical experience of lung imaging fluorescence endoscope (LIFE) on lung cancer patients. *J Bronch* 1997, 4: 205-8.
- Ikeda N, et al. Early detection of bronchial lesions using lung imaging fluorescence endoscope. *Diag Ther Endosc* 1999, 5: 85-90.
- Lee FY, et al. Early detection of lung cancer with the LIFE laser. *Chest* 1995, 108 (Suppl, 115).
- Travis WD, et al. Histologic and graphical text slides for the histological typing of lung and pleural tumors. In: World Health Organization. International histological classification of tumors. 3rd ed. Berlin. Springer Verlag, 1999, 5.
- Frost JK. Sputum cytopathology use and potential in monitoring the workplace environment by screening for biological effects of exposure. *J Occup Med* 1986, 28: 692-703.
- Venmans BJW, et al. Outcome of bronchial carcinoma in situ. *Chest* 2000, 117: 1572-6.
- Greenwald P, et al. Chemoprevention. *CA Cancer J Clin* 1995, 45: 31-49.

Μονάδα Ενδιάμεσης Αναπνευστικής Φροντίδας. Ένας νέος τρόπος για την Πνευμονολογία;

Βενετία Τσάρα

Πνευμονολόγος, Β' Πνευμονολογική Κλινική ΓΠΝ "Γ.
Παπανικολάου", Θεσσαλονίκη

Λέξεις-Κλειδιά: Χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια,
οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, μη επεμβατικός
μηχανικός αερισμός

Η πίεση για διαθέσιμες κλίνες και το κόστος λειτουργίας των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), βρίσκονται πάντα στην επικαιρότητα καθώς είναι η αιχμή της σύγχρονης αντιμετώπισης της οξείας, απειλητικής για τη ζωή ανεπάρκειας συστημάτων του οργανισμού. Η γρήγορη απελευθέρωση των κλινών ή ακόμα η επιλογή των ασθενών για τη νοσηλεία στη ΜΕΘ, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και της υποκείμενης οξείας κατάστασης, είναι πρόβλημα που έχει ιατρικές, ηθικές και κοινωνικές διαστάσεις.

Όσο αφορά στην αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας ή τη μακροχρόνια χρήση μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, οι μονάδες αυξημένης ή ενδιάμεσης φροντίδας (High Dependency Unit, Intermediate Unit) με ειδικό χαρακτήρα, έχουν τη δυνατότητα νοσηλείας ασθενών με βαρύτητα νόσου που απαιτεί αυξημένη μη επεμβατική παρακολούθηση (monitoring) και εφαρμογή ειδικής θεραπείας, αλλά όχι εισαγωγή ή παραμονή πέρα από το απαραίτητο χρόνο στη ΜΕΘ¹.

Οι αναπνευστικές μονάδες σε επίπεδο ενδιάμεσης φροντίδας, λειτουργούν με διαφορετικό χαρακτήρα και προορισμό, ανάλογα με τις ανάγκες του συστήματος της κάθε χώρας. Στις ΗΠΑ λειτουργούν από το 1980 για την υποδοχή ασθενών που δύσκολα αποδεσμεύονται από τον αναπνευστήρα, και είναι εξέλιξη των αναπνευστικών μονάδων που λειτουργούσαν ήδη από τα μέσα της δεκαετίας του 1960, για την αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας ή της έξαρσης της χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας, παράλληλα με τις ΜΕΘ. Το κόστος λειτουργίας και η ανάγκη νοσηλείας για μακροχρόνιο μηχανικό αερισμό, άλλαξε το χαρακτήρα τους σε ενδιάμεσες μονάδες, που μπορούν να αντιμετωπίσουν και τις νέες ανάγκες, αυτές της μακροχρόνιας μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής (step down units, intermediate care units, long-term ventilator units)^{1,2}.

Στην Ευρώπη έχει αναπτυχθεί το τελευταίο διάστημα ζωηρό ενδιαφέρον για την οργάνωση μονάδων ενδιάμεσης αναπνευστικής φροντίδας (Respiratory Intermediate Unit, High Dependency Unit), ιδιαίτερα στις χώρες με περιορισμένη ανάπτυξη των ΜΕΘ, που έχει ήδη εκφραστεί σε δημοσιεύσεις και οργάνωση συνεδρίων³⁻⁶.

Αλληλογραφία:
Βενετία Τσάρα, ΤΘ 50609, 540 13 Θεσσαλονίκη,
Τηλ.: 2310350272, Fax: 2310358470, Email bpn-
@med.auth.gr

Γιατί θα πρέπει η κατάσταση αυτή να προκαλέσει το ειδικό ενδιαφέρον μας, πέρα από το γενικό ενδιαφέρον για την εύρυθμη λειτουργία του συστήματος περιθάλψης;

Η απάντηση είναι σύνθετη και αφορά στις νέες συνθήκες που έχουν δημιουργηθεί και στις καινούργιες θεραπευτικές δυνατότητες που έχουν εμφανιστεί για την αντιμετώπιση της οξείας και χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας, εξ ορισμού κύριο αντικείμενο της πνευμονολογίας.

Σημαντικό ποσοστό των εισαγωγών σε ΜΕΘ καταλαμβάνεται από ασθενείς με έξαρση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) ή άλλου χρόνιου αναπνευστικού νοσήματος, στους οποίους η επεμβατική μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, συνοδεύεται από μακρά νοσηλεία και υψηλή θνητότητα^{7,8}.

Όμως σήμερα η αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ΟΑΑ) με ή χωρίς προϋπάρχουσα χρόνια αναπνευστική νόσο έχει αλλάξει, ως προς τον τρόπο και τον τόπο αντιμετώπισης. Ο μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός (μη ΕΜΑ), θεωρείται πρώτης γραμμής αντιμετώπιση της ΟΑΑ, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ^{9,10}. Ο μη ΕΜΑ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και εκτός ΜΕΘ για την αντιμετώπιση της ΟΑΑ, υπό ορισμένες προϋποθέσεις που αφορούν στη γνώση της τεχνικής, στην ύπαρξη υποδομής και στη σωστή επιλογή των ασθενών. Αυτά μπορούν να εξασφαλιστούν σε πνευμονολογική κλινική, όπως και η δική μας εμπειρία δείχνει, ή ασφαλέστερα στις μονάδες ενδιάμεσης αναπνευστικής φροντίδας, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με βαρύτερη κατάσταση^{11,12}.

Η αδυναμία απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα, αναφέρεται ότι αφορά σε 3-6% των ασθενών που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ². Τις περισσότερες φορές, τουλάχιστον στη χώρα μας, οι ασθενείς αυτοί εξακολουθούν να νοσηλεύονται επί μεγάλο χρονικό διάστημα στη ΜΕΘ, με αποτέλεσμα αφενός να κρατούν δεσμευμένες πολύτιμες, κυριολεκτικά, κλίνες και αφετέρου να εκτίθενται σε κινδύνους λοιμώξεων ή άλλων καταστάσεων που συνοδεύουν σχεδόν αναπόφευκτα την παραμονή τους στη ΜΕΘ όπως οι κατακλίσεις ή νευρολογικές συνδρομές. Συνηθισμένο πρόβλημα για τους γιατρούς της ΜΕΘ, μετά την έξοδο του ασθενούς από την οξεία φάση είναι η ανεύρεση ασφαλούς τόπου μεταφοράς του, που θα μπορεί να αναλάβει την παραπέρα νοσηλεία του. Από

την άλλη μεριά σε περίπτωση επείγουσας κατάστασης, η μεταφορά των ασθενών αυτών γίνεται συνήθως υπό συνθήκες σπουδής για την απελευθέρωση της κλίνης, ακόμα και σε ακατάλληλες ώρες όπως η νύκτα με ανεπιθύμητες πολλές φορές επιπτώσεις^{13,14}.

Οι αναπνευστικές μονάδες ενδιάμεσης ή αυξημένης φροντίδας, έχουν αναπτυχθεί για την αντιμετώπιση αυτών των καταστάσεων. Παρά τις διαφορές που υφίστανται λόγω των διαφορετικών συστημάτων παροχής περιθάλψης ανάμεσα στις Ευρωπαϊκές χώρες ή και στις ΗΠΑ, η λογική της λειτουργίας ενδιάμεσων αναπνευστικών μονάδων έχει σοβαρά ερείσματα τόσο με το χαρακτήρα της αντιμετώπισης της ΟΑΑ με χρήση μη ΕΜΑ, όπως αναπτύσσονται κυρίως στην Ιταλία¹⁵, όσο και με το χαρακτήρα της υποδοχής των ασθενών που μετά από νοσηλεία στη ΜΕΘ έχουν αδυναμία απογαλακτισμού ή ανάγκη μακροχρόνιας μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, όπως έχουν αναπτυχθεί στη Γαλλία και Γερμανία^{16,17}. Αδυναμία αποδέσμευσης από το μηχανικό αερισμό, εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστικό νόσημα αποφρακτικού ή περιοριστικού τύπου. Ωστόσο ανάλογα προβλήματα απαιτητικής χρονικά φροντίδας του αναπνευστικού συστήματος, εμφανίζονται σε πολλές κατηγορίες ασθενών που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ, όπως ασθενείς με ΑΕΕ, κακώσεις ΑΜΣΣ, με τραυματισμούς στο θώρακα ή μετά από μεγάλες επεμβάσεις κ.λπ.¹⁸.

Οι στόχοι των αναπνευστικών μονάδων ενδιάμεσης φροντίδας είναι να εξασφαλιστεί ασφαλές περιβάλλον νοσηλείας από την άποψη της μη επεμβατικής παρακολούθησης της αναπνοής και των υπολοίπων ζωτικών, να προχωρήσει η διαδικασία αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό ή να επιλεγεί η κατάλληλη μακροχρόνια υποστήριξη της αναπνοής, και παράλληλα να προσεχθεί η σωστή διατροφή καθώς και η αναπνευστική και κινητική αποκατάσταση. Ο χαρακτήρας της μονάδας επιτρέπει την επαφή του ασθενή με το οικογενειακό και φιλικό περιβάλλον για μεγαλύτερο διάστημα, που είναι σημαντική στήριξη, ενώ το κόστος λειτουργίας των φαίνεται να είναι μικρότερο της ΜΕΘ λόγω της απλούστερης τεχνικής υποδομής και μικρότερης αναλογίας νοσηλευτικού προσωπικού-ασθενή¹⁹.

Στην Ευρώπη οι αναπνευστικές μονάδες ενδιάμεσης φροντίδας έχουν άριστη ανάπτυξη, δεν υπάρχει ομοιογένεια ως προς το χαρακτήρα τους και δεν είναι διατυ-

πωμένα με σαφήνεια τα κριτήρια εισόδου, οι συνθήκες λειτουργίας ή η αναλογία προσωπικού-ασθενή. Γενικά για την αναγνωρισμένη λειτουργία των ενδιάμεσων αναπνευστικών μονάδων, χρειάζεται αναλογία προσωπικού-ασθενή τουλάχιστον 1/3 ανά βάρδια, ανάλογο ιατρικό προσωπικό και τεχνικός εξοπλισμός που επιτρέπει την αναίμακτη παρακολούθηση του αναπνευστικού (οξίμετρο, δυνατότητα μέτρησης αναπνευστικών πιέσεων, όγκων κτλ) και των άλλων ζωτικών σημείων, καθώς και αναπνευστήρες για τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής με επεμβατικό μέσω τραχειοστομίας ή μη επεμβατικό τρόπο. Για τους χρόνιους εξαρτώμενους από το μηχανικό αερισμό ασθενείς, θα πρέπει να υπάρχει αιμοδυναμική σταθερότητα, χωρίς ανεπάρκεια άλλου οργάνου εκτός του αναπνευστικού ή παρουσία σήψης, ανεξάρτητα από την προοπτική της υποκείμενης νόσου^{3-5,20}. Είναι αυτονόητο ότι η νοσηλεία των ασθενών αυτής της κατηγορίας απαιτεί εξειδικευμένες γνώσεις και από το νοσηλευτικό προσωπικό, που μαζί με τον (τους) απαραίτητο φυσιοθεραπευτή θα πρέπει να έχουν εκπαιδευτεί για την κάλυψη των ποικίλων αναγκών των ασθενών.

Οι ενδιάμεσες αναπνευστικές μονάδες για τους χρόνιους ασθενείς, είναι το σκαλοπάτι μετά τη ΜΕΘ και ο θάλαμος πριν το σπίτι. Η δυνατότητα μεγαλύτερης επαφής δίνει την ευκαιρία στον ασθενή και στην οικογένεια να προσεγγίσουν τη νέα κατάσταση και να εξοικειωθούν με τα νέα υλικά (αναπνευστήρας, αναρροφήσεις κ.λπ.) που θα πρέπει να χρησιμοποιούν, ιδιαίτερα για αυτούς που θα έχουν ανάγκη μακροχρόνιας αναπνευστικής υποστήριξης. Η έναρξη μακροχρόνιας μηχανικής υποστήριξης από τραχειοστομία είτε με αλλαγή από επεμβατικό σε μη επεμβατικό αερισμό και η προετοιμασία του ασθενούς και της οικογένειας για το σπίτι, είναι σημαντικό να γίνει σε κατάλληλο περιβάλλον, με ηρεμία, έτσι ώστε να υπάρχουν οι καλύτερες προοπτικές ως προς την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά και της οικογένειας.

Διδάγματα και προοπτικές

Η αντιμετώπιση της οξείας και της χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας έχει πλέον περάσει σε νέα φάση. Παράλληλα με τη φαρμακευτική αγωγή, η εφαρμογή του μη ΕΜΑ, αποτελεί πρώτης γραμμής θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με ΧΑΠ, με υποαερισμό ή άλ-

λες καταστάσεις που προκαλούν οξεία αναπνευστική δυσχέρεια, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που η νοσηλεία στη ΜΕΘ και η επεμβατική μηχανική υποστήριξη της αναπνοής μπορεί να επιφέρει ανεπιθύμητες επιπλοκές (ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, ηλικιωμένοι κ.λπ.).

Ανάλογη είναι η εξέλιξη στην αντιμετώπιση της χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας από ΧΑΠ ή περιοριστικού τύπου παθήσεις με την εφαρμογή μηχανικού αερισμού στο σπίτι.

Η σύγχρονη αυτή κατεύθυνση στους σημαντικούς αυτούς τομείς της πνευμονολογίας, απασχολεί περιορισμένα τους πνευμονολόγους, όχι μόνο στη χώρα μας, για λόγους που αφορούν στην εκπαίδευση, και κυρίως στις επιλογές των υπευθύνων για τη μορφή της οργάνωσης της περίθαλψης^{21,4,5}.

Στη χώρα μας λειτουργούν ελάχιστες ενδιάμεσες αναπνευστικές μονάδες²², αν και ο αριθμός κλινών ΜΕΘ προβλέπεται να αυξηθεί, όπως τουλάχιστον κατά καιρούς εξαγγέλλεται από τους αρμόδιους φορείς. Δυστυχώς δεν υπάρχουν καταγεγραμμένα πανελλήνια στοιχεία για την προοπτική των ασθενών μετά από τη νοσηλεία στη ΜΕΘ, αλλά οι σποραδικές ανακοινώσεις²³⁻²⁵, επισημαίνουν τη σοβαρότητα του προβλήματος και θέτουν την ανάγκη λήψης μέτρων για τη βελτίωση της τραγικής κατάστασης των ασθενών και των οικογενειών, που είναι υποχρεωμένοι να χρησιμοποιούν μηχανικό αερισμό στο σπίτι.

Η εξωνοσοκομειακή νοσηλεία των ασθενών αυτών, είναι αναπόφευκτη για λόγους οικονομικούς και επιθυμητή ίσως για λόγους κοινωνικούς. Οι αναπνευστικές μονάδες ενδιάμεσης φροντίδας αποτελούν τον πρώτο κρίκο στην οργάνωση εντός του συστήματος υγείας της νοσηλείας των ασθενών αυτών έξω από το νοσοκομείο, στο σπίτι (home care).

Η ανάπτυξη αυτών των τομέων, απαιτεί νέες γνώσεις όχι μόνο για τους πνευμονολόγους αλλά και για το νοσηλευτικό και άλλο προσωπικό που φροντίζει τον ασθενή με οξεία ή χρόνια πνευμονική νόσο.

Οι ενδιάμεσες αναπνευστικές μονάδες μπορούν να γίνουν ένας νέος τύπος για τη φροντίδα των ασθενών αυτών με την εφαρμογή των νέων τρόπων μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και θα ήταν κρίμα να απέχουν οι πνευμονολόγοι, για ακόμα περισσότερους λόγους από αυτούς που με συντομία αναπτύχθηκαν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mechanical ventilation beyond the intensive care unit. report of a consensus conference of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998, V 113, Supplement.
2. Donat WE, Hill NS. Sites of care for long-term mechanical Ventilation. In *Long Term Mechanical Ventilation Lung Biology in Health and Disease*, Vol 152, 19-37.
3. Elliot MW, Baudoin SV. Respiratory intensive care in Europe. Lessons for the UK. *Thorax*, 1998, 53: 725-26.
4. Nava S, Confalonieri M, Rampula C. Intermediate intensive care units in Europe: a European perspective. *Thorax* 1998, 53: 798-802.
5. Corrado A, De Palma M. Respiratory intermediate intensive care in Europe. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999, S4: 5: 379-380.
6. 3rd International workshop. Respiratory high dependency Care Unit. Florence 2002.
7. Anon JM, Garcia de Lorenzo A, Zarazaga A, Gomez-Tello V, Garrido G. Mechanical Ventilation of patients on long-term oxygen therapy with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prognosis and cost-utility analysis. *ICM* 1999, 25: 452-457.
8. Vitacca M, Clini E, Rubini F, Nava S, Foglio K, Ambrosino N. Non invasive mechanical ventilation in severe chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure: short and long term prognosis. *ICM* 1996, 22: 94-100.
9. Evans TW. International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: Noninvasive Positive Pressure Ventilation in acute respiratory failure. *ICM* 2001, 27: 166-178.
10. Non invasive ventilation in acute respiratory failure. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* 2002, 57: 192-211.
11. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicenter randomized trial. *Lancet* 2000, V 133: 1931-1935.
12. Τσάρα Β, Σέρασλη Ε, Χατζηβλασίου Π, Κωνσταντινίδης Ι, Χριστάκη Π. Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός στην Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια. Εφαρμογή σε πνευμονολογική κλινική με συσκευή διφασικής θετικής πίεσης (BiPAP). *ΠΝΕΥΜΩΝ* 2001, (14): 127-133.
13. McPherson K. Safer discharge from intensive care to hospital wards. *BMJ* 2001, 322: 1261-62.
14. Golfrad C, Rowan K.: Consequences of discharges from intensive care at night. *Lancet* 2000, 355(9210): 1138-1142.
15. Confalonieri M, Gorini M, Ambrosino N, Mollica C, Corrado A. Respiratory intensive care units in Italy: a national census and prospective cohort study. *Thorax* 2001, 56: 373-378.
16. Muir J-F, Mayaud C, Derenne J-Ph. Respiratory high dependency care units in France. *Monaldi Arch Chest Dis*, 1999, 54, 5: 452-455.
17. Schonhofer B. Respiratory high dependency units in Germany. *Monaldi Arch Chest Dis*, 1999, 54, 5: 448-451.
18. Τσάρα Β, Βουτσάς Β, Σέρασλη Ε, Κωνσταντινίδης Θ, Κακαβέλας Π, Χατζηβλασίου Π, Χριστάκη Π. Η προοπτική των ασθενών μετά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ. Ο ρόλος της Μονάδας Ενδιάμεσης Αναπνευστικής Φροντίδας. 8ο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα 2001, Πρακτικά, 139.
19. Gracey DR, Fardy DC, Koenig GE. The chronic ventilator dependent unit: a lower cost alternative to intensive care. *Mayo Clinic Proc.* 2000, May 75(5): 445-449.
20. Shonchofer B, Euteneuer E, Nava S, Suchi S, Kohler D. Survival of mechanically ventilated patients admitted to a specialized weaning center. *ICM* 2002, 28(7): 908-916.
21. Roussos C, Rossi A. Pulmonologists and respiratory care. *ERJ* 1996, 9: 183.
22. Zakyntinos S, Vassilakopoulos T. Intensive and high dependency care medicine in Greece. *Monaldi Arch Chest Dis*, 1999, 54, 5: 438-440.
23. Φόρτης Α, Κάριαν Ν, Αλαμάνος Ι, Καρατζάς Σ, Κόλιας Σ, Νικολάου Ν, Μαγκίνα Ν. Απώλεια πόρων και ημερών/κλινών λόγω μη λειτουργίας Μονάδας Αυξημένης Φροντίδας. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα, 1999, Πρακτικά: 144.
24. Νταγάνου Μ, Σακελλαρόπουλος Α, Ζαροκώστα Π, Πέτρος Η, Κυθρεώτης Π, Βελδέκης Δ, Ρασιδάκης Α. Ο ρόλος της Μονάδας Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ) στην αντιμετώπιση ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα, 1999, Πρακτικά: 151.
25. Τσάρα Β, Σέρασλη Ε, Κωνσταντινίδης Ι, Διβάνογλου Δ, Μαυρίδου Ο, Χατζηβλασίου Π, Μανουσάκη Α, Κυριακάκης Α, Καπετανγιώργης Α, Χριστάκη Π. Ποιο το Μέλλον των Ασθενών μετά τη Νοσηλεία σε ΜΕΘ. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα, Αθήνα 1999, Πρακτικά 147.

Negative Expiratory Pressure: a new diagnostic tool in chest medicine

Nickolaos G. Koulouris¹,
Epaminondas N. Kosmas²

¹MD, PhD (London), ²MD, FCCP, Respiratory Function Laboratory, Department of Respiratory Medicine, University of Athens Medical School, «Sotiria» Hospital, Athens, Greece

Key-Words: Flow-limitation, COPD, posture, respiratory mechanics, body plethysmography, exercise

ABSTRACT. The term *expiratory flow limitation* is used to indicate that maximal expiratory flow is achieved during tidal breathing and is characteristic of intrathoracic airflow obstruction. Despite the severe consequences of expiratory flow-limitation, the prevalence and clinical significance of this phenomenon have not been adequately studied in COPD, asthma, and patients with other pulmonary and non-pulmonary disease. The latter is due to the fact that the previously used method to detect expiratory flow-limitation, (i.e., the one proposed by Hyatt based on comparison of maximal to tidal expiratory flow-volume curve), has several methodological and theoretical deficiencies. Therefore, its use is no longer recommended. In order to overcome these difficulties, a more precise technique, namely the *negative expiratory pressure (NEP)* method, has been introduced. It essentially consists in applying negative pressure (-3 to -5 cmH₂O) at the mouth during tidal expiration. The NEP method is based on the principle that in the absence of pre-existing flow limitation, the increase in pressure gradient between the alveoli and the airway opening caused by NEP should result in increased expiratory flow. By contrast, in flow-limited subjects application of NEP should not change the expiratory flow. The NEP technique has been applied and validated in mechanically ventilated ICU patients by concomitant determination of isovolume flow-pressure relationships. With this method the volume and time history of the control and test tidal expiration are the same. Application of NEP is not associated with any unpleasant sensation, cough, or other side effects. This method does not require patient's collaboration, performance of FVC manoeuvres or use of a body plethysmograph. It can be used apart from spontaneous breathing subjects in any body position, during exercise, and in ICU settings. This new tool may provide new insights in the physiology and patho-physiology of several diseases and the symptom of dyspnoea. *Pneumon* 2002, 15(3):254-262.

Correspondence:

Dr N G Koulouris MD PhD(London), Respiratory Function Laboratory, Department of Respiratory Medicine, University of Athens, "Sotiria" Hospital for Diseases of the Chest, 152, Mesogion Ave, Athens, GR-115 27, Greece, Tel: +3-210777 8827, Fax: +3-210777 0423, e-mail: koulunik@med.uoa.gr

The term *expiratory flow limitation (FL)* is used to indicate that maximal expiratory flow is achieved during tidal breathing and is characteristic of intrathoracic air-flow compression and obstruction. It should be noted that some experts use the term *chronic airflow limitation* as a synonym for COPD to indicate the reduction in maximum expiratory flow that occurs in this disease (and indeed in other pulmonary diseases); the latter term does not imply that expiratory flow limitation actually occurs during tidal breathing¹⁻³.

The presence of expiratory FL during tidal breathing promotes dynamic pulmonary hyperinflation and intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi), with concomitant increase of work of breathing, impairment of inspiratory muscle function, and adverse effects on haemodynamics. This together with flow-limiting dynamic airway compression during tidal breathing may contribute to dyspnoea^{4,5}. Despite the severe consequences of FL, the prevalence and clinical significance of this phenomenon have not been adequately studied in COPD, asthma, and patients with other pulmonary and non-pulmonary disease.

The demonstration of expiratory flow limitation requires, by definition, the demonstration of an increase in transpulmonary pressure with no increase in expiratory flow. Therefore, direct assessment of expiratory FL requires determination of isovolume relationships between flow and trans-pulmonary pressure (V' - P), an approach that is the gold standard. However, this method is technically complex, time consuming and invasive, because it requires the passage of an oesophageal balloon⁶.

In practice, the conventional method used to detect expiratory flow-limitation during tidal breathing is the one proposed by Hyatt³, in 1961. It consists in correctly placing a flow-volume loop (V' - V) of a tidal breath within a maximum flow-volume curve. This analysis has been the kernel for understanding respiratory dynamics. Flow-limitation is not present when the patient breathes lower than the maximal expiratory flow-volume (MEFV) curve. According to this technique, normal subjects may not reach flow-limitation even at maximum exercise. In contrast, FL is present when a patient breathes tidally along or higher than the MEFV curves. It has long been suggested that patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may exhibit FL even at rest, as

reflected by the fact that they breathe tidally along or above their maximal flow-volume curve¹⁻⁶. However, the conventional method to detect flow-limitation based on comparison of maximal and tidal expiratory flow-volume curves has several methodological deficiencies. These include: a) *thoracic gas compression artifacts*. To minimize such errors, volume should be measured with a body plethysmograph, instead of using, as it is common practice, a pneumotachograph or a spirometer⁷. The corollary of this is that in practice flow-limitation may be assessed only in seated subjects at rest; b) *incorrect alignment of tidal and maximal expiratory - V curves*. Such alignment is usually made considering the total lung capacity (TLC) as a fixed reference point. This assumption may not always be valid^{8,9}; c) *effect of previous volume and time history*. Since the previous volume and time history of a spontaneous tidal breath is necessarily different from that of an FVC manoeuvre, it is axiomatic that comparison of tidal with maximal - V curves is problematic. In fact, there is not a single maximal - V curve but rather a family of different curves, which depend on the time-course of the inspiration preceding the FVC manoeuvre¹⁰⁻¹². Therefore, comparison of tidal and maximal - V curves is incorrect; d) *respiratory mechanics and time constant inequalities* are different during the tidal and maximal expiratory efforts also making comparisons of the two - V curves problematic¹³⁻¹⁵; e) *exercise* may result in bronchodilation or bronchoconstriction and other changes of lung mechanics, which may also affect correct comparisons of the two - V curves¹⁶; f) *patient's cooperation*. Another important limitation of the conventional method and performance of IC manoeuvres during exercise is that it requires patient's cooperation. This is not always feasible^{8,9}.

From the above considerations it appears that detection of expiratory flow-limitation based on comparison of tidal with maximal - V curves is not valid even when a body-box is used. In fact, this has been clearly demonstrated in several studies¹⁷⁻²⁰. As a result, the use of the conventional method is no longer recommended.

Recently, in order to overcome these technical and conceptual difficulties, a more reliable technique, namely the *negative expiratory pressure* or *NEP method* has been introduced¹⁷⁻²⁰ (Figure 1). The NEP technique has been applied and validated in mechanically ventilated ICU patients by concomitant determination of isovolume flow-

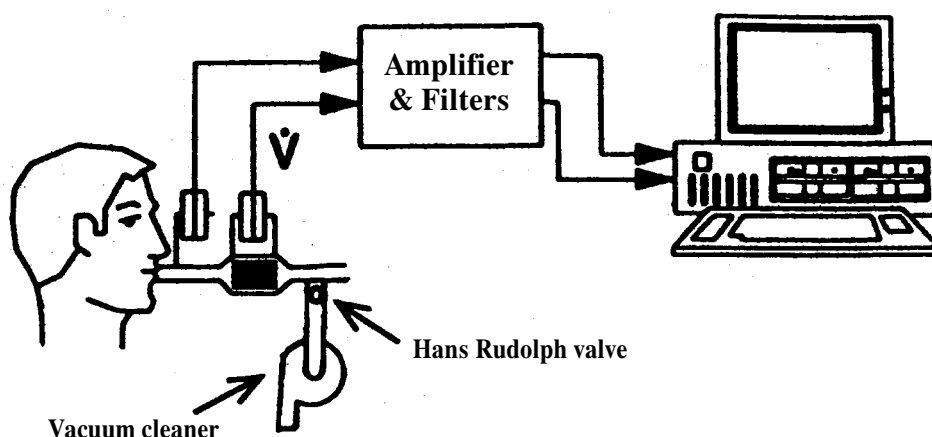


Figure 1. Schematic diagram of equipment setup (from ref 17).

pressure relationships¹⁸ (Figure 2). This method does not require performance of FVC manoeuvres, collaboration on the part of the patient or use of a body plethysmograph, and can be used apart from spontaneous breathing subjects in any body position²¹, during exercise¹⁹ and ICU setting^{18,22,23}. With this method the volume and time history of the control and test expiration are the same.

Figure 1 depicts the experimental set-up used to assess expiratory FL. A flanged plastic mouthpiece is connected in series to a pneumotachograph and a T-tube. One side of the T-tube is open to the atmosphere, whilst the other side is equipped with a one-way pneumatic valve, which allows for the subject to be rapidly switched to negative pressure generated by a vacuum cleaner or a Ventouri device. The pneumatic valve consists of an inflatable balloon connected to a gas cylinder filled with helium and a manual pneumatic controller. The latter permits remote-control balloon deflation, which is accomplished quickly (30-60 ms) and quietly, allowing rapid exposure to negative pressure during expiration (NEP). Alternatively, a rapid solenoid valve can be used. The NEP (usually set at about -3 to -5 cmH₂O) can be adjusted with a potentiometer on the vacuum cleaner or by controlling the Ventouri device. Airflow ($\dot{V}$) is measured with the heated pneumotachograph and pressure at the airway opening (P_{ao}) is simultaneously measured through a side port on the mouthpiece. Volume (V) is obtained by numerical integration of the flow signal¹⁷⁻²⁰.

The NEP method is based on the principle that in the absence of pre-existing FL, the increase in pressure

gradient between the alveoli and the airway opening caused by NEP should result in increased expiratory flow. By contrast, in flow-limited subjects application of NEP should not change the expiratory flow. Our analysis essentially consists in comparing the expiratory -V curve obtained during a control breath with that obtained during the subsequent expiration in which NEP is applied^{17,18}.

Subjects in whom application of NEP does not elicit an increase of flow during part or all of the tidal expiration (Figure 3; *right*) are considered flow-limited (FL). By contrast, subjects in whom flow increases with NEP throughout the entire tidal volume range (Figure 3; *left*) are considered as non flow-limited (NFL). If expiratory FL is present when NEP is applied, there is a transient increase of flow (spike), which mainly reflects sudden reduction in volume of the compliant oral and neck structures. To a lesser extent a small artefact due to common-mode rejection ratio of the system of measuring flow may also contribute to the flow transients¹⁷⁻¹⁹. Such spikes are useful markers of FL. The degree of FL can be assessed using three different FL indices: *a*) as a continuous variable expressed as %VT in both seated and supine positions¹⁷ (Figure 3); *b*) as a discrete variable in the form of three categories classification i.e., NFL both seated and supine; FL supine but not seated; FL both seated and supine¹⁷; and *c*) as discrete variable in the form of the five-categories classification²⁰ (5-point FL score), which is shown in Table.

Application of NEP is not associated with any unpleasant sensation, cough, or other side effects¹⁷⁻²⁰. How-

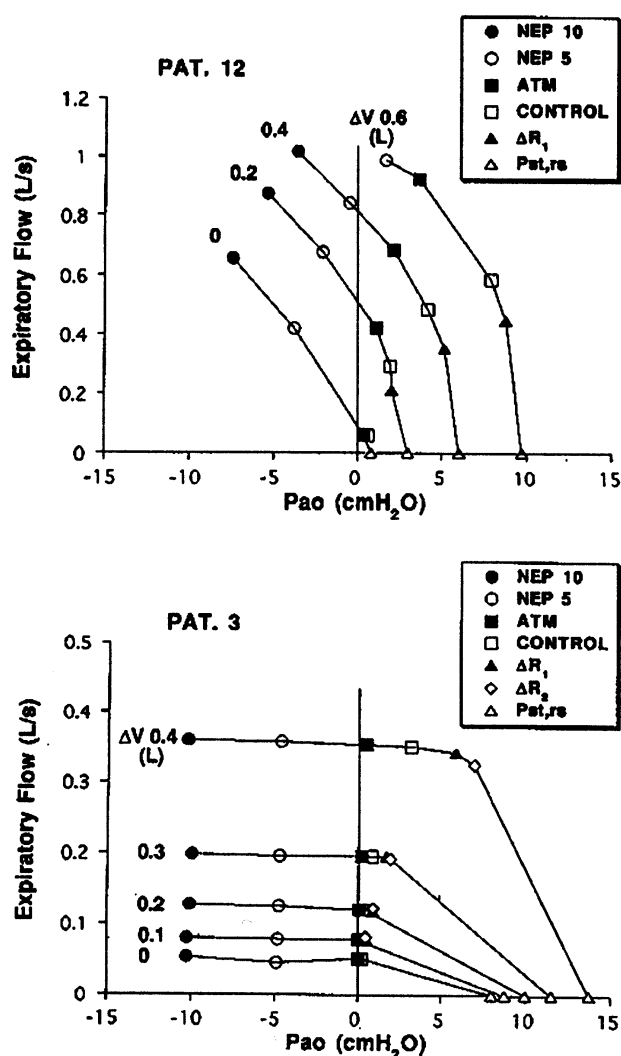


Figure 2. Expiratory iso-volume flow-pressure relationships under control conditions and during test breaths with different methods to assess flow-limitation in two mechanically ventilated patients. NEP 10: negative expiratory pressure of -10 cmH₂O; NEP 5: negative expiratory pressure of -5 cmH₂O; ATM: expiration into atmosphere; ΔR_1 and ΔR_2 : expiration with added expiratory resistance; Pst, rs: static pressure of respiratory system during lung deflation. Upper panel: A representative non flow-limited patient (NFL), as indicated with the increase in flow with NEP and ATM compared with control. Lower panel: A representative flow-limited (FL) patient, as indicated by unchanged expiratory flow and ATM compared with control (from ref 18).

ever, there is a potential limitation of the NEP technique, which concerns normal snorers and patients with obstructive sleep apnoea syndromes (OSAS)^{24,25}. A typical example is clearly illustrated in Figure 4. On the left (A), it

shows a flow-volume loop obtained with NEP and preceding control tidal breath in a sitting snorer at rest. Arrows indicate the onset and end of NEP application (-5 cmH₂O). With NEP expiratory flow shows a transient drop below control flow, reflecting a temporary increase in upper airway resistance. After this transient decrease in flow, expiratory flow with NEP exceeded control flow, showing there is no intrathoracic FL. On the right (B), same as in left but flow with NEP remained below control throughout expiration, reflecting prolonged increase in upper airway resistance. In this case, NEP test is not valid for assessing intrathoracic FL. However, this phenomenon is usually uncommon even in snorers. Furthermore, valid measurements may be obtained with repeated NEP tests using lower levels of NEP e.g., -3 cmH₂O).

Since its proposal the NEP technique has been applied to detect FL in several studies under different conditions, i.e., different body postures²¹, rest and exercise^{19,26}, and in spontaneously breathing and mechanically ventilated subjects^{18,22,23}.

Expiratory FL was determined during resting breathing in sitting and supine positions in 117 stable COPD patients. Although, on average, the patients who were experiencing FL when both seated and supine had lower FEV₁ %pred than those who were not experiencing FL, there was a marked scatter of the data. Indeed, 60% of the NFL group had an FEV₁ $<49\%$ pred, and was classified as having severe to very-severe airway obstruction. Thus, FEV₁ is not a good predictor of tidal expiratory FL in COPD patients²⁰.

Intuitively, one would expect patients with the most severe airway obstruction, as assessed with routine lung function measurements, to be the most dyspneic. However, some patients with severe airway obstruction are minimally symptomatic, whereas others with little objective dysfunction appear to be very dyspneic. In fact many studies have shown that the correlation between chronic dyspnoea and FEV₁ is weak. In contrast, FL measured with the NEP technique is a much better predictor of chronic dyspnoea than FEV₁ in COPD patients²⁰. Furthermore, it is also shown that there is a high prevalence of orthopnoea in these patients²⁷.

Therefore, it appears that in stable COPD patients there is a high prevalence of FL even when taking into account the severity of airways obstruction in terms of

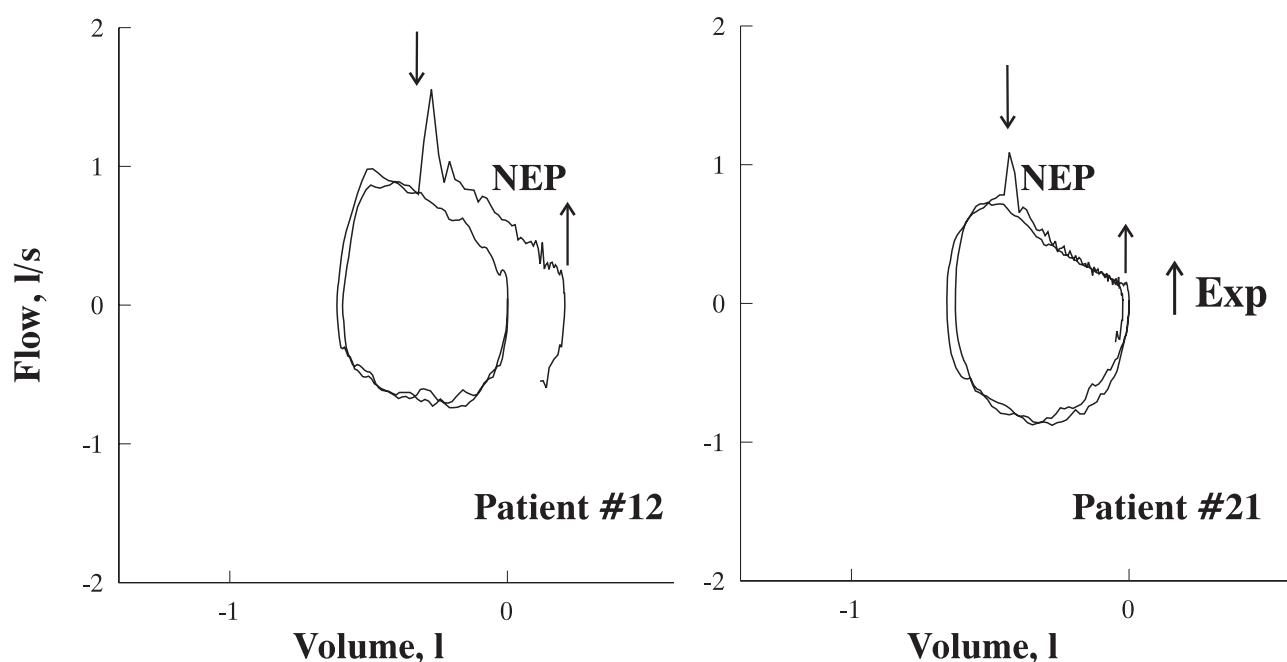


Figure 3. Flow-volume loops of test breaths and preceding control breaths of two representative bronchiectatic patients with different degrees of flow-limitation: not flow-limited (NFL) (left), flow-limited (FL) over less than 50% VT (right). Arrows indicate points at which NEP was applied and removed (from ref 38).

Table. Classification of flow limitation (FL) into five categories according to fraction of control tidal volume encompassed by flow limitation (FL, %VT) and body position²⁰

Category	Supine	Seated	Degree
0	NFL	NFL	None
1	FL < 50% VT	NFL	Mild
2	FL > 50% VT	NFL	Moderate
3	FL	FL < 50% VT	Severe
4	FL	FL > 50% VT	Very Severe

0=NFL seated and supine; 1=FL < 50% VT supine but not FL seated; 2=FL > 50% VT supine but NFL seated; 3=FL < 50% VT seated and FL supine; 4=FL > 50% VT seated and FL supine.

FEV₁. Indeed, 48% of COPD patients were FL as compared with 15% of asthmatics at comparable FEV₁ values^{17,20,27-29}. This discrepancy between asthma and COPD may reflect lower elastic recoil in the latter condition.

In contrast with COPD patients, most asthmatics do not exhibit FL during resting breathing seated and/or supine²⁸⁻³¹. During acute bronchoconstriction in asthma, FL can be absent because in these circumstances end-

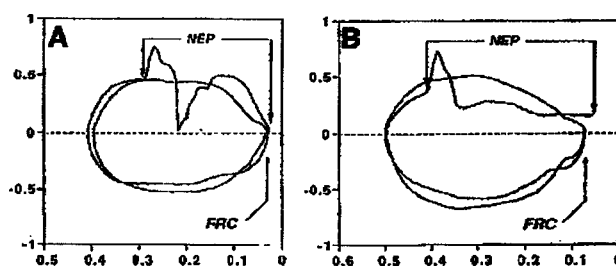


Figure 4. Flow-volume loops of obtained with NEP and preceding control tidal breath in two sitting representative snorers (A & B) at rest (from ref 24). For explanation see text.

expiratory lung volume (EELV) is rapidly increased by enhanced braking of the inspiratory muscles during expiration, gas trapping due to premature small airway closure, reduction in size of the glottic aperture and narrowing of the intrathoracic airways, which both increase expiratory flow resistance, and often causes concomitant tachypnoea. Therefore, the development of FL in asthmatics is prevented to a large extent by the ensuing acute, progressive dynamic hyperinflation until very severe degree of bronchoconstriction and/or marked reduction of

inspiratory capacity is attained.

Beyond COPD and asthma, we have demonstrated that FL at rest is present in the majority of patients with bilateral bronchiectasis³², and furthermore that resting FL determines the exercise performance in these patients³³.

We studied the feasibility of using the NEP technique during exercise and assessed the implications of FL on exercise performance^{19,26} in both normal subjects and COPD patients. Figure 5 shows flow-volume curves of a COPD patient both at rest and two levels of exercise. With NEP, flow increased at rest, but not during exercise, indicating that expiratory FL was present at both levels of exercise but not at rest. With the conventional test, i.e., comparing the tidal flow-volume to the maximal flow-volume curve, this patient would be classified as flow-limited at rest and during exercise. This method has the great advantage that it allows for all the effects discussed earlier including bronchoconstriction or bronchodilation occurring during exercise. In this context, using the NEP test, Murciano et al were able to show that although that patients after single lung transplanta-

tion were not flow limited at rest, most of them become flow-limited during exercise²⁶. Using the NEP application at rest and different intensities of exercise, we have also documented that although FL is uncommon during resting breathing in asthmatic patients, this is not the case during exercise. We have studied 20 asymptomatic mild asthmatics and we found that although only one single patient was flow-limited at rest, 13 patients develop FL at different stages of steady-state exercise (1/3, 2/3 or 90% of maximal power output)³⁴.

We have also shown that NEP can be used to detect FL in mechanically ventilated patients^{18,22,23}. In fact, at first, the NEP method has been applied and validated during mechanical ventilation in different body postures. It was found that almost all COPD patients who require mechanical ventilation are flow-limited over the entire range of tidal expiration and that the supine posture promotes flow-limitation. It should be noted, that FL is reversed in lateral decubitus, and on hands and knees positions in spontaneous breathing COPD patients²¹. Other studies have shown that most patients with acute respiratory failure of pulmonary origin present tidal expira-

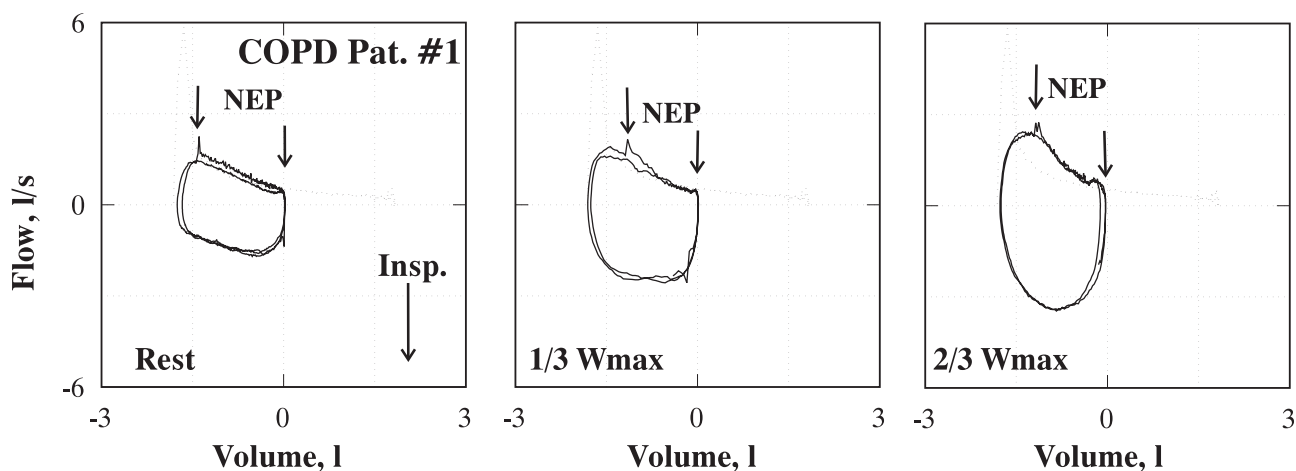


Figure 5. Flow-volume curves obtained in a patient with COPD (FEV1: 45% pred) at rest and at two different levels of exercise, expressed as a fraction of maximal power output (max). Zero volume represents the end-expiratory lung volume (EELV) at rest. In each instance the flow-volume loops of two consecutive breathing cycles are shown: that of a test breath during which negative pressure (NEP) of -5 cmH₂O was applied during expiration and that of the preceding control breath. NEP was applied during early expiration (first arrow) and maintained throughout expiration (second arrow). With NEP flow increased at rest but not during exercise, indicating that expiratory flow-limitation was present at both levels of exercise but not at rest. Also shown by dotted line is the expiratory flow-volume curve obtained during an FVC manoeuvre. With the latter test he would be classified as flow-limited at rest and during exercise (from ref 19).

tory FL whilst the ones with acute respiratory failure of extra-pulmonary origin did not²³. The same authors found that most ARDS patients exhibit expiratory FL probably associated with small airways closure and a concomitant PEEP²². Therefore, the assessment of expiratory FL in mechanically ventilated patients could provide useful information concerning respiratory mechanics.

In the past, there was no on line method available to assess whether the flows during the FVC manoeuvres were maximal or not. Recently, however, a simple method to assess FVC performance has been developed^{35,36}. It is based on a variation of the NEP technique, i.e., application of short NEP pulses of -10 cmH₂O during the FVC manoeuvre. If the expiratory flow increases during the application of the NEP pulse, the expiratory flow is sub-maximal. In contrast, if flow does not increase with the negative pressure, expiratory FL has been reached. Thus, with this method it is possible to determine whether the maximal flows are low as a result of insufficient respiratory effort (e.g., weak respiratory muscles, lack of coordination, malingering) or the presence of a lung disorder.

In summary, the NEP technique has been used clinically in studies with: a) COPD (during mechanical ventilation and exercise, correlation with dyspnoea, orthopnoea, and other lung function indexes, before and after bronchodilatation, various postures)^{17-21,27,28,37-39}, b) asthma (stable asthma, during methacholine bronchoconstriction, and during exercise)^{29-31,34}, c) cystic fibrosis⁴⁰ and bronchiectasis^{32,33}, d) restrictive lung disease³⁹, e) obesity^{41,42}, f) mechanically ventilated with acute respiratory failure and ARDS^{18,22,23}, g) left heart failure⁴³, h) after single lung transplantation²⁶.

In conclusion: a) application of the NEP technique provides a simple, rapid, non-invasive, and reliable test to detect tidal expiratory FL^{44,45}; b) it does not require a body-box or any cooperation on the patient's part; c) it can be applied in any body position, during mechanical ventilation, and during exercise; d) it may provide new insights in the physiology and patho-physiology of several diseases and the symptom of dyspnoea.

REFERENCES

1. Pride NB. Tests of forced expiration and inspiration. In: Hughes JMB & Pride NB (eds). Lung function tests:

Physiological principles and clinical applications. London: WB Saunders 1999; p 3-25.

2. Leaver DG, Pride NB. Flow-volume curves and expiratory pressures during exercise in patients with chronic airways obstruction. *Scan J Respir Dis* 1971, 77(Suppl): 23-27.
3. Hyatt RE. The interrelationship of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous patients. *Am Rev Respir Dis* 1961, 83: 676-683.
4. Pepe PE and Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 1982, 126: 166-170.
5. O'Donnell DE, Sanni R, Anthonisen NR, Younes M. Effect of dynamic airway compression on breathing pattern and respiratory sensation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987, 135: 912-918.
6. Rodarte J. Invited editorial on "Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients". *J Appl Physiol* 1997, 82: 721-722.
7. Ingram RH Jr, and Schilder DP. Effect of gas compression on pulmonary pressure, flow, and volume relationship. *J Appl Physiol* 1966, 21: 1821-1826.
8. Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JLC, and Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1980, 49: 511-515.
9. Younes M, Kivinen G. Respiratory mechanics and breathing pattern during and following maximal exercise. *J Appl Physiol* 1984, 57:1773-1782.
10. D' Angelo E, Prandi E, Milic-Emili J. Dependence of maximal flow-volume curves on time-course of preceding inspiration. *J Appl Physiol* 1993, 75: 1155-9.
11. D' Angelo E, Prandi E, Marrazzini L, Milic-Emili J. Dependence of maximal flow-volume curves on time course of preceding inspiration in patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150: 1581-1586.
12. Koulouris NG, Rapakoulis P, Rassidakis A, Dimitroulis J, Gaga M, Milic-Emili J, Jordanoglou J. Dependence of FVC manoeuvre on time course of preceding inspiration in patients with restrictive lung disease. *Eur Respir J* 1997, 10: 2366-2370.
13. Melissinos CG, Webster P, Tien YK, Mead J. Time dependence of maximum flow as an index of nonuniform emptying. *J Appl Physiol* 1979, 47(5): 1043-1050.
14. Fairshter RD. Airway hysteresis in normal subjects and

- individuals with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1985, 58: 1505-1510.
15. Wellman JJ, Brown R, Ingram RH Jr., Mead J, and McFadden ER. Effect of volume history on successive partial expiratory maneuvers. *J Appl Physiol* 1976, 41: 153-158.
 16. Beck KC, Offord KP, Scanlon PD. Bronchoconstriction occurring during exercise in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149: 352-357.
 17. Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, Corbeil C, Chassé M, Braidy J, and Milic-Emili J. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J* 1995, 8: 306-313.
 18. Valta P, Corbeil C, Lavoie A, Campodonico R, Koulouris N, Chassé M, Braidy J, and Milic-Emili J. Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150: 1311-1317.
 19. Koulouris NG, Dimopoulou I, Valta P, Finkelstein R, Cosio MG, Milic-Emili J. Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. *J Appl Physiol* 1997, 82: 723-731.
 20. Eltayara L, Becklake MR, Volta CA and Milic-Emili J. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154: 17260-1734.
 21. Dimitroulis J, Bisirtzoglou D, Retsou S, Latsi P, Vassilareas V, Koulouris NG, Jordanoglou J. Effect of posture on expiratory flow limitation in spontaneously breathing stable COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163(5): A410 (Abstract).
 22. Koutsoukou A, Armaganidis A, Stavrakaki-Kalergi C, Vassilakopoulos T, Lymberis A, Roussos Ch, Milic-Emili J. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure at zero positive end-expiratory pressure in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 1590-1596.
 23. Armaganidis A, Stavrakaki-Kalergi K, Koutsoukou A, Lymberis A, Milic-Emili J, Roussos Ch. Intrinsic positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with and without tidal expiratory flow limitation. *Crit Care Med* 2000, 28: 3837-3842.
 24. Tantucci C, Duguet A, Ferretti A, Mehiri S, Arnulf I, Zelter M, Similowski T, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of negative expiratory pressure on respiratory system flow resistance in awake snorers and nonsnorers. *J Appl Physiol* 1999, 87(3): 969-976.
 25. Liistro G, Veritier C, Dury M, Aubert G, Stanescu D. Expiratory flow limitation in awake sleep-disordered breathing subjects. *Eur Respir J* 1999, 14: 185-190.
 26. Murciano D, Ferretti A, Boczkowski J, Sleiman C, Fournier M, Milic-Emili J. Flow limitation and dynamic hyperinflation during exercise in COPD patients after single lung transplantation. *Chest* 2000, 118: 1248-1254.
 27. Eltayara L, Ghezzi H, Milic-Emili J. Orthopnea and tidal expiratory flow limitation in patients with stable COPD. *Chest* 2001, 119: 99-104.
 28. Tantucci C, Duguet A, Similowski T, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1998, 12: 799-804.
 29. Boczkowski J, Murciano D, Pichot M-H, Ferretti A, Pariente R, Milic-Emili J. Expiratory flow limitation in stable asthmatic patients during resting breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156: 752-757.
 30. Tantucci C, Ellaffi M, Duguet A, Zelter M, Similowski T, Derenne J-P, Milic-Emili J. Dynamic hyperinflation and flow limitation during methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Eur Respir J* 1999, 14: 295-301.
 31. Sulc J, Volta CA, Ploysongsang Y, Eltayara L, Olivenstein R, Milic-Emili J. Flow limitation and dyspnoea in healthy supine subjects during methacholine challenge. *Eur Respir J* 1999, 14: 1326-1331.
 32. Koulouris NG, Retsou S, Kosmas E, Dimakou K, Malagari A, Matzikopoulos G, Koutsoukou A, Milic-Emili J, Jordanoglou J. Tidal expiratory flow limitation, dyspnoea and exercise capacity in patients with bilateral bronchiectasis. *Eur Respir J* (submitted).
 33. Kosmas EN, Retsou S, Koulouris NG, Papadima K, Malagari A, Dimakou K, Milic-Emili J, Jordanoglou JB. Exercise capacity in patients with bilateral diffuse bronchiectasis. *Eur Respir J* 2001, 18(33): 83s
 34. Polychronaki A, Kosmas EN, Retsou S, Dimitroulis I, Gaga M, Orphanidou D, Milic-Emili J, Koulouris NG. Exercise-induced expiratory flow limitation and exercise capacity in patients with bronchial asthma (presented in the 12th ERS Annual Congress 2002).
 35. Volta CA, Ploysongsang Y, Eltayara L, Sulc J, Milic-Emili J. A simple method to monitor performance of forced vital capacity. *J Appl Physiol* 1996, 80: 693-8.
 36. Jones MH, Davies SD, Kisling JA, Howard JM, Castile R, Tepper RS. Flow limitation in infants assessed by negative expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 713-717.
 37. Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emili J, Lisboa C. Role of inspiratory capacity on

- exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2000, 16: 269-275
38. Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emili J, Lisboa C. Breathing pattern and gas exchange at peak exercise in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2001, 17: 1120-1127
 39. Baydur A, Milic-Emili J. Expiratory flow limitation during spontaneous breathing. Comparison of patients with restrictive and obstructive respiratory disorders. *Chest* 1997, 112: 1017-23.
 40. Braggion C, Polese G, Fenzi V, Carli MV, Pradal U, Milic-Emili J. Detection of tidal expiratory flow limitation in infants with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 1998, 25(3): 213-215.
 41. Pankow W, Podszus T, Gutheil T, Penzel T, Peter JH, Von Wichert P. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure in obesity. *J Appl Physiol* 1998, 85: 1236-1243.
 42. Ferretti A, Gaimpiccolo P, Cavalli A, Milic-Emili J, Tantucci C. Expiratory flow limitation and orthopnea in massively obese subjects. *Chest* 2001, 119: 1401-1408.
 43. Duguet A, Taantucci C, Lozinguez O, Isnard R, Thomas D, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J, Similowski T. Expiratory flow limitation as a determinant of orthopnea in acute left heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35: 690-700.
 44. Milic-Emili J, Koulouris NG, D'Angelo E. Spirometry and flow-volume loops. *Eur Respir Mon* 1999, 12: 20-32.
 45. Johnson BD, Beck KC, Zeballos RJ, Weisman IM. Advances in pulmonary laboratory testing. *Chest* 1999, 116: 1377-1387.

Τα επίπεδα του υπεροξειδίου του υδρογόνου στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα ασθενών με άσθμα: Συσχέτιση με τη φλεγμονή στην προκλητή απόχρεμψη, τη λειτουργική και κλινική βαρύτητα της νόσου

Σ. Λουκίδης¹,
Δ. Μπούρος²,
Γ. Παπαθεοδώρου¹,
Π. Πανάγου¹,
Ν. Σιαφάκας²

¹Πνευμονολογική κλινική και Εργαστήριο κλινικής έρευνας 401 ΓΣΝΑ Αθήνα, ²Πανεπιστήμιο Κρήτης, Πνευμονολογική κλινική, Ηράκλειο

Λέξεις κλειδιά: υπεροξειδίο του υδρογόνου, σταθερό άσθμα, φλεγμονή αεραγωγών, βαρύτητα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) αποτελεί δείκτη οξειδωτικού stress σε φλεγμονώδεις παθήσεις των αεραγωγών χωρίς όμως να έχει διευκρινισθεί απόλυτα ο ρόλος του σε σχέση με τη συνυπάρχουσα φλεγμονή και κλινική βαρύτητα της κάθε νόσου. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσει, την κυτταρική προέλευση του H_2O_2 καθώς και τη σχέση του με την υποκείμενη φλεγμονή και κλινική βαρύτητα, σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα. Μελετήθηκαν 50 ασθενείς με ήπιο και μέτριο άσθμα. Το H_2O_2 μετρήθηκε στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα και συσχετίστηκε με παραμέτρους που εξέφραζαν κλινική και λειτουργική βαρύτητα (FEV_1 % αναμενόμενης, ημερήσια διακύμανση της $PEFR$, βαθμολογία συμπτωμάτων και βρογχική υπεραντιδραστικότητα στην ισταμίνη), καθώς και με παραμέτρους που εξέφραζαν την υποκείμενη φλεγμονή της νόσου (ολικός και % αριθμός κυττάρων στην προκλητή απόχρεμψη, επίπεδα ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης [ECP] στο υπερκείμενο των πτυέλων). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μέση τιμή (95%CI) της συγκέντρωσης του H_2O_2 στους ασθενείς με άσθμα ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με αυτή των φυσιολογικών ατόμων (0,67, 0,56-0,77 vs 0,2, 0,16-0,24 μM , $p < 0,0001$). Η διαφορά αυτή ήταν αποτέλεσμα της αυξημένης συγκέντρωσης του H_2O_2 στους ασθενείς με μέτριο άσθμα, σε σύγκριση με αυτή των ασθενών με ήπιο διαλείπον και ήπιο επιμένον άσθμα (0,95, 0,76-1,12 μM vs 0,59, 0,47-0,7 vs 0,27, 0,23-0,32 μM αντίστοιχα, $p < 0,0001$). Η συγκέντρωση του H_2O_2 συσχετιζόταν θετικά με τον αριθμό των

ηωσινοφίλων στη προκλητή απόχρεμψη καθώς και με τα επίπεδα της ECP. Ανάλογη συσχέτιση βρέθηκε με τα πολυμορφοπύρρηνα σε ασθενείς με μέτριο άσθμα. Θετικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του H_2O_2 , της βαθμολογίας συμπτωμάτων και της ημερήσιας διακύμανσης της PEF. Το H_2O_2 συσχετίζετο αρνητικά με την $FEV_1\%$ αναμενόμενης. Περαιτέρω ανάλυση που αφορούσε υποομάδες άσθματος που προέκυψαν ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και τη λήψη εισπνεομένων στεροειδών (ΕΣ) έδειξε ότι οι παραπάνω συσχετίσεις αφορούσαν μόνο τους ασθενείς με μέτριο άσθμα που δεν λάμβαναν ΕΣ. Συμπερασματικά τα ηωσινόφιλα είναι τα κύρια κύτταρα που παράγουν H_2O_2 σε ασθενείς με άσθμα ενώ φαίνεται ότι η παραγωγή του σε βαρύτερες μορφές εξαρτάται και από την παρουσία των ουδετεροφίλων. Ο ρόλος δε του H_2O_2 ως δείκτη αξιολόγησης της νόσου είναι περιορισμένος μιάς και εξαρτάται από τη λήψη ΕΣ και την κλινική βαρύτητα αυτής. *Πνεύμων 2002, 15(3):263-274.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το βρογχικό άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών που χαρακτηρίζεται από αναστρεψιμότητα της βρογχικής απόφραξης και από την παρουσία βρογχικής υπεραντιδραστικότητας¹. Η βαρύτητα της νόσου αξιολογείται με διάφορους τρόπους όπως η παρουσία συμπτωμάτων, η θεραπευτική αγωγή και ο λειτουργικός έλεγχος. Τα τελευταία χρόνια, για την αξιολόγηση της φλεγμονής της νόσου, χρησιμοποιείται η τεχνική της προκλητής απόχρεμψης². Η παραπάνω τεχνική εκτός από την ανάλυση του κυτταρικού πληθυσμού μπορεί να αξιολογήσει την παρουσία μεσολαβητών που έχουν ενεργό ρόλο στην παθογένεια της νόσου.

Το οξειδωτικό stress παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεια πολλών φλεγμονωδών παθήσεων του αναπνευστικού, συμπεριλαμβανομένου του άσθματος^{3,4}. Είναι επίσης γνωστό ότι το άσθμα χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση διαφόρων φλεγμονωδών κυττάρων όπως ηωσινόφιλα, μακροφάγα και ουδετερόφιλα. Η ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων οδηγεί σε παραγωγή οξειδωτικών μορίων όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2)⁵. Η συγκέντρωση του H_2O_2 αντιπροσωπεύει το οξειδωτικό stress και μετράται στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα. Το τελευταίο αποτελεί μία μέθοδο μη επεμβατική, με υψηλή αναπαραγωγιμότητα⁶, που καταδεικνύει βλάβες που έχουν επιβεβαιωθεί σε υλικά βρογχοσκόπησης⁷ και πτυέλων⁸.

Παραμένουν όμως ακόμα αρκετά ερωτήματα που αφορούν στην κυτταρική προέλευση του H_2O_2 και κυρίως την κλινική αξία του στο βρογχικό άσθμα μέσω των συσχετίσεων του με παραμέτρους που εκφράζουν τη φλεγμονή, την κλινική και τη λειτουργική βαρύτητα. Ο

σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να καταδείξει την κυτταρική προέλευση του H_2O_2 σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα και να αξιολογήσει τις πιθανές συσχετίσεις της συγκέντρωσης του H_2O_2 στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα με τεκμηριωμένες παραμέτρους που εκφράζουν τη φλεγμονή, την κλινική και τη λειτουργική βαρύτητα του βρογχικού άσθματος. Επιπρόσθετα να αξιολογήσει αν οι παραπάνω συσχετίσεις εξαρτώνται από τη λήψη εισπνεομένων στεροειδών (ΕΣ) και την ταξινόμηση της νόσου σε στάδια. Ως παραμέτρους φλεγμονής χρησιμοποιήσαμε τον ολικό και των επί τοις εκατό αριθμό κυττάρων στη προκλητή απόχρεμψη καθώς και τη συγκέντρωση της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης (ECP) στο υπερεκίμενο των πτυέλων. Η κλινική βαρύτητα αξιολογήθηκε με ένα σύστημα βαθμολόγησης συμπτωμάτων, ενώ η λειτουργική με την απλή σπироμέτρηση, τη διακύμανση της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEFR) και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα στην ισταμίνη.

ΥΛΙΚΟ

Μελετήθηκαν πενήντα ασθενείς με άσθμα (39 άνδρες, μέση ηλικία 29, SD 6, εύρος 19-43 έτη, FEV_1 82, SD 16, εύρος 49-110 % αναμενόμενης, Πίνακας 1). Τριάντα δύο από αυτούς ήταν αποπικοί με βάση τις θετικές δερματικές δοκιμασίες σε τουλάχιστο ένα από τα έξι κοινά αλλεργιογόνα. Η διάγνωση του άσθματος βασίστηκε στα κριτήρια του Αμερικανικού Ινστιτούτου Καρδιάς Πνευμόνων¹. Οι ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη μόνο αν ήταν κλινικά σταθεροί και δεν παρουσίαζαν παρόξυνση της νόσου από οποιοδήποτε εκλυτικό αίτιο για τουλάχιστο 4 εβδομάδες πριν την εισαγωγή τους στη

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών με βρογχικό άσθμα και ομάδας ελέγχου.

	Άσθμα						Μέτριο (n=20)
	Ομάδα Ελέγχου (n=15)	Ασθενείς (n=50)	ΕΣ (+) (n=20)	ΕΣ (-) (n=20)	Ήπιο διαλείπον (n=10)	Ήπιο επιμένον (n=20)	
Ηλικία (έτη)	30 (4) (19-37)	29 (6) (19-43)	30 (5) (19-36)	28 (7) (19-43)	30,5 (6) (22-43)	29 (5) (19-36)	29 (7) (19-43)
FEV ₁ % αναμ.	95 (3) (87-121)	82 (16) (49-110)	81 (14) (49-101)	76 (18) (59-110)	96 (5) (84-104)	92 (7) (80-110)	64 (9) (41-74)
PEFR διακύμανση (%)		12,5 (2) (7-34)	10 (2) (8-21)	14 (2,5) (7-34)	7 (2) (7-14)	12 (4) (10-24)	15 (6) (11-34)
% ηωσινόφιλα σε προκλητή απόχρεμψη	0,3 (0,7) (0-2)	7 (4) (0-20)	5 (1,5) (0-15)	9 (3) (2-20)	2 (1) (0-3)	5 (3) (1-15)	11,5 (6) (3-20)
Κλινική βαθμονόμηση (εύρος 0-12)		6 (2,5) (2-12)	6,5 (2) (3-11)	7 (2,5) (4-12)	3 (0,8) (2-4)	5 (1,4) (3-8)	8 (2) (4-12)
ECP(ng/ml)	19 (16) (0-132)	364 (579) (0-2850)	256 (357) (0-986)	624 (776) (0-2850)	58 (55) (0-178)	171 (336) (0-1084)	710 (712) (5-2850)

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή (SD) (εύρος) με εξαίρεση την ηλικία που εκφράζεται ως διάμεση τιμή (SD). Οι συντμήσεις εκφράζουν τα ακόλουθα: n= αριθμός ατόμων, ΕΣ= Εισπνεόμενα Στεροειδή, ECP= Ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη.

μελέτη. Είκοσι ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή (προπιονική φλουτικαζόνη 500 έως 1000 mg ημερησίως ή βουδεσονίδη 400 έως 800 mg ημερησίως). Κανείς δεν ελάμβανε άλλη αντιφλεγμονώδη αγωγή συμπεριλαμβανομένου των ανταγωνιστών λευκοτριενίων και της θεοφυλλίνης. Κανείς ασθενής δεν ελάμβανε βλεννολυτικά και κανένας δεν ευρίσκετο σε χρόνια οξυγονοθεραπεία. Είκοσι δύο ασθενείς ελάμβαναν μακράς δράσεως β₂ διεγέρτες δύο φορές την ημέρα (μερικοί από αυτούς χρησιμοποιούσαν περιστασιακά βραχείας δράσεως β₂ διεγέρτες ως θεραπεία ανακούφισης), ενώ οι υπόλοιποι είκοσι οκτώ χρησιμοποιούσαν ως μόνο θεραπευτικό μέσο μακράς ή βραχείας δράσεως β₂ διεγέρτες ως θεραπεία ανακούφισης. Οι ασθενείς με βρογχικό άσθμα χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες με βάση τη βαρύτητα της νόσου όπως αυτή εκφράζεται με τα κριτήρια του Αμερικανικού Ινστιτούτου Καρδιάς Πνευμόνων¹. Δέκα ασθενείς χαρακτηρίστηκαν ως ήπιο διαλείπον άσθμα, είκοσι ασθενείς χαρακτηρίστηκαν ως ήπιο επιμένον και είκοσι ασθενείς ως μέτριο.

Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 15 φυσιολογικά άτομα (11 άνδρες, μέση ηλικία 33 (7) έτη, εύρος 19-37, Πίνακας 1). Όλοι ήταν μη καπνιστές και δεν παρουσίαζαν λοίμωξη ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού για τουλάχιστο έξι εβδομάδες πριν από τη συμμε-

τοχή τους στη μελέτη. Δεν είχαν ιστορικό χρόνιας νόσου και δεν ελάμβαναν χρόνια φαρμακευτική αγωγή. Όλοι είχαν αρνητικό ιστορικό ατοπίας και αρνητικές δερματικές δοκιμασίες σε έξι κοινά αλλεργιογόνα. Όλοι είχαν φυσιολογική σπιρομέτρηση (FEV₁ 95 (3), εύρος 87-121 % αναμενόμενης) και δεν παρουσίαζαν βρογχική υπεραντιδραστικότητα, όπως αυτή μετρήθηκε με δοκιμασία πρόκλησης με ισταμίνη (PD₂₀ >0,800mg, μέση τιμή 1,45 με εύρος 0,95-1,9).

ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε όλους τους ασθενείς έγινε συλλογή συμπτωκώματος εκπνεόμενου αέρα με μέτρηση των επιπέδων του υπεροξειδίου του υδρογόνου, συλλογή πτυέλων με τη μέθοδο της προκλητής απόχρεμψης καθώς και έλεγχος αναπνευστικής λειτουργίας με την απλή σπιρομέτρηση. Η συλλογή των δύο δειγμάτων καθώς και η απλή σπιρομέτρηση έγινε την ίδια μέρα. Το άτομο που έκανε τις μετρήσεις του υπεροξειδίου του υδρογόνου καθώς και την κυτταρική ανάλυση της προκλητής απόχρεμψης δεν γνώριζε το κλινικό και λειτουργικό status των ασθενών.

Μετρήθηκαν τα επίπεδα του H₂O₂ και έγιναν οι ανάλογες συγκρίσεις με την ομάδα ελέγχου των φυσιολογικών ατόμων. Ακολούθησαν περαιτέρω συγκρίσεις στις

υποομάδες που προέκυψαν, μετά από αξιολόγηση της κλινικής βαρύτητας με βάση τις διεθνείς οδηγίες¹. Καταγράφηκε η επίδραση των εισπνεομένων στεροειδών στα επίπεδα του H_2O_2 για κάθε μια από τις ομάδες. Τα επίπεδα του H_2O_2 συσχετίστηκαν με τις παραμέτρους που εξέφραζαν κλινική και λειτουργική βαρύτητα, καθώς και με παραμέτρους που εξέφραζαν τη φλεγμονή όπως αυτή εκφράστηκε με τον κυτταρικό πληθυσμό από την προκλητή απόχρεμψη και τη συγκέντρωση της ECP στο υπερκείμενο των πτυέλων.

Συλλογή συμπτκνώματος εκπνεόμενου αέρα και μέτρηση υπεροξειδίου του υδρογόνου

Η συλλογή του συμπτκνώματος του εκπνεόμενου αέρα έγινε σε πρωινές ώρες χρησιμοποιώντας μία εναλλακτική μέθοδο ψύξεως των σωλήνων συλλογής. Το μηχανήμα που χρησιμοποιείται για την πρόκληση με ψυχρό αέρα λειτούργησε στη συγκεκριμένη μέθοδο ως μέσο παραγωγής ψυχρού αέρα σε θερμοκρασίες $-15^\circ C$ έως $-18^\circ C$ με ροή αέρα 80 λίτρα/λεπτό. Το ένα άκρο ενός διπλού γυάλινου σωλήνα μήκους 30 cm συνδέθηκε με το σημείο εξόδου του ψυχρού αέρα, ενώ στο άλλο άκρο γινόταν η εκπνοή των ατόμων της μελέτης. Ο σωλήνας στο επάνω μέρος είχε μία βαλβίδα 2 κατευθύνσεων (Hans Rudolf) με σκοπό να διακρίνεται η εισπνοή από την εκπνοή. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη πριν ξεκινήσουν τη διαδικασία συλλογής του συμπτκνώματος εκπνεόμενου αέρα έκαναν στοματοφαρυγγικές πλύσεις με νερό, ενώ η διαδικασία συλλογής έγινε σε καθιστική θέση με σταθερή και ήρεμη αναπνοή και για χρονικό διάστημα 10 λεπτών. Το συμπτκνώμα του εκπνεόμενου αέρα συλλέχθηκε στο άκρο που ήταν συνδεδεμένο με το μηχανήμα του ψυχρού αέρα και άμεσα διατηρήθηκε στους $-70^\circ C$ για τη μετέπειτα επεξεργασία. Με την παραπάνω μέθοδο συλλέγεται τουλάχιστο 1ml συμπτκνώματος του εκπνεόμενου αέρα σε πλαστικό σωληνάριο χωρητικότητας 3ml. Η μέτρηση όλων των δειγμάτων του H_2O_2 έγινε την ίδια ημέρα και σε διάστημα όχι μεγαλύτερο των 20 ημερών από τη στιγμή της συλλογής. Οι μετρήσεις έγιναν σε 4 χρονικές περιόδους (μικρότερος χρόνος μέτρησης 2 ημέρες – μεγαλύτερος χρόνος μέτρησης 20 ημέρες από τη συλλογή). Όλα τα δείγματα ελέγχθηκαν για την παρουσία σιέλου με τη μέθοδο ανίχνευσης της αμυλάσης. Η ανίχνευση αμυλάσης έγινε με φασματοφωτομετρική μέθοδο, χρησιμοποιώ-

ντας ως αντιδραστήριο το KONE Instr. Finland. Με αυτή τη μέθοδο, η α-αμυλάση του δείγματος και το ένζυμο α-γλυκοσιδάση υδρολύουν το υπόστρωμα π-νιτροφενυλο-α-δ μαλτοχεπταοσίδη σε γλυκόζη και π-νιτροφενόλη. Ακολουθεί η απελευθέρωση της π-νιτροφενόλης στα 405nm ($37^\circ C$) για 2 λεπτά. Σε δύο δείγματα έγινε έγχυση σιέλου με σκοπό να ελεγχθεί η ευαισθησία της μεθόδου. Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο που περιγράφηκε δεν ανευρέθηκε αμυλάση σε κανένα από τα δείγματα της μελέτης. Στα δείγματα που έγινε έγχυση σιέλου ανιχνεύθηκε αμυλάση >5000 IU. Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων του H_2O_2 ελέγχθηκε σε 2 διαφορετικές ημέρες σε 5 φυσιολογικούς και σε δέκα ασθενείς που επιλέχθηκαν τυχαία. Για τον έλεγχο σταθερότητας του δείγματος χρησιμοποιήθηκαν 10 άτομα (5 ασθενείς). Στα παραπάνω άτομα ελήφθησαν 4 ml δείγματος. Αυτή η ποσότητα χωρίστηκε σε 4 ίσα μέρη και η μέτρηση του H_2O_2 έγινε σε χρονικό διάστημα 2 ημερών, 1 εβδομάδας, 2 εβδομάδων και 3 εβδομάδων, που αποτελεί και το μέγιστο χρόνο μέτρησης που χρησιμοποιήθηκε για όλα τα δείγματα. Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων του H_2O_2 καθώς και η σταθερότητα των δειγμάτων εκτιμήθηκε όπως περιγράφηκε προηγούμενα στη βιβλιογραφία⁶.

Για τη μέτρηση του H_2O_2 χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω περιγραφείσα ενζυμική μέθοδος^{9,10}. Περιληπτικά 250 ml διαλύματος 420 mM $3',3,5,5'$ τετραμεθυλβενζιδίνης (διαλυμένης σε 0,42 M κιτρικού ρυθμιστικού διαλύματος, pH 3,8) και 10 ml διαλύματος 52,5 U/ml υπεροξειδάσης horseradish (HRP, Sigma Chemicals, St Louis, USA) αναμίχθηκαν με 250ml δείγματος εκπνεόμενου αέρα για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Το μείγμα αυτό οξειδώθηκε σε pH 1 με 10 ml διαλύματος θειικού οξέος 18 N. Το προϊόν της αντίδρασης προσδιορίστηκε ποσοτικά με απορρόφηση σε 450 nm, χρησιμοποιώντας φασματοφωτόμετρο διπλής ακτίνας (Uvicon 940, Kontron Instr.). Μετρήθηκε τελικά με αυτόματο αναλυτή (model EL 312 Biotec). Το κατώτερο όριο μέτρησης ήταν 0,1 mM H_2O_2 .

Προκλητή απόχρεμψη

Η προκλητή απόχρεμψη έγινε σύμφωνα με τη μέθοδο που έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία¹¹, λαμβάνοντας όλα τα προληπτικά μέτρα για την ασφάλεια της μεθόδου¹². Σε όλους τους ασθενείς έγινε βρογχοδιαστολή με εισπνοή β_2 διεγέρτη μέσω αεροθαλάμου (200-400

μg σαλβουταμόλης). Δεκαπέντε λεπτά αργότερα έγινε μέτρηση της FEV₁. Η τιμή αυτή της FEV₁ χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης αξιολόγησης για τις μετέπειτα μετρήσεις κατά τη διάρκεια της προκλητής απόχρεμψης. Αν η παραπάνω τιμή ήταν < 60% αναμενόμενης ή < 1L τότε οι εισπνοές ξεκινούσαν με διάλυμα φυσιολογικού ορού ενώ συγχρόνως μειωνόταν ο χρόνος εισπνοής του μείγματος. Αν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας η FEV₁ μειωνόταν μεταξύ 10-19% χορηγούσαμε ανάλογη δόση βρογχοδιασταλτικού και η διαδικασία συνεχιζόταν όταν αυτή επανερχόταν στα αρχικά επίπεδα. Αν παρουσίαζε πτώση > 20% η διαδικασία σταματούσε και χορηγούσαμε βρογχοδιαστολή σε ανάλογη δόση. Στην πλειονότητα των ασθενών χρησιμοποιήθηκε εισπνοή υπέρτονου φυσιολογικού ορού 3.5% με νεφελοποιητή DeVilbiss ultrasonic (2696 Somerset PA, USA). Σε ασθενείς και φυσιολογικούς ζητήθηκε να καθαρίσουν τις ρινικές τους εκκρίσεις και να κάνουν καλές στοματοφαρυγγικές πλύσεις με σκοπό να μειωθεί η πιθανότητα ανάμειξης του δείγματος πτυέλων με οπισθορινικές εκκρίσεις και σίελο. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας όλα τα άτομα της μελέτης έφεραν ρινοπίεστρο. Σε όλους ζητήθηκε να βήχουν βαθιά με χρονικά διαλείμματα 2-3 λεπτών, ανάλογα φυσικά και με τη λειτουργική βαρύτητα της νόσου. Το πρώτο δείγμα πτυέλων δεν χρησιμοποιήθηκε μιάς και πιστεύεται ότι περιέχει υψηλό ποσοστό πλακωδών κυττάρων¹³. Ελήφθησαν τουλάχιστο 2 ml προκλητής απόχρεμψης σε πλαστικό σωληνάριο. Το δείγμα θεωρήθηκε αξιόπιστο εφ' όσον τα πλακώδη κύτταρα ήταν < 30% από το σύνολο των φλεγμονωδών κυττάρων. Τα τελικά δείγματα μετρήθηκαν μετά από χρώση με May-Grunwald-Giemsa. Χρησιμοποιήθηκαν 2 πλακίδια ενώ μετρήθηκαν τουλάχιστο 400 φλεγμονώδη κύτταρα. Τα φλεγμονώδη κύτταρα των πτυέλων εκφράστηκαν ως απόλυτη τιμή (κύτταρα/gr πτυέλων) και ως ποσοστό επί τοις εκατό των ολικών μη επιθηλιακών κυττάρων. Ο ολικός αριθμός κυττάρων εκφράστηκε σε τιμή $\times 10^6 \text{ ml}^{-1}$. Όταν έγινε η μέτρηση της % ανάλυσης του κυτταρικού πληθυσμού δεν ήταν γνωστές οι τιμές του H₂O₂. Στους ασθενείς με βρογχικό άσθμα μετρήθηκε η ECP στο υπερχείμενο των πτυέλων με τη μέθοδο που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία². Χρησιμοποιήθηκε ενζυμική ανοσοφθοριομετρική μέθοδος (Pharmacia, Upsala, Sweden). Οι μετρήσεις των πτυέλων έγιναν την ίδια μέρα για όλους τους ασθενείς της κάθε ομάδας.

Λειτουργικές δοκιμασίες

Η μέτρηση του FEV₁ έγινε με σπιρόμετρο Vica-test, Mignhard, NL. Η καλύτερη προσπάθεια από τρεις, εκφραζόμενη σε επί τοις εκατό της αναμενόμενης χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη. Στην ομάδα ελέγχου καθώς και στους ασθενείς με ήπιο άσθμα έγινε δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης με ισταμίνη με σκοπό για τη μεν πρώτη τον αποκλεισμό ατόμων με βρογχική υπεραντιδραστικότητα, για τη δε δεύτερη για τον καθορισμό του βαθμού της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας με σκοπό την αξιολόγησή της ως παραμέτρου βαρύτητας του άσθματος. Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα μετρήθηκε με δοκιμασία πρόκλησης με ισταμίνη χρησιμοποιώντας το σύστημα APS Jaeger, Wurzburg, Germany με νεφελοποιητή Sandoz (Jaeger). Η PD₂₀ μετρήθηκε ως η δόση ισταμίνης που προκαλεί πτώση της FEV₁ κατά 20%. Ως απουσία βρογχικής υπεραντιδραστικότητας θεωρήθηκε PD₂₀ > 0,800mg. Η PD₂₀ υπολογίστηκε με τον υπολογισμό της ημιλογαριθμικής καμπύλης που περιγράφει τη σχέση δόσης-απάντησης¹⁴. Σε όλους τους ασθενείς με βρογχικό άσθμα μετρήθηκε η PEF_R δυο φορές ημερησίως (πρωί-βράδυ) και υπολογίστηκε η ημερήσια διακύμανση της PEF_R με τον ακόλουθο τύπο: βραδυνή-ημερήσια/μέση τιμή ημερησίας + βραδυνής $\times 100$.

Παράμετροι Αξιολόγησης

Φαρμακευτική θεραπεία

Σε όλους τους ασθενείς έγινε μια περαιτέρω ανάλυση με σκοπό να καταγραφεί η επίδραση των ΕΣ στα επίπεδα του H₂O₂ καθώς και στις διάφορες παραμέτρους αξιολόγησης. Η επίδραση των εισπνεομένων στεροειδών μελετήθηκε και στις υποομάδες που προέκυψαν μετά την περαιτέρω ανάλυση τους με βάση τη βαρύτητα της νόσου.

Η κλινική βαρύτητα της νόσου αξιολογήθηκε με βαθμολογία συμπτωμάτων τεκμηριωμένη βιβλιογραφικά¹⁵. Σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς ζητήθηκε να καταγράφουν τα καθημερινά τους συμπτώματα για χρονικό διάστημα δύο εβδομάδων. Τα συμπτώματα περιελάμβαναν το βήχα, την παρουσία συρίττους αναπνοής στη διάρκεια της ημέρας, τη δύσπνοια και τέλος την ύπαρξη νυχτερινής συμπτωματολογίας. Τα συμπτώματα βαθμολογήθηκαν με κλίμακα 0-3 (0=απουσία 1=ήπιο, 2=μέτριο, 3=βαρύ). Η βαθμολόγηση του κάθε συμπτώματος

προστίθετο συνολικά και υπήρχε ένας μέσος ημερήσιος όρος για την περίοδο της αξιολόγησης. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην αναπνευστική λειτουργία (FEV_1 , $PEFR$) μεταξύ της 1^{ης} και της 14^{ης} ημέρας (χρονικό διάστημα καταγραφής συμπτωμάτων).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

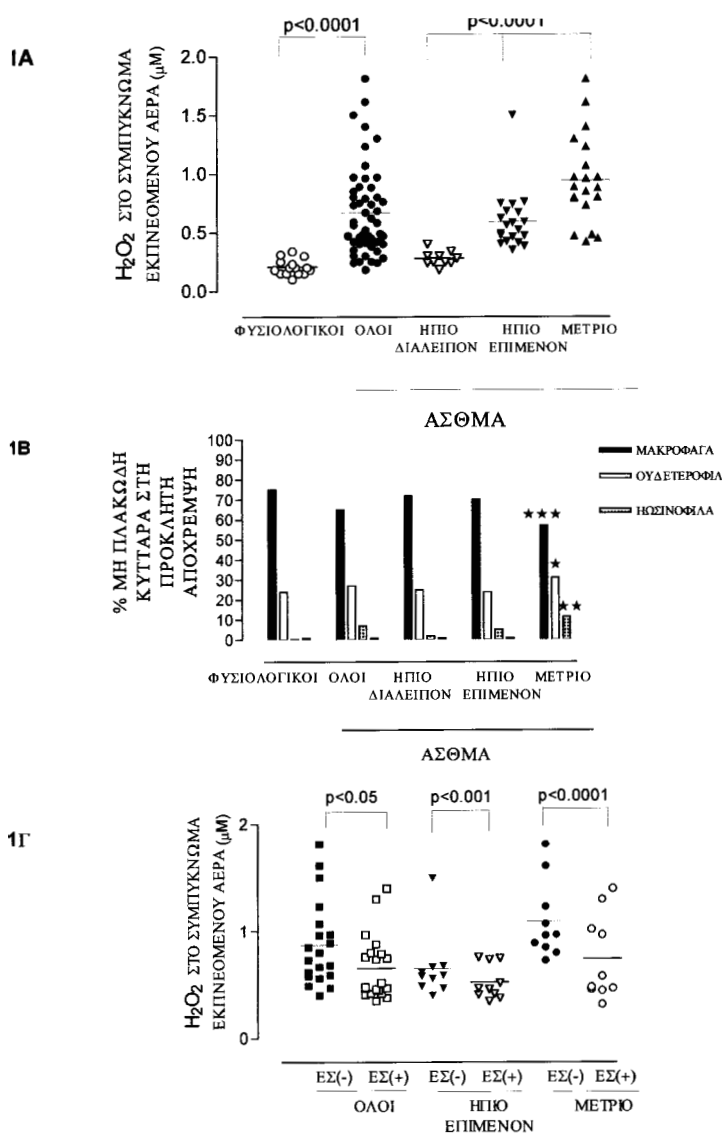
Οι τιμές που αφορούσαν στα χαρακτηριστικά των απόμων εκφράστηκαν ως μέση τιμή (SD) με το εύρος των τιμών σε παρένθεση. Όταν οι τιμές αφορούσαν συγκρίσεις μεταξύ παραμέτρων της μελέτης εκφράστηκαν ως μέση τιμή με 95% confidence intervals (CI) για τις διαφορές μεταξύ των τιμών. Όλες οι τιμές εξετάστηκαν για φυσιολογική κατανομή. Αν δεν κατανέμονταν φυσιολογικά, για τις στατιστικές συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Mann Whitney (non parametric Mann Whitney test). Αντίθετα σε φυσιολογικές κατανομές χρησιμοποιήθηκε το paired-t-test. Η φυσιολογική κατανομή των τιμών εξετάστηκε με το Shapiro Wilk's test. Οι παράμετροι από τις υποομάδες του άσθματος συγκρίθηκαν μεταξύ τους με one-way analysis of variance (ANOVA) με ανάλογο διορθωτικό post hoc test (Bonferoni) για τις πολλαπλές συγκρίσεις. Pearson's correlation coefficient χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση στατιστικής σημαντικής συσχέτισης μεταξύ παραμέτρων με φυσιολογική κατανομή ενώ για παραμέτρους με μη φυσιολογική κατανομή χρησιμοποιήθηκε το Spearman's correlation coefficient. Η παράλληλη συσχέτιση αξιολογήθηκε με στατιστικό μοντέλο πολλαπλών συσχετίσεων (SPSS 10 for windows). Τιμή $p < 0,05$ χαρακτηρίστηκε ως στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η επαναληψιμότητα της μεθόδου και των μετρήσεων μεταξύ 2 ημερών κατέδειξε μια μέση διαφορά τιμών 0,09 (0,03) μM για τους ασθενείς και 0,07 (0,04) μM για την ομάδα ελέγχου. Η σταθερότητα του H_2O_2 στα δείγματα που καταψύχθηκαν κατέδειξε μη στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις τέσσερις μετρήσεις 0,54 (0,21) μM μετά από δύο ημέρες, 0,58 (0,3) μM μετά από μία εβδομάδα, 0,6 (0,3) μετά από δύο εβδομάδες, 0,57 (0,4) μM μετά από τρεις εβδομάδες, $p=0,43$).

Η μέση τιμή (95%CI) της συγκέντρωσης του H_2O_2

στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα ασθματικών ασθενών ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη από αυτή της ομάδας ελέγχου (0,67, 0,56-0,77 μM vs 0,2, 0,16-0,24 μM , $p < 0,0001$, Εικόνα 1Α). Η στατιστικά αυτή σημαντική διαφορά οφειλόταν κυρίως στην αυξημένη συγκέντρωση του H_2O_2 στους ασθενείς με μέτριο άσθμα, μια και είχαν τιμές στατιστικά σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπιο διαλείπον και ήπιο επιμένον αντίστοιχα (0,94, 0,76-1,12 μM , 0,27, 0,23-0,32 μM και 0,59, 0,47-0,7 μM αντίστοιχα, $p < 0,0001$, Εικόνα 1Α). Οι ασθενείς με ήπιο διαλείπον, ήπιο επιμένον και μέτριο άσθμα είχαν στατιστικά υψηλότερες τιμές συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου ($p=0,04$, $p < 0,001$ και $p < 0,0001$ αντίστοιχα). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αποπικών και μη αποπικών ασθενών (0,7, 95%CI 0,6-0,8 vs 0,6, 95%CI 0,4-0,8, $p=0,08$). Και στις τέσσερις ομάδες ασθματικών παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ηωσινοφίλων το οποίο χαρακτηριζόταν από ανοδική τάση σε συνάρτηση με τη βαρύτητα της νόσου (0,3%, 95% CI 0,1-0,6, $7 \times 10^3/g$, 95% CI 2-8 για την ομάδα ελέγχου, 7%, 95% CI 2-9, $98 \times 10^3/g$, 95% CI 71-114 για όλους τους ασθματικούς, 2%, 95% CI 0,8-3, $21 \times 10^3/g$, 95% CI 14-27 για το ήπιο διαλείπον, 5%, 95% CI 2-7, $74 \times 10^3/g$, 95% CI 63-81 για το ήπιο επιμένον, 11,5%, 95% CI 4-13, $164 \times 10^3/g$, 95% CI 137-198 για το μέτριο άσθμα, Εικόνα 1Β, Πίνακας 1, $p < 0,001$ στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό στους ασθενείς με μέτριο άσθμα). Ο επί τοις εκατό αριθμός μακροφάγων ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος σε ασθενείς με μέτριο άσθμα συγκρινόμενος με αυτόν των ασθενών με ήπιο διαλείπον και ήπιο επιμένον (57%, 95% CI 51-60, $518 \times 10^3/g$, 95% CI 435-562, 72%, 95% CI 67-74, $737 \times 10^3/g$, 95% CI 637-816 και 70%, 95% CI 69-75, $621 \times 10^3/g$, 95% CI 577-703 αντίστοιχα, Εικόνα 1Β, $p < 0,0001$). Τέλος, οριακή στατιστική σημαντικότητα παρατηρήθηκε στον αριθμό των ουδετεροφίλων σε ασθενείς με μέτριο άσθμα συγκρινόμενους με τους αντίστοιχους με ήπιο διαλείπον και ήπιο επιμένον (31%, 95% CI 28-35, $255 \times 10^3/g$, 95% CI 211-273, 25%, 95% CI 20-26, $224 \times 10^3/g$, 95% CI 195-237 και 24%, 95% CI 21-25, $201 \times 10^3/g$, 95% CI 189-220 αντίστοιχα, Εικόνα 1Β, $p < 0,05$). Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στη συγκέντρωση της ECP στο υπερκείμενο των πτυέλων με τη μεγαλύτερη αύξηση να παρατηρείται σε ασθενείς με μέτριο άσθμα (Πίνακας 1, $p < 0,001$).



Εικόνα 1. Α) Συγκέντρωση υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα ασθενών με άσθμα (Όλοι $n=50$ ●, ήπιο διαλείπον $n=10$ ▽, ήπιο επιμένον $n=20$ ▼, μέτριο $n=20$ ▲) και φυσιολογικών ατόμων ($n=15$ ○). Κάθε σύμβολο παριστάνει τιμή για ένα άτομο μελέτης. Η συγκέντρωση του H_2O_2 στους ασθενείς με άσθμα ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη από εκείνη των φυσιολογικών ατόμων, $p < 0,0001$. Οι ασθενείς με μέτριο άσθμα είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές συγκρινόμενοι με αυτές των ασθενών με ήπιο επιμένον και ήπιο διαλείπον αντίστοιχα, $p < 0,0001$. Οι οριζόντιες γραμμές δείχνουν μέση τιμή. Β) % αριθμός μη πλακωδών κυττάρων από την ανάλυση της προκλητής απόχρεμψης ασθενών με άσθμα (όλοι, ήπιο διαλείπον, ήπιο επιμένον, μέτριο) και φυσιολογικών ατόμων. Ο μονήρης αστερίσκος υποδηλώνει στατιστικά υψηλότερο ποσοστό (%) ουδετεροφίλων σε ασθενείς με μέτριο άσθμα συγκρινόμενους με φυσιολογικούς και ασθματικούς με ήπια νόσο ($p < 0,05$). Ο διπλός αστερίσκος υποδηλώνει στατιστικά υψηλότερο ποσοστό (%) ηωσινοφίλων σε ασθενείς με μέτριο άσθμα συγκρινόμενους με φυσιολογικούς και ασθματικούς με ήπια νόσο ($p < 0,001$). Ο τριπλός αστερίσκος υποδηλώνει στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό (%) μακροφάγων σε ασθενείς με μέτριο άσθμα συγκρινόμενους με φυσιολογικούς και ασθματικούς με ήπια νόσο ($p < 0,0001$). Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή. Γ) Συγκέντρωση υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα ασθενών με άσθμα που ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή (ΕΣ) (Όλοι $n=20$ □, ήπιο επιμένον $n=10$ ▽, μέτριο $n=10$ ○) και αυτών που δεν ελάμβαναν ΕΣ (-) (Όλοι $n=20$ ■, ήπιο επιμένον $n=10$ ▼, μέτριο $n=10$ ●). Κάθε σύμβολο παριστάνει τιμή για ένα άτομο μελέτης. Η συγκέντρωση του H_2O_2 ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς με ΕΣ (+) συγκρινόμενους με ΕΣ (-) ($p < 0,05$ όλοι, $p < 0,001$ ήπιο επιμένον, $p < 0,0001$ μέτριο). Οι οριζόντιες γραμμές δείχνουν μέση τιμή.

Παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση τιμή (95%CI) της συγκέντρωσης του H_2O_2 μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν ΕΣ και αυτών που δεν ελάμβαναν (0,66, 0,52-0,8 μM vs 0,87, 0,68-1,05 μM , $p < 0,05$, Εικόνα 1Γ). Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μετά το διαχωρισμό των ασθενών σε ήπιο επιμέλλον και μέτριο άσθμα και με βάση πάντοτε τη λήψη ή όχι ΕΣ (0,65, 0,4-0,87 μM vs 0,52, 0,41-0,64 μM , $p < 0,001$ και 1,09, 0,83-1,34 μM vs 0,74, 0,46-1,02 μM , $p < 0,0001$ αντίστοιχα, Εικόνα 1Γ). Οι ασθενείς υπό ΕΣ είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές ηωσινοφίλων στην προκλητή απόχρεμψη καθώς και ECP στο υπερκείμενο των πτυέλων (Πίνακας 1, $p < 0,001$ και $p < 0,0001$ αντίστοιχα).

Σε όλους τους ασθματικούς ασθενείς παρατηρήθηκε μια θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ H_2O_2 , της συγκέντρωσης της ECP και του αριθμού των ηωσινοφίλων στη προκλητή απόχρεμψη (Πίνακας 2). Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μεταξύ H_2O_2 , κλινικού score βαρύτητας και διακύμανσης της PEF (Πίνακας 2). Μία αρνητικά στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ H_2O_2 και της $FEV_1\%$ αναμ. (Πίνακας 2). Η συγκέντρωση του H_2O_2 δεν συσχετιζόταν σημαντικά με τον αριθμό των μακροφάγων και πολυμορφοπύρηνων στη προκλητή απόχρεμψη καθώς και με το βαθμό της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας όπως αυτή εκφράσθηκε με την PD_{20} στην ισταμίνη (Πίνακας 2 για το κυτταρικό πληθυσμό και $r_s = 0,02$, $p = 0,77$ για την PD_{20}). Οι παραπάνω αναφερθείσες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις δεν παρατηρήθηκαν

όταν οι ασθενείς χωρίστηκαν σε υποομάδες με βάση τη βαρύτητα της νόσου και τη λήψη ΕΣ. Παρατηρήθηκαν μόνο σε ασθενείς με μέτριο άσθμα και κυρίως σε αυτούς που δεν ελάμβαναν εισπνεόμενα στεροειδή (Πίνακας 3). Περαιτέρω ανάλυση συσχετίσεων μεταξύ κυτταρικού πληθυσμού και συγκέντρωσης H_2O_2 κατέδειξε μια σημαντικά θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του H_2O_2 και του αριθμού των πολυμορφοπυρήνων σε ασθενείς με μέτριο άσθμα ($r = 0,6$, $p = 0,005$, Πίνακας 3). Ανάλογη θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε και με τον αριθμό των ηωσινοφίλων (Πίνακας 3). Στους ασθενείς με μέτριο άσθμα παρατηρήθηκε μια παράλληλη θετική σημαντική συσχέτιση των επιπέδων του H_2O_2 ως σταθερή μεταβλητή και του αριθμού των ηωσινοφίλων και ουδετεροφίλων στην προκλητή απόχρεμψη ($r = 0,64$, $p = 0,0002$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη δείξαμε ότι η αυξημένη συγκέντρωση του H_2O_2 στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα ασθενών με βρογχικό άσθμα εξαρτάται κυρίως από την ηωσινοφιλική φλεγμονή της νόσου, αν και στις πιο βαριές μορφές φαίνεται να συμμετέχουν στην παραγωγή του και τα ουδετερόφιλα. Η αύξηση αυτή επηρεάζεται σημαντικά από την κλινική βαρύτητα και τη λήψη ΕΣ. Τα παραπάνω ευρήματα τεκμηριώνουν την παρουσία αυξημένου οξειδωτικού stress στους αεραγωγούς ασθενών με άσθμα αλλά συγχρόνως περιορίζουν τον ρόλο του στην αξιολόγηση της φλεγμονής και της

Πίνακας 2. Συσχετίσεις μεταξύ συγκέντρωσης H_2O_2 και των κύριων κλινικών φλεγμονωδών και λειτουργικών παραμέτρων της μελέτης σε ασθενείς με άσθμα

	Συγκέντρωση H_2O_2 στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα											
	Όλοι		Ήπιο διαλείπον		Ήπιο επιμέλλον		Μέτριο		ΕΣ (-)		ΕΣ (+)	
	r_s	p value	r	p value	r	p value	r	p value	r	p value	r	p value
Μακροφάγα %	0,05	0,4	0,11	0,6	0,03	0,8	0,14	0,55	0,12	0,6	0,11	0,5
Πολυμορφοπύρηνα %	0,13	0,4	0,14	0,7	0,04	0,9	0,6	0,005	0,1	0,7	0,11	0,13
Ηωσινόφιλα %	0,48	0,0004	0,24	0,15	0,006	0,8	0,76	<0,0001	0,67	0,001	0,57	0,007
ECP	0,5	0,0002	0,23	0,25	0,34	0,1	0,61	<0,0001	0,76	<0,0001	0,55	0,01
FEV_1 % αναμ.	-0,68	<0,0001	-0,1	0,7	-0,005	0,8	-0,5	0,01	-0,64	0,001	0,14	0,2
PEFR (διακύμανση) %	0,3	<0,05	0,24	0,5	0,04	0,6	0,49	0,002	0,54	0,001	0,21	0,3
Κλινική βαθμονόμηση	0,55	<0,0001	0,1	0,7	0,14	0,5	0,46	0,005	0,43	0,002	0,19	0,1

Οι συσχετίσεις έγιναν με το Pearson's correlation coefficient για τις υποομάδες άσθματος και με το Spearman's correlation coefficient για το άσθμα σαν σύνολο. Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικώς σημαντική συσχέτιση.

Πίνακας 3. Συσχετίσεις μεταξύ συγκέντρωσης H_2O_2 και των κύριων κλινικών φλεγμονωδών και λειτουργικών παραμέτρων της μελέτης σε ασθενείς με ήπιο επιμέλλον και μέτριο άσθμα

	Ήπιο επιμέλλον				Μέτριο			
	ΕΣ(-)		ΕΣ(+)		ΕΣ(-)		ΕΣ(+)	
	r	p value	r	p value	r	p value	r	p value
Μακροφάγα %	0,01	0,65	0,14	0,1	0,13	0,21	0,14	0,55
Πολυμορφοπύρρηνα %	0,13	0,4	0,14	0,8	0,34	0,04	0,24	0,05
Ηωσινόφιλα %	0,21	0,06	0,08	0,55	0,68	<0,0001	0,36	<0,05
ECP	0,2	0,08	0,03	0,25	0,64	<0,0001	0,33	<0,05
FEV ₁ % αναμ	-0,07	0,11	-0,07	0,7	-0,54	0,002	-0,12	0,13
PEFR (διακύμανση) %	0,10	0,23	0,09	0,5	0,4	<0,05	0,19	0,09
Κλινική βαθμονόμηση	0,09	0,2	0,1	0,7	0,44	0,003	0,20	0,07

Οι συσχετίσεις έγιναν με το Pearson's correlation coefficient. Τα έντονα γράμματα υποδηλώνουν στατιστικώς σημαντική συσχέτιση

κλινικής βαρύτητας της νόσου.

Το οξειδωτικό stress προέρχεται από μια διαδικασία που περιλαμβάνει την παραγωγή οξειδωτικών μορίων με ταυτόχρονη όμως δραστηριότητα αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Φυσιολογικά η παραγωγή οξειδωτικών μορίων στους αεραγωγούς εξουδετερώνεται από τους διάφορους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος. Οι κύριες ενδοκυττάρια αντιοξειδωτικές ουσίες είναι η καταλάση, η υπεροξειδική δισμουτάση και η γλουταθιόνη. Η τελευταία προέρχεται από το εξαρτώμενο από το σελήνιο ένζυμο της περοξειδάσης της γλουταθιόνης. Η αυξημένη συγκέντρωση H_2O_2 στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα ασθματικών ασθενών δηλώνει αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών μορίων ή μειωμένη ικανότητα εξουδετέρωσης τους από τις αντιοξειδωτικές ουσίες. Αυτό φαίνεται να επιβεβαιώνεται από διάφορες μελέτες που ασχολούνται με τη μειωμένη αντιοξειδωτική δραστηριότητα στο άσθμα. Η δραστηριότητα της περοξειδάσης της γλουταθιόνης μειώνεται σε αιμοπετάλια ασθματικών ασθενών, ενώ η μείωση αυτή φαίνεται να είναι ανάλογη των επιπέδων του σεληνίου στον ορό¹⁶. Ανάλογα ευρήματα που αφορούν όμως βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και επιθηλιακά κύτταρα έχουν βρεθεί και για την υπεροξειδική δισμουτάση¹⁷. Είναι όμως ενδιαφέρον να τονισθεί ότι τα παραπάνω ευρήματα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ήπιο άσθμα και ειδικότερα σε αυτούς που ελέγχονται με θεραπεία εισπνεομένων στεροειδών. Αν λοιπόν αναλύσουμε τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης θα δούμε ότι το οξειδωτικό stress δεν αυξάνε-

ται στους ασθενείς με ήπιο διαλείπον άσθμα, ενώ περιορίζεται σημαντικά από τη χρήση ΕΣ στις άλλες δύο μορφές κλινικής ταξινόμησης της νόσου. Αυτές οι επισημάνσεις, σε συνδυασμό με τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αναφέρθηκαν για τη δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών μηχανισμών μας οδηγούν στη διατύπωση θεωρίας που υποστηρίζει ότι στις ήπιες μορφές της νόσου οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί εξουδετερώνουν τη δράση των οξειδωτικών μορίων, ενώ όσο η βαρύτητα της νόσου αυξάνεται δεν είναι επαρκείς για να ελέγξουν την αυξημένη παραγωγή τους. Η χορήγηση δε των ΕΣ φαίνεται να μειώνει την ανεπάρκεια αυτή έμμεσα, μέσω του ελέγχου που ασκεί στη φλεγμονώδη διαδικασία.

Πολλά δομικά και φλεγμονώδη κύτταρα ενεργοποιούνται στους αεραγωγούς ασθματικών ασθενών με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών μορίων⁵. Παρά την παραπάνω θεωρία, ο ρόλος των οξειδωτικών μορίων στην παθοφυσιολογία της νόσου παραμένει αδιευκρίνιστος, λόγω του ότι δεν έχει καθοριστεί επακριβώς ποιά κύτταρα συμμετέχουν στην παραγωγή οξειδωτικών μορίων και κατά πόσο διαφέρουν σε κάθε κλινικό στάδιο της νόσου. Είναι γνωστό από πολλές μελέτες ότι η ηωσινοφιλική φλεγμονή αποτελεί χαρακτηριστικό στοιχείο του ήπιου άσθματος ενώ η παρουσία ουδετερόφιλων μπορεί να χαρακτηρίζει τις σοβαρότερες μορφές της νόσου¹⁵. Η παρουσία δε ουδετερόφιλων στη προκλητή απόχρεμψη φαίνεται να χαρακτηρίζει τους ασθματικούς ασθενείς που παραμένουν συμπτωματικοί παρά τη χρήση ΕΣ. Η προκλητή από-

χρεμψη αποτελεί μία σημαντική, μη επεμβατική διαδικασία για την αξιολόγηση της φλεγμονής. Η αξία της στη μέτρηση των φλεγμονωδών κυττάρων καθώς και μεσολαβητών όπως η ECP έχει τονισθεί σε διάφορες μελέτες^{2,12,15}. Σήμερα πιστεύουμε ότι η παρουσία ηωσινοφίλων στα προκλητά πτύελα είναι ο πιο χρήσιμος δείκτης στην αξιολόγηση της φλεγμονής της νόσου μιάς και εκφράζει ευρήματα από βρογχικές βιοψίες, μειωμένη αναπνευστική λειτουργία και κλινική βαρύτητα νόσου^{18,19}. Τα ευρήματα της μελέτης μας επιβεβαίωσαν εν μέρει τις παραπάνω παρατηρήσεις τονίζοντας παράλληλα την προέλευση του H_2O_2 κυρίως από τα ηωσινόφιλα, με συμμετοχή των ουδετεροφίλων στις βαρύτερες μορφές της νόσου. Αν λοιπόν προσπαθήσει κανείς να συσχετίσει τα ευρήματα της μελέτης σε σχέση με τις μέχρι τώρα επικρατούσες απόψεις, θα οδηγηθεί στο συμπέρασμα ότι τα ηωσινόφιλα μετέχουν ως κύριο κύτταρο στην παραγωγή H_2O_2 , ενώ τα ουδετερόφιλα έχουν συμμετοχή ως επικουρικό κύτταρο στις βαρύτερες μορφές της νόσου. Η τελευταία παρατήρηση επιβεβαιώνεται από τη στατιστικά σημαντική συσχέτιση της παράλληλης εξάρτησης της συγκέντρωσης H_2O_2 από ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα στο μέτριο άσθμα. Επιπρόσθετα με τις παραπάνω θέσεις, τα αποτελέσματα της μελέτης συμφωνούν με προηγούμενες επισημάνσεις που θεωρούν τα ηωσινόφιλα ως τα πρωταρχικά κύτταρα που συμμετέχουν στην παραγωγή H_2O_2 ^{20,21} σε ασθματικούς, ενώ τα ουδετερόφιλα θεωρούνται σε γενική έννοια ως τα κύτταρα που απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες οξειδωτικών μορίων^{22,23}.

Ανάλογα ευρήματα με τη μελέτη μας έχουν βρεθεί σε ανάλογη μελέτη με παραπλήσιο σχεδιασμό που όμως διαφέρει σημαντικά στη μεθοδολογία²⁴. Οι κύριες διαφορές αφορούσαν το χωρισμό των ασθενών σε σχέση με την κλινική βαρύτητα της νόσου, μιάς και δεν χρησιμοποιήθηκαν διεθνείς οδηγίες για την ταξινόμηση. Επιπρόσθετα, δεν χρησιμοποιήθηκαν στην κυτταρική ανάλυση όλα τα κύτταρα παρά μόνο τα ηωσινόφιλα, ενώ τέλος δεν χρησιμοποιήθηκαν παράμετροι που τεκμηριωμένα εκφράζουν βαρύτητα άσθματος (διακύμανση της PEF, συμπτώματα).

Η παραπάνω διασταυρούμενη μελέτη δεν μπορεί να

αποδείξει μια τεκμηριωμένη σχέση μεταξύ ΕΣ και συγκέντρωσης H_2O_2 . Για τεκμηρίωση της παραπάνω σχέσης χρειάζονται διπλές τυφλές μελέτες με χρησιμοποίηση εικονικού φαρμάκου. Μια τέτοια μελέτη έχει δείξει ότι η συγκέντρωση του H_2O_2 σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων θεραπείας με ΕΣ μειώθηκε σημαντικά σε σχέση με τη θεραπεία με το εικονικό φάρμακο²⁵. Η δική μας μελέτη καθώς και ανάλογη στο παρελθόν²⁴ έδειξαν ότι η συγκέντρωση του H_2O_2 μειώνεται με τη χρησιμοποίηση ΕΣ. Υπάρχει όμως μελέτη που υποστηρίζει ότι τα στεροειδή δεν επηρεάζουν την απελευθέρωση του H_2O_2 από τα ηωσινόφιλα²⁶. Η διαφορετική αυτή όμως άποψη είναι ουσιαστικά αντίθετη με τη θεωρία ότι η φλεγμονή του άσθματος εκφράζεται κυρίως από τα ηωσινόφιλα τα οποία ελέγχονται από τα ΕΣ²⁷.

Οι διαφορετικές τιμές του H_2O_2 μεταξύ αυτών που λαμβάνουν ΕΣ και αυτών που δεν λαμβάνουν ΕΣ ουσιαστικά δεν εκφράζουν διαφορές στο οξειδωτικό stress αλλά διαφορές στην υποκείμενη ηωσινοφιλική φλεγμονή. Αυτό ουσιαστικά επιβεβαιώνεται από την ισχυρή συσχέτιση των ηωσινοφίλων και της ECP με τη συγκέντρωση H_2O_2 στους μη λαμβάνοντες ΕΣ, καθώς και από τη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης H_2O_2 και ουδετεροφίλων της προκλητής απόχρεμψης ανεξάρτητα από τη λήψη ΕΣ. Άλλωστε είναι γνωστή η αδυναμία των στεροειδών να αναστείλουν την παραγωγή H_2O_2 από τα ουδετερόφιλα²⁸. Όλα τα παραπάνω ουσιαστικά οδηγούν στη θεωρία ότι στους ασθματικούς ασθενείς η δράση των στεροειδών στην παραγωγή H_2O_2 εξαρτάται από τον κατασταλτικό τους ρόλο στην υποκείμενη ηωσινοφιλική φλεγμονή.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η συγκέντρωση του H_2O_2 στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα ασθματικών ασθενών είναι μεν αυξημένη, αλλά ο ρόλος του στην αξιολόγηση της φλεγμονής και της κλινικής βαρύτητας της νόσου είναι περιορισμένος, εξαρτώμενος από τη λήψη ΕΣ και από την κλινική ταξινόμηση αυτής. Παραμένει όμως ως μεγάλο ερωτηματικό αλλά και ως πρόκληση για μελλοντικές μελέτες κατά πόσον η χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών, μέσω της μείωσης των οξειδωτικών μορίων, θα προκαλεί την ανάλογη κλινική και λειτουργική βελτίωση της νόσου.

SUMMARY

Hydrogen peroxide in expired breath condensate: relationship with airway inflammation and asthma severity**S. Loukides, D. Bouros, G. Papatheodorou, P. Panagou, N. Siafakas**

Objective: To investigate which cells are the main source of hydrogen peroxide (H_2O_2) production in stable asthma and the possible relationship between H_2O_2 levels on the one hand, and airway inflammation and disease severity on the other. **Material and methods:** Fifty stable asthmatics with disease severity ranging from mild to moderate were studied. H_2O_2 was measured in expired breath condensate and its relationship with variables indicating asthma severity [e.g. $FEV_1\%$ pred, peak expiratory flow rate (PEFR) variability, symptoms score and airway responsiveness to histamine] or airway inflammation [differential cell counts in induced sputum, levels of eosinophil cationic protein (ECP) in sputum supernatant] was assessed. **Results:** Our results showed that mean (95% CI) concentrations of H_2O_2 were significantly elevated in patients with asthma compared to the values obtained from control subjects (.67, .56-.77 vs .2, .16-.24 mM, respectively, $P<.0001$). The difference was primarily due to the significantly increased H_2O_2 levels observed in moderate asthma patients as compared to those observed in patients with mild persistent or mild intermittent asthma (.95, .76-1.12 μM vs .59, .47-.7, vs .27, .23-.32 μM , respectively, $P<.0001$). H_2O_2 levels were positively related to sputum eosinophilia, as well as to ECP concentrations. A positive relationship was also found between H_2O_2 levels and neutrophil counts in patients with moderate asthma. H_2O_2 levels were also associated with symptoms score and PEFR variability. There was an inverse relationship between H_2O_2 levels and $FEV_1\%$ pred. Further analysis showed that the relationship between H_2O_2 levels and the examined variables was significant only in moderate asthma patients not receiving inhaled steroids. **Conclusions:** Eosinophils are the main H_2O_2 producing cells in asthma of varying severity, whereas neutrophils might also contribute to the much higher H_2O_2 levels observed in the more severe cases. The predictive value of H_2O_2 levels as regards disease severity and inflammatory activity is limited and depends on the use of inhaled steroids and the severity of the disease itself. *Pneumon* 2002, 15(3):263-274.

Key words: hydrogen peroxide, stable asthma, airway inflammation, severity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. National Institutes of Health. National Health, Lung and Blood Institute 1997. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication No 97-4051A.
2. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154: 308-17.
3. Dohlman AW, Black HR, Royall JA. Expired breath hydrogen peroxide is a marker of acute airway inflammation in paediatric patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148: 955-60.
4. Montuschi P, Corradi M, Giabattoni G, et al. Increased 8-isoprostane: a marker of oxidative stress in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: 216-20.
5. Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Rad Biol & Med* 1990, 9: 235-43.
6. Jobsis Q, Raatgeep HC, Schellekens SL, et al. Hydrogen peroxide in exhaled air of healthy children: reference values. *Eur Respir J* 1998, 12: 483-85.
7. Arias-Diaz J, Vara E, Torres-Mellero J et al. Nitrite/nitrate levels in bronchoalveolar lavage fluid of lung cancer patients. *Cancer* 1994, 74: 1546-51.
8. Kanazawa H, Shoji S, Yamada M, et al. Increased levels of nitric oxide derivatives in induced sputum in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99: 624-29.
9. Gallati H, Pracht I. Horseradish peroxidase: kinetic studies and optimization of peroxidase activity determination using the substrates H_2O_2 and 3,3', 5,5'-tetrameth-

- ylbenzidine. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985, 23: 453-60.
10. Loukides S, Horvath I, Wodehouse T, et al. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 991-94.
11. Keatings VM, Evans DJ, O'Connor BJ, et al. Cellular profiles in asthmatic airways: a comparison of induced sputum, bronchial washings and bronchoalveolar lavage. *Thorax* 1997, 52: 372-74.
12. Pizzichini MMM, Pizzichini E, Clelland L, et al. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 1501-08.
13. Keatings VM, O'Connor BJ, Wright LG, et al. Late response to allergen is associated with increased concentrations on TNF- α and interleukin-5 in induced sputum. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99: 693-98.
14. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, et al. Airway responsiveness: Standardized challenge tests with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J (Suppl)* 1993, 16: 53-83.
15. Louis R, Lau KCL, Bron AO, et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 9-16.
16. Misso NL, Powers KA, Gillon RL, et al. Reduced platelet glutathione peroxidase and selenium concentration in atopic asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 1996, 26: 838-47.
17. Smith CAD, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997, 350: 630-33.
18. Maestrelli P, Saetta M, di Stefano A, et al. Comparison of leukocyte counts in sputum, bronchial biopsies and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 542-48.
19. Lim S, Jatakanon A, John M, et al. Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation: assessment by various inflammatory markers in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 22-30.
20. Raible DG, Mohanty JG, Jaffe JS, et al. Hydrogen peroxide release from human eosinophils on fibronectin: scopoletin enhances eosinophil activation. *Free Radic Biol Med* 2000, 28: 1652-60.
21. Ayars G, Altman LC, McManus MM, et al. Injurious effect of the eosinophil peroxidase-Hydrogen Peroxide-Halide system and major basic protein on human nasal epithelium in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1989, 140: 125-31.
22. Vachier I, Channez P, Le Doucen C, et al. Enhancement of reactive oxygen species formation in stable and unstable asthmatic patients. *Eur Respir J* 1994, 7: 1585-92.
23. Repine JE, Bast AALT, Lankhorst IDA and the oxidative stress study group. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156: 341-57.
24. Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 1042-46.
25. Antczak A, Kurmanowska Z, Kasielski M, et al. Inhaled glucocorticosteroids decrease hydrogen peroxide level in expired air condensate in asthmatic patients. *Respir Med* 2000, 94: 416-21.
26. Lantero S, Oddera S, Silvestri M, et al. Budesonide down-regulates eosinophil locomotion but has no effects on ECP release or on hydrogen peroxide production. *Lung* 1999, 177: 219-28.
27. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell M, et al. Effect of inhaled and oral glucocorticosteroids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 542-48.
28. McLeish KR, Miller FN, Stelzer GT, et al. Mechanism by which methylprednisolone inhibits acute immune complex induced changes in vascular permeability. *Inflammation* 1986, 10: 321-32.

Καρκινοειδείς όγκοι πνεύμονος: Νεώτερη προσέγγιση με βάση την ιστολογική κατάταξη

Ν. Αναστασίου,^{1,2}
Δ. Ζαχείλας,³
Π. Παναγόπουλος,⁴
Κ. Γιακουμή,⁵
J. Levermet²

¹Θωρακοχειρουργική Κλινική 1ου Νοσοκομείου ΙΚΑ Αθηνών, ²Cardiothoracic Surgery Department, Glenfield Hospital, Leicester, UK, ³Πνευμονολογική Κλινική Νοσοκομείου "Αμαλία Φλέμινγκ", ⁴Β' Παθολογική Κλινική, 1ου Νοσοκομείου ΙΚΑ Αθηνών, ⁵Χειρουργική Κλινική, 1ο Νοσοκομείο ΙΚΑ Αθηνών

Λέξεις κλειδιά: νευροενδοκρινείς όγκοι πνεύμονος, ιστολογική ταξινόμηση, πρόγνωση, επιβίωση, θεραπεία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Τα βρογχικά καρκινοειδή κατατάσσονται στην κατηγορία των πνευμονικών νευροενδοκρινών όγκων η οποία επεκτείνεται από τα τυπικά καρκινοειδή έως και τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης επί συνόλου 38 ασθενών (22 άρρενες, 16 θήλεις, εύρος ηλικίας 28 έως 78 έτη), οι οποίοι υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση εκτομής καρκινοειδών όγκων πνεύμονος σε διάστημα 9 ετών (1988-1997). Σε 25 ασθενείς διενεργήθηκε λοβεκτομή, σε 4 βρογχοπλαστική επέμβαση, σε 3 πνευμονεκτομή ενώ σε 6 ασθενείς πραγματοποιήθηκε σφηνοειδής εκτομή όγκου. Τα αρχικά βιοπτικά δείγματα επανεξετάσθησαν και επαναταξινομήθηκαν με βάση τα νεώτερα κριτήρια. Δεν υπήρξε διεγχειρητική θνησιμότητα, ενώ η αρχική ιστολογική ανάλυση αποκάλυψε 28 περιπτώσεις τυπικών καρκινοειδών και 10 περιπτώσεις άτυπων καρκινοειδών. Η επαναταξινόμηση σύμφωνα με τα κριτήρια του Travis κατέταξε 4 περιπτώσεις άτυπων καρκινοειδών στα μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινή καρκινώματα (LCNEC) και 2 περιπτώσεις τυπικών στα άτυπα καρκινοειδή. Η επιβίωση ήταν στατιστικά υψηλότερη για τις περιπτώσεις τυπικών καρκινοειδών σε σύγκριση με αυτήν των άτυπων ($p=0.027$, Fisher's exact) ή των LCNE ($p=0.0008$, Fisher's exact). Ανοσοενισχυτική χημειοθεραπεία εδόθη σε 4 ασθενείς (3 άτυπα καρκινοειδή, 1 LCNEC). Συμπερασματικά, η αναγνώριση του ευρέος φάσματος της συμπεριφοράς των νευροενδοκρινών όγκων του πνεύμονος υποδεικνύει την αναγκαιότητα πολυπαραγοντικής θεραπευτικής προσέγγισης και αντιμετώπισης, κυρίως στους επιθετικότερους κυτταρικούς τύπους. *Πνεύμων* 2002, 15(3):286-290.

Αλληλογραφίας:
Ζαχείλας Δημήτριος, Ρόδων 39, Ν. Κηφισιά, ΤΚ:
14564, Αθήνα, Τηλ: 210.8001975, 6944 508.208,
210.80.46.860, e-mail: dimlzac@hol.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρκινοειδή είναι σχετικά σπάνιοι όγκοι και αποτελούν το 0,5%-

1% των πρωτοπαθών καρκίνων του πνεύμονος. Η κατάσταση που μέχρι προσφάτως είχε καθιερωθεί, διεχώριζε τρεις τύπους νευροενδοκρινικών όγκων: Τα τυπικά καρκινοειδή, τα άτυπα καρκινοειδή και τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (Arrigoni, 1972). Ο Travis και οι συνεργάτες του (1991) κατέταξαν τους higher grade μη μικροκυτταρικούς όγκους, που μέχρι πρόσφατα υπαγόntonταν στην κατηγορία των άτυπων καρκινοειδών, σε μια τέταρτη κατηγορία και συγκεκριμένα, σε αυτήν των μεγαλοκυτταρικών νευροενδοκρινών καρκινωμάτων.

ΣΚΟΠΟΣ

Σε αυτήν την αναδρομική μελέτη παρουσιάζεται η κλινική και παθολογική ανάλυση 38 περιπτώσεων ασθενών με όγκους καρκινοειδούς του πνεύμονος οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν μέσα σε διάστημα 8 ετών. Τα δεδομένα σε ότι αφορά την ηλικία, το φύλο, το ιστορικό καπνίσματος, τα συμπτώματα, την τεχνική που χρησιμοποιήθηκε για την χειρουργική εξαίρεση καθώς και την τελική έκβαση καταγράφησαν και αναλύθηκαν για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε μετεγχειρητική παρακολούθηση με το μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης να προσεγγίζει τα 8 έτη. Η επαναταξινόμηση έγινε με βάση τα νεώτερα ιστοπαθολογικά κριτήρια κατά Travis.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στο διάστημα μεταξύ Ιανουαρίου 1988 και Δεκεμβρίου 1996, 38 ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά. Οι 22 εξ αυτών ήταν άρρενες ενώ οι υπόλοιποι 16 θήλεις με ηλικιακό εύρος από 28 έως 78 έτη (μέσος όρος ηλικίας: 54,5 έτη). Ο μέσος όρος ηλικίας για τις γυναίκες, κατά τη στιγμή της διάγνωσης, ήταν 59,6 έτη (40-76 έτη), ενώ για τους άντρες 50,3 έτη (28-78 έτη).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε επαγγελματικό ιστορικό έκθεσης σε γνωστά καρκινογόνα ενώ το 55% αυτού του πληθυσμού ήταν μη καπνιστές (Πίνακας 1). Δεκαπέντε από τους ασθενείς δεν είχαν αρχικά συμπτώ-

ματα και η διάγνωση βασίστηκε στα ακτινογραφικά ευρήματα. Δύο ασθενείς παρουσιάστηκαν με θωρακικό εμπύημα, ενώ ένας με σύνδρομο καρκινοειδούς του οποίου η συμπτωματολογία περιελάμβανε πυρετό, ναυτία, έμετους, διάρροιες, υπόταση, συρίττουσα αναπνοή καθώς και αναπνευστική δυσχέρεια (respiratory distress). Στους υπόλοιπους ασθενείς κυριαρχούσαν τα συμπτώματα της βρογχικής απόφραξης (βήχας, δύσπνοια) και ακολουθούσε η αιμόπτυση (Πίνακας 2). Σε 19 ασθενείς ο όγκος ήταν ορατός κατά την βρογχοσκόπηση αν και η ενδοσκοπική βιοψία σε 12 από αυτούς ήταν θετική μόνο στους 7. Σε έναν ασθενή παρατηρήθηκε διαγνωστική αστοχία και λανθασμένα ετέθη η διάγνωση του αδενοκαρκινώματος. Η αντιμετώπιση των ασθενών περιελάμβανε ένα ευρύ φάσμα χειρουργικών τεχνικών (Πίνακας 3). Δεν καταγράφησαν μείζονες μετεγχειρητικές επιπλοκές ενώ η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν μηδενική. Η ιστοπαθολογική εξέταση του βιοπτικού υλικού ανέδειξε την παρουσία 28 τυπικών καρκινοειδών (25N0, 2 N1, 1 N2) και 10 άτυπων καρκινοειδών (6 N0, 3 N1, 1 N2). Η επανεξέταση και επαναταξινόμηση σύμφωνα με τα κριτήρια του Travis κατέταξε τέσσερις περιπτώσεις άτυπων καρκινοειδών στα μεγαλοκυτταρικά νευροενδοκρινή καρκινώματα (LCNEC) και 2 περιπτώσεις τυπικών στα άτυπα καρκινοειδή. Τα αποτελέσματα υπεβλήθησαν σε στατιστική ανάλυση με

Πίνακας 1. Κατανομή των ασθενών με βάση το ιστορικό καπνίσματος

	Θήλεις	Άρρενες	Σύνολο
Καπνιστές	2	5	7
Πρώην Καπνιστές	4	6	10
Μη Καπνιστές	10	11	21
Σύνολο	16	22	38

Πίνακας 2. Αρχικά συμπτώματα ασθενών

	Ασθενείς	
Αρχικά Συμπτώματα	No	%
Συμπτώματα βρογχικής απόφραξης ¹	13	36
Αιμόπτυση	9	23
Σύνδρομο καρκινοειδούς	1	2,7
Ασυμπτωματικοί	15	41

¹Συμπεριλαμβάνεται το θωρακικό εμπύημα

Πίνακας 3. Χειρουργικές επεμβάσεις

Επεμβατικές Τεχνικές			
	Δεξιά		Αριστερά
Πνευμονεκτομή	2	Πνευμονεκτομή	1
Μέση-κάτω λοβεκτομή	4		
Άνω λοβεκτομή	5	Άνω λοβεκτομή	6
Κάτω λοβεκτομή	3	Κάτω λοβεκτομή	7
Βρογχοτομή	4	Ενδοβρογχική εκτομή	1
VATS σφηνοειδής εκτομή	1	Σφηνοειδής εκτομή	2
Θωρακοτομή-σφηνοειδής εκτομή	2		
Σύνολο	21	Σύνολο	17

την μέθοδο Fisher's exact test. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης για όλους τους ασθενείς ήταν 38 μήνες (6-104 μήνες). Τριαντατρείς ασθενείς είναι υγιείς και ελεύθεροι νόσου ενώ πέντε ασθενείς απεβίωσαν (Πίνακας 4). Η επιβίωση ήταν στατιστικά υψηλότερη για τις περιπτώσεις τυπικών καρκινοειδών συγκρινόμενη με αυτήν των άτυπων ($p=0,027$, Fisher's exact) ή των LCNE ($p=0,0008$, Fisher's exact). Ανοσοενισχυτική χημειοθεραπεία εδόθη σε 4 ασθενείς (3 άτυπα καρκινοειδή, 1 LCNEC).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα καρκινοειδή αποτελούν σχετικά σπάνιους όγκους οι οποίοι φαίνεται να προέρχονται από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα ή από τα νευροεπιθηλιακά σώματα¹. Αν και αρχικώς εθεωρούντο τύπος βρογχικού αδενώματος (Muller, 1882), αργότερα διαχωρίστηκαν από τον Hamerl το 1937. Ο Warren και οι συνεργάτες του κατέταξαν τα καρκινοειδή στα νευροενδοκρινή νεοπλασμάτα εξ' αιτίας της καθ' υπεροχήν επικράτησης σε αυτά νευροενδοκρινικού προτύπου (pattern), σε αντίθεση με τους όγκους που παρουσιάζουν αδενική ή επιθηλιακή διαφοροποίηση². Το 1972 ο Arrigoni και οι συνεργάτες

του διαπίστωσαν ότι μία ομάδα καρκινοειδών παρουσιάζει ταχύτερη εξέλιξη, μεγαλύτερη συχνότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων και χειρότερη πρόγνωση³. Αυτή η ομάδα διαχωρίστηκε από τα τυπικά καρκινοειδή και αποτέλεσε την κατηγορία των ατύπων καρκινοειδών. Η νεότερη κατάταξη του Travis προσδιόρισε την κατηγορία των μεγαλοκυτταρικών νευροενδοκρινών καρκινωμάτων (LCNEC) τα οποία εθεωρούντο, με βάση τις παλαιότερες ταξινομήσεις, ως άτυπα καρκινοειδή και τα οποία εμφανίζουν: α) Χαρακτηριστική μικροσκοπική εικόνα νευροενδοκρινικού όγκου, β) κύτταρα μεγάλου μεγέθους, πολυγωνικά, με μειωμένο κλάσμα πυρήνος προς κυτταρόπλασμα και παρουσία πυρηνίσκων, γ) αυξημένη συχνότητα μιτώσεων και νεκρώσεων και δ) κύτταρα με νευροενδοκρινική συμπεριφορά η οποία εμφανίζεται με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους ή στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο⁴. Πολλές εργασίες αναφέρουν τα συμπτώματα από βρογχική απόφραξη ως πρωτεύοντα, σε ποσοστό 15% έως 25%, ενώ στην παρούσα σειρά το ποσοστό αυτό είναι σημαντικά μεγαλύτερο (36%)⁵. Η παρουσία αιμόπτυσης ποικίλλει από 18% έως 35% σε διάφορες εργασίες, ενώ η παρούσα σειρά, εμφανίζει συμπτώματα αιμόπτυσης σε ποσοστό 23% των ασθενών⁵. Ασυμπτωματικοί ασθενείς έχουν καταγραφεί σε ποσοστό 25% έως 60% από άλλους ερευνητές, με το ποσοστό αυτό να προσεγγίζει το 41% σε αυτή τη σειρά⁵. Η προσέγγιση και η σωστή αντιμετώπιση των καρκινοειδών του πνεύμονος καθορίζονται από την ακριβή διαγνωστική προσπέλαση και εκτίμηση, από την κατάταξη των όγκων αυτών καθώς και από την πλήρη και ολική χειρουργική εξαίρεση τους. Τα καρκινοειδή δεν σχετίζονται με την συνήθεια του καπνίσματος ενώ δεν φαί-

Πίνακας 4. Παρακολούθηση ασθενών

	Παρακολούθηση ¹			
	Υγιείς	Θάνατοι	Μέση	Εύρος
Τυπικά καρκινοειδή	26	0	48	6-104
Άτυπα καρκινοειδή	6	2	42	24-98
LCNE	1	3	19	6-36

¹Η παρακολούθηση δίδεται σε μήνες.

νεται να σχετίζονται και με περιβαλλοντικούς παράγοντες⁵. Η αναλογία εμφάνισής τους μεταξύ των δύο φύλων είναι 1:1 και οι ασθενείς συνήθως προσβάλλονται μία δεκαετία νωρίτερα απ' ό,τι συμβαίνει με τις υπόλοιπες κακοήθειες, με μέσο όρο ηλικίας διάγνωσης τα 50 έτη ενώ είναι πολύ σπάνιοι στα παιδιά⁵. Τα τυπικά καρκινοειδή χαρακτηρίζονται από αργή ανάπτυξη και παρουσιάζουν χαμηλή συχνότητα εμφάνισης λεμφαδενοικών μεταστάσεων καθώς και σημαντικά υψηλό δείκτη επιβίωσης, ενώ η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων είναι ασυνήθης, σε αντίθεση με τα άτυπα καρκινοειδή τα οποία δυνητικώς συμπεριφέρονται ως γνήσιοι κακοήθεις όγκοι⁶. Τα τυπικά, όπως και τα άτυπα καρκινοειδή μέχρι και σταδίου II, αντιμετωπίζονται χειρουργ-

γικά ενώ, πλήν εξαιρέσεων, η ανοσοενισχυτική καθώς και η παρηγορητική θεραπεία αποτελούν την αντιμετώπιση του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος^{5,7}. Σε ό,τι αφορά στα LCNEC η θεραπευτική προσέγγιση είναι πολυπαραγοντική, συμπεριλαμβάνοντας τόσο χειρουργική επέμβαση (εξασφάλιση πενταετούς επιβίωσης στο 25% των περιπτώσεων) όσο και προεγχειρητική ή και μετεγχειρητική ανοσοενισχυτική ή ακόμη και παρηγορητική θεραπεία^{5,7,8}. Η αναγνώριση της ευρέος φάσματος συμπεριφοράς των πνευμονικών νευροενδοκρινικών όγκων συμβάλλει στην επιλογή των πλέον ευέλκτων θεραπευτικών σχημάτων κατά το σχεδιασμό αντιμετώπισης των επιθετικών κυτταρικών τύπων^{9,10}.

SUMMARY

Carcinoid tumors of the lung: A new approach based on histology

N. Anastassiou, D. Zachilas, P. Panagopoulos, K. Giakoumis, J. Leverment

Objective: *Bronchial carcinoids are classified as pulmonary neuroendocrine neoplasms; the latter encompass a wide variety of tumors from typical carcinoid to small cell carcinoma. A retrospective analysis of 38 consecutive patients (22 male, 16 female, age range: 28-78 years) who had undergone resection surgery for bronchial carcinoid tumors in the period from 1988 to 1997, was performed. Material-methods:* Tumor resection surgery procedures included lobectomy (25 patients), bronchoplasty (4 patients), pneumonectomy (3 patients) and wedge resection (6 patients). The histologic appearance of original tissue sections was re-assessed applying the up-dated classification criteria for neuroendocrine neoplasms proposed by Travis. **Results:** No peri-operative mortality was reported. Original histologic examination identified 28 typical and 10 atypical carcinoid tumors. Four cases of atypical carcinoid tumors were reclassified as large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) and 2 cases of typical carcinoid tumors as atypical. Survival was significantly higher in patients with typical carcinoids compared to either LCNEC ($P=0.0008$, Fischer's exact) or atypical carcinoids ($P=0.027$, Fischer's exact). Only 4 patients (3 with atypical carcinoid, 1 with LCNEC) received adjuvant chemotherapy. **Conclusion:** The observed diversity in the behavior of pulmonary neuroendocrine neoplasms indicates the necessity of identifying the most virulent tumors and applying multi-modality regimens to such cases. *Pneumon 2002, 15(3):286-290.*

Key words: *pulmonary neuroendocrine tumours, histologic classification, prognosis, survival, treatment*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Carey FA, Save VE. Neuroendocrine differentiation in lung cancer. *J Pathol*, 1997, 182(1): 9-10.
- Warren WH, Gould VE, Faber LP et al. Neuroendocrine neoplasms of the bronchopulmonary tract. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985, 89: 819-825.
- Arrigoni MC, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumor of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1972, 64: 413.
- Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB Jr, Nieman L, Chrousos G, Pass H, Doppman J. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed

- criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*, 1991, 15(6): 529-53.
5. Benfield JR, Russel LA. Lung Carcinomas. In Baue AE. *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 6th Edition, vol. I, Appleton and Lange, Stamford Connecticut, 1996, 371-387.
 6. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, Koss MN. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22(8): 934-44.
 7. Hammond ME, Sause WT. Large cell neuroendocrine tumors of the lung. Clinical significance and histopathologic definition. *Cancer*, 1985, 56(7): 1624-9.
 8. Jiang SX, Kameya T, Shoji M, Dobashi Y, Shinada J, Yoshimura H. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a histologic and immunohistochemical study of 22 cases. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22(5): 526-37.
 9. Marty Ane CH, Costes V, Pujol JL et al. Carcinoid tumors of the lung: Do Atypical Features Require Aggressive Management? *Ann Thorac Surg*, 1995, 59: 78-83.
 10. Linnoila RI. Spectrum of neuroendocrine differentiation in lung cancer cell lines featured by cytomorphology, markers, and their corresponding tumors. *J Cell Biochem Suppl*, 1996, 24: 92-106.

Η μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής καταστάσεως στον ορό ασθενών με εξωνοσοκομειακή πνευμονία: συσχέτιση με τη βαρύτητα της νόσου

Κ. Κατσούλης¹,
Λ. Γκαναβίας²,
Θ. Κοντακιώτης²,
Α. Ναλμπάντης¹

¹Πνευμονολογική Κλινική 424 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, ²Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου "Παπανικολάου" Θεσσαλονίκης

Λέξεις-Κλειδιά: Εξωνοσοκομειακή πνευμονία, κριτήρια βαρύτητας, οξειδωτικό φορτίο, ολική αντιοξειδωτική κατάσταση

Αλληλογραφία:
Κατσούλης Κωνσταντίνος, Λαχανά 30, 54638 Θεσσαλονίκη, τηλ.: 2310-858910,
e-mail: kfocus@otenet.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η διαταραχή στην ισορροπία οξειδωτικών-αντιοξειδωτικών έχει αναφερθεί σε διάφορα νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας. Σκοπός της μελέτης ήταν η μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής καταστάσεως (TAS) στον ορό ασθενών με εξωνοσοκομειακή πνευμονία κατά τη νοσηλεία τους και η πιθανή συσχέτισή της με κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Μελετήθηκαν 30 ασθενείς (22 άνδρες- και 8 γυναίκες) ηλικίας 48 ± 21 ετών. Την 1η και 7η ημέρα νοσηλείας καταγράφονταν κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά ευρήματα και γινόταν βαθμολόγηση της βαρύτητας της πνευμονίας σύμφωνα με την κλίμακα κατά Fine. Στο ίδιο χρονικό διάστημα γινόταν μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής καταστάσεως στον ορό με χρωματομετρική μέθοδο στα 600 nm. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη τιμή TAS την 1η ημέρα (TAS1) ως προς αυτήν της 7ης (TAS2) ($0,84 \pm 0,13$ mmol/l και $1,00 \pm 0,17$ mmol/l αντιστοίχως, $p=0,0001$). Διαπιστώθηκε ότι ο λόγος TAS1/TAS2 σχετίζεται θετικά με τη διαφορά στη βαθμολογία βαρύτητας μεταξύ 1ης και 7ης ημέρας ($r=0,501$, $p=0,007$). Ο λόγος TAS1/TAS2 σχετίζεται αρνητικά με την PaO_2 στην εισαγωγή ($r=0,47$, $p=0,008$). Η μεταβολή στην TAS (TAS2-TAS1) σχετίζεται θετικά με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα ($r=0,399$, $p=0,029$). Η μεταβολή στην TAS (TAS2-TAS1) είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες πνευμονίας ($p=0,01$). Η μεταβολή επίσης στην TAS είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη όταν η πνευμονία οφείλεται σε Gram(-) μικρόβια ($p=0,032$). Τέλος, ο λόγος TAS1/TAS2 είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος όταν η πνευμονία εντοπίζεται αμφοτερόπλευρα στην ακτινογραφία ($p=0,023$). Συμπερασματικά, η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή πνευμονία είναι μειωμένη στο αρχικό στά-

διο της νόσου, στοιχείο ενδεικτικό της παρουσίας αυξημένου οξειδωτικού φορτίου. Η συσχέτιση που βρέθηκε με τη βαρύτητα της νόσου ίσως καθιστά τον προσδιορισμό της παραμέτρου αυτής χρήσιμη στην καθημερινή πρακτική, όπως χρήσιμη μπορεί να είναι και η χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή πνευμονία. *Πνεύμων* 2002, 15(3):295-304.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συμμετοχή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ΕΡΟ) έχει συσχετισθεί με ένα σημαντικό αριθμό νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος όπως το Σύνδρομο της Αναπνευστικής Δυσχέρειας του Ενήλικα (ARDS), η βρογχοπνευμονική δυσπλασία, το εμφύσημα, η πνευμονοκονίωση, η υπεροξία, η τοξικότητα της Μπλεομυκίνης, η κυστική ίνωση, το βρογχικό άσθμα κ.ά.¹. Η παραγωγή τους είναι αποτέλεσμα του φυσιολογικού αερόβιου μεταβολισμού και η εξουδετέρωσή τους γίνεται από μια σειρά αντιοξειδωτικών μηχανισμών που περιλαμβάνουν ένζυμα όπως η υπεροξειδική δισμουτάση, η καταλάση, η γλουταθειόνη αλλά και ουσίες όπως η αλβουμίνη, το ουρικό οξύ, η λακτοφερρίνη, το β-καροτένιο, οι βιταμίνες C και E κ.ά.^{2,3}. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών, είτε λόγω αυξημένης παραγωγής ΕΡΟ είτε λόγω διαταραχής στους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς, έχει επίπτωση τόσο σε κυτταρικό επίπεδο όσο και σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς⁴. Η ανίχνευση οξειδωτικού φορτίου μπορεί να γίνει είτε με την ανίχνευση των ίδιων των ΕΡΟ είτε με τον προσδιορισμό αντιοξειδωτικών ουσιών είτε τέλος με την ανίχνευση προϊόντων βλάβης που προκαλούν οι ΕΡΟ σε βασικά μόρια, όπως είναι για παράδειγμα τα προϊόντα λιπιδικής υπεροξειδώσεως⁵.

Σημαντική πηγή ενδογενούς παραγωγής ΕΡΟ αποτελούν τα διεγερμένα λευκοκύτταρα (ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα και μακροφάγα) τα οποία θεωρείται ότι παίζουν πρωτεύοντα ρόλο στο ARDS αλλά και σε άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις των πνευμόνων⁶⁻⁸. Τα κύτταρα αυτά μεταναστεύουν στους πνεύμονες και απελευθερώνουν ποικιλία τοξικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων και των ΕΡΟ, μέσα από τη διεργασία που είναι γνωστή ως "οξειδωτική έκρηξη". Αν και η απελευθέρωση αυτών των παραγόντων συμβάλλει στην άμυνα του οργανισμού, υπάρχουν διαρκώς αυξανόμενες αποδείξεις ότι μπορεί να έχουν και βλαπτικό αποτέλεσμα^{8,9}.

Η πνευμονία αποτελεί φλεγμονώδη νόσο του αναπνευστικού που χαρακτηρίζεται από μετανάστευση και συσσώρευση μακροφάγων και πολυμορφοπυρήνων στο πνευμονικό παρέγχυμα¹⁰. Υποθέσαμε συνεπώς ότι αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα αυξημένο φορτίο ΕΡΟ που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες για προσδιορισμό της ολικής αντιοξειδωτικής δραστηριότητας σε διάφορα βιολογικά υγρά, αποφεύγοντας έτσι την ανίχνευση συγκεκριμένων συστατικών του πολύπλοκου αντιοξειδωτικού αμυντικού συστήματος¹¹. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν, με τη χρήση μιας τέτοιας μεθόδου, να προσδιορισθεί η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση (Total antioxidant status = TAS) στον ορό ασθενών με εξωνοσοκομειακή πνευμονία και να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση με τη βαρύτητα και την πρόγνωση της νόσου έτσι όπως αυτή καθορίζεται από κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς

Μελετήθηκαν 30 ασθενείς (22 άνδρες και 8 γυναίκες) ηλικίας 48 ± 21 ετών οι οποίοι νοσηλεύθηκαν σε Πνευμονολογική κλινική για εξωνοσοκομειακή πνευμονία. Η διάγνωση βασίστηκε στην παρουσία εμπυρέτου σε συνδυασμό βήχα, με βλεννοπυώδη ή πυώδη απόχρεψη, με ή χωρίς λευκοκυττάρωση στο περιφερικό αίμα και με πύκνωση στην ακτινογραφία θώρακος που δεν προϋπήρχε.

Κατά την εισαγωγή τους καταγράφονταν η ηλικία και το ιστορικό καπνίσματος καθώς και προδιαθεσικοί για πνευμονία παράγοντες έτσι όπως καθορίζονται στις οδηγίες της ATS για αντιμετώπιση εξωνοσοκομειακής πνευμονίας¹². Επίσης, με βάση τις ίδιες οδηγίες, καταγράφονταν κριτήρια βαρύτητας σε κάθε ασθενή όπως η αναπνευστική συχνότητα, ο βαθμός υποξυγοναιμίας, η έκταση των ακτινολογικών ευρημάτων, η παρουσία κα-

ταπληξίας, η ανάγκη για χορήγηση αγγειοσπαστικών ουσιών και η μειωμένη διούρηση. Λήψη φλεβικού αίματος γινόταν για πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο καθώς και λήψη αρτηριακού αίματος για προσδιορισμό της μερικής πίεσεως του οξυγόνου (PaO_2) εισπνέοντας ατμοσφαιρικό αέρα. Για την ανίχνευση του αιτιολογικού παράγοντα της πνευμονίας γινόταν χρώση πτυέλων κατά Gram, καλλιέργεια πτυέλων ή/και αίματος και καλλιέργεια πλευριτικού υγρού (σε όσες περιπτώσεις διαπιστώθηκε υπεζωκοτική συλλογή). Σε ό,τι αφορά στην ακτινογραφία θώρακος γινόταν καταγραφή των ευρημάτων με βάση την ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη εντόπιση και την παρουσία ή όχι λοβώδους πυκνώσεως ή/και υπεζωκοτικής συλλογής. Τέλος, με βάση όλα τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα υπολογιζόταν για κάθε ασθενή μια συνολική βαθμολογία βαρύτητας σύμφωνα με την προτεινόμενη από τους Fine και συν. βαθμολόγηση για την κατάταξη της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας σε στάδια βαρύτητας¹³.

Ο ίδιος εργαστηριακός και ακτινολογικός έλεγχος επαναλήφθηκε την 7η ημέρα νοσηλείας, υπολογίζοντας ταυτόχρονα και τη νέα βαθμολογία βαρύτητας. Τόσο την 1η όσο και την 7η ημέρα νοσηλείας δείγμα φλεβικού αίματος λαμβάνονταν για προσδιορισμό της ολικής αντιοξειδωτικής καταστάσεως στον ορό.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή τιμές σακχάρου $>150 \text{ mg/ml}$ για αποφυγή ψευδώς αυξημένων οξειδωτικών από την αυτοοξείδωση της γλυκόζης. Επίσης αποκλείστηκαν ασθενείς που τον τελευταίο μήνα έπαιρναν φάρμακα που αναστέλλουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου όπως ακετυλοσαλικυλικό οξύ, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τριμεταζιδίνη ή νιμεσουλίδη.

Στους ασθενείς με σοβαρή υποξυγοναιμία έγινε συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου χωρίς η συγκέντρωση να ξεπεράσει το 40% (για αποφυγή παραγωγής EPO λόγω υπεροξίας). Σε όλους χορηγήθηκε αντιβιοτική αγωγή, ξεχωριστά ή σε συνδυασμό, όπως Αμοξυκυλλίνη + κλαβουλανικό οξύ, Μακρολίδη, Κεφαλοσπορίνη 2ης ή 3ης γενιάς με ή χωρίς Αμινογλυκοσίδη.

Μέθοδος

Η μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής καταστάσεως έγινε με τη χρησιμοποίηση του σχετικού εργαστηριακού συστήματος (kit) της εταιρείας Radox Ltd, Crum-

lin, Co. Antrim, UK. Η μέθοδος στηρίζεται στην ιδιότητα του ABTS (2,2'-azinobis-3-ethyl-behothiazoline-6-sulphonate) να αντιδρά με μια υπεροξειδάση (μεταμυοσφαιρίνη) και να σχηματίζει το ελεύθερο κλάσμα ABTS+. Το κλάσμα αυτό έχει κυανοπράσινο χρώμα και ανιχνεύεται στα 600 nm. Η παρουσία αντιοξειδωτικών στο δείγμα αναστέλλει την παραγωγή αυτού του χρώματος σε βαθμό ανάλογο με τη συγκέντρωσή τους. Η μέτρηση έγινε σε αναλυτή Dimension DU PONT-DADE στα 600 nm μήκος κύματος και το αντιδραστήριο βαθμονομήθηκε με τα standards που περιλαμβάνονται στο σύστημα.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο Statistical Program For Social Science (SPSS version 9.0). Η σύγκριση των διαφορών των μέσων τιμών της TAS εισόδου - 7ης ημέρας νοσηλείας, έγινε με την κατά ζεύγη ανάλυση (paired t-test). Η συσχέτιση των μεταβολών της TAS (ΔTAS) κατά την εισαγωγή του ασθενούς (TAS1) και κατά την 7η ημέρα νοσηλείας (TAS2) με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων κατά την εισαγωγή και με την παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων καθώς και του λόγου TAS1/TAS2 με την PaO_2 εισαγωγής και με τη μεταβολή στη βαθμολογία βαρύτητας (ΔScore) έγινε με τη συσχέτιση κατά Pearson. Επιπλέον, η σύγκριση της ΔTAS μεταξύ των ασθενών με προδιαθεσικούς ή όχι παράγοντες πνευμονίας και με την ανεύρεση Gram(+) ή Gram(-) πνευμονιών, καθώς και η σύγκριση του λόγου TAS1/TAS2 σε ασθενείς με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη πνευμονία έγινε με μη κατά ζεύγη ανάλυση (unpaired t-test). Ως στατιστικά σημαντικές διαφορές θεωρήθηκαν αυτές που είχαν $p < 0,05$.

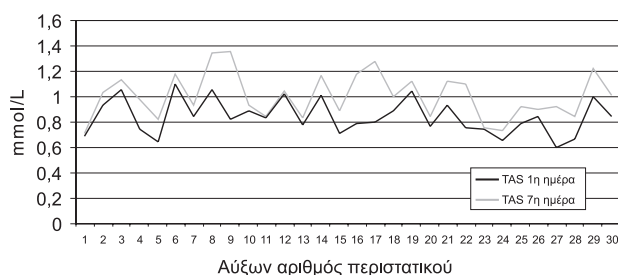
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ασθενείς

Όλοι οι ασθενείς είχαν καλή έκβαση χωρίς ανάγκη νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Δεκαεννιά από αυτούς ήταν καπνιστές, έντεκα είχαν προδιαθεσικούς παράγοντες για πνευμονία (καρδιακή ανεπάρκεια $n=5$, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια $n=4$, ανοσοκαταστολή $n=2$) και είκοσι είχαν λευκοκυττάρω-

ση $>20.000/\kappa.\chi\iota\lambda.$ στο περιφερικό αίμα κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Δεκατέσσερις εμφάνισαν επιπλοκή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους (παραπνευμονική συλλογή $n=10$, εμπύημα $=3$, αρθρίτιδα $n=1$). Από τους τρεις ασθενείς που εμφάνισαν εμπύημα, οι δύο αντιμετωπίστηκαν με θωρακική παροχέτευση ενώ ο ένας διακομίστηκε σε θωρακοχειρουργικό τμήμα για χειρουργική αντιμετώπιση με ανοιχτή θωρακοτομή.

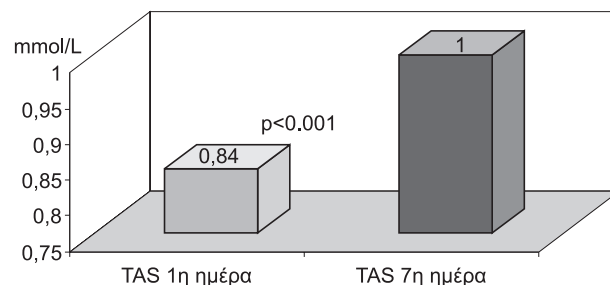
Πέντε μόνον ασθενείς είχαν αμφοτερόπλευρη εντόπιση στην ακτινογραφία θώρακος, ενώ σε έντεκα συνολικά διαπιστώθηκε λοβώδης πύκνωση. Ο αιτιολογικός παράγοντας της πνευμονίας εντοπίστηκε σε 12 ασθενείς (ποσοστό 40%). Πέντε περιπτώσεις αφορούσαν σε Στρεπτόκοκκο της πνευμονίας και οι υπόλοιπες σε Gram(-) μικρόβια (Αιμόφιλος ινφλουέντζας, Μοραξέλλα, Κλεμπσιέλλα, Acinetobacter).



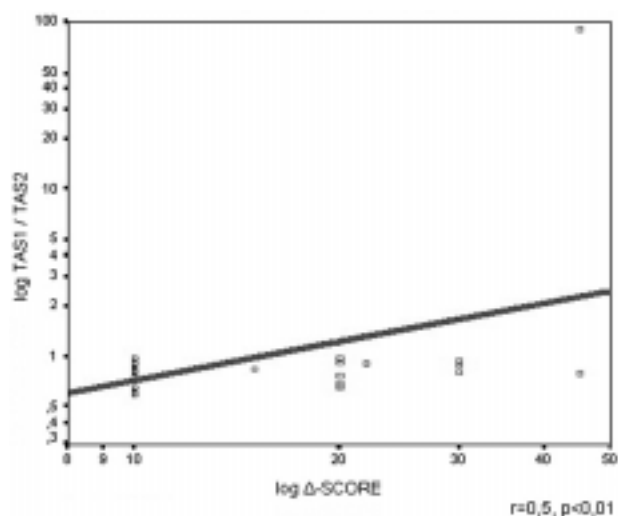
Εικόνα 1. TAS 1ης έναντι 7ης ημέρας

Ολική αντιοξειδωτική κατάσταση (TAS)

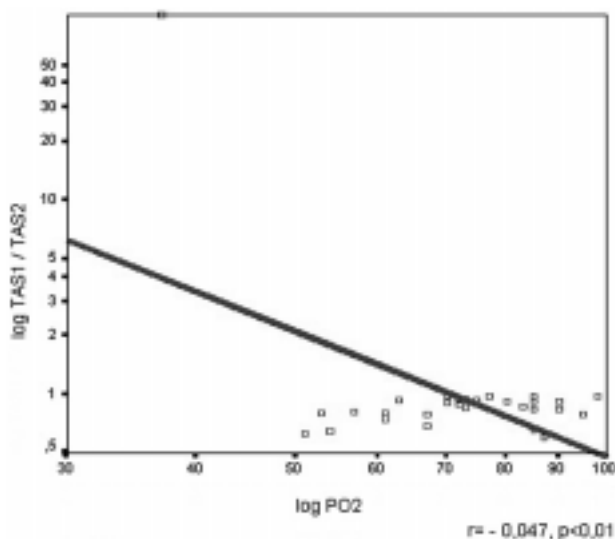
Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της TAS κατά την εισαγωγή ($TAS1=0,84\pm0,13$ mmol/l) ως προς την τιμή της 7ης ημέρας νοσηλείας ($TAS2=1,00\pm0,17$ mmol/l) ($p=0,0001$) (Εικόνες 1 και 2). Δεν διαπιστώθηκε κάποια συσχέτιση με την ηλικία, το κάπνισμα, το ύψος του πυρετού κατά την εισαγωγή ή τη διάρκεια του πυρετού κατά τη νοσηλεία, τον απόλυτο αριθμό ή το % ποσοστό των πολυμορφοπυρήνων στο περιφερικό αίμα, την ταχύτητα καθιζήσεως των ερυθρών (ΤΚΕ) ή την εμφάνιση επιπλοκών. Διαπιστώθηκε όμως ότι: 1) Ο λόγος $TAS1/TAS2$ σχετίζεται θετικά με τη διαφορά στη βαθμολογία βαρύτητας μεταξύ 1ης και 7ης ημέρας νοσηλείας ($r=0,501$, $p=0,007$) (Εικόνα 3), 2) ο λόγος $TAS1/TAS2$ σχετίζεται αρνητικά με την PaO_2 κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ($r=0,47$, $p=0,008$) (Εικόνα 4), 3) η ΔTAS



Εικόνα 2. Σύγκριση τιμών TAS 1ης έναντι 7ης ημέρας



Εικόνα 3. Σχέση λόγου $TAS1/TAS2$ με τη μεταβολή της βαρύτητας της πνευμονίας

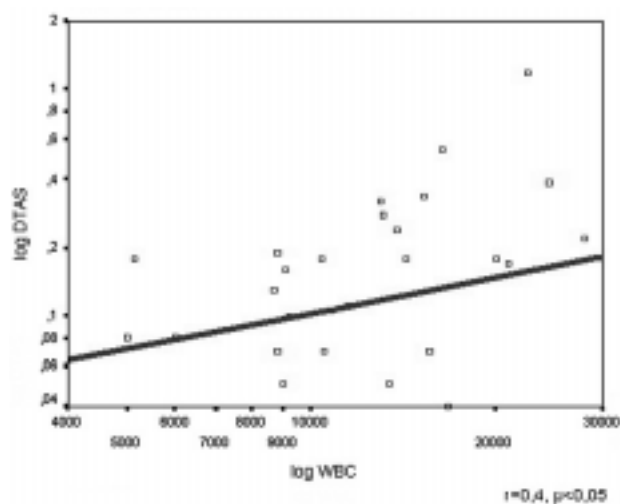


Εικόνα 4. Λόγος $TAS1/TAS2$ σε σχέση με την PaO_2 εισόδου

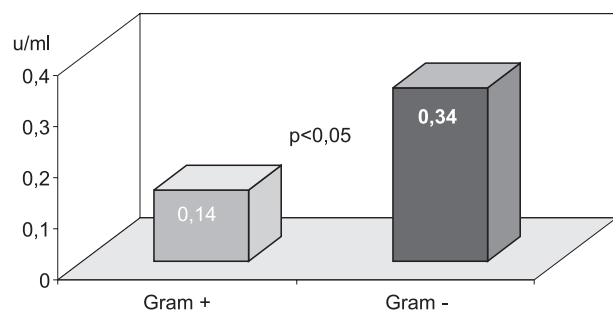
σχετίζεται θετικά με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα ($r=0,399$, $p=0,029$) (Εικόνα 5), 4) η ΔΤΑΣ επίσης είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες για πνευμονία σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν ($0,11 \pm 0,095$ και $0,32 \pm 0,032$ αντιστοίχως, $p=0,01$) (Εικόνα 6), 5) η μεταβολή επίσης στην ΤΑΣ είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη όταν η πνευμονία οφείλεται σε Gram(-) μικρόβια ($0,34 \pm 0,41$ mmol/l) σε σχέση με τις περιπτώσεις που οφείλεται σε Gram(+) ($0,14 \pm 0,10$ mmol/l) ($p=0,032$) (Εικόνα 7), 6) και τέλος, ο λόγος ΤΑΣ1/ΤΑΣ2 είναι στατιστικά μεγαλύτερος όταν η πνευμονία εντοπίζεται αμφοτερόπλευρα στην ακτινογραφία θώρακος ($p=0,023$) (Εικόνα 8).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη αυτή δείξαμε ότι η ολική αντιοξειδωτική



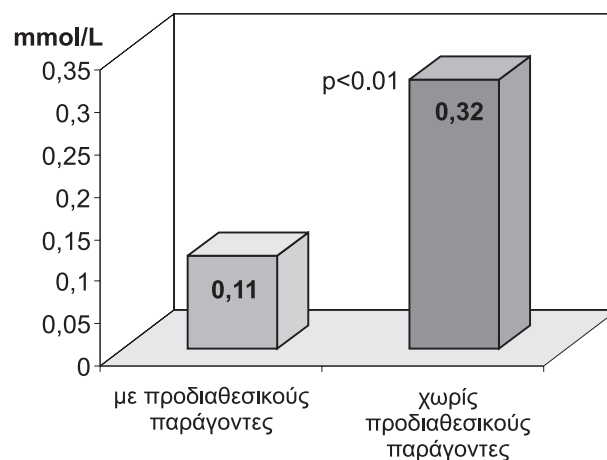
Εικόνα 5. Σχέση μεταβολής ΤΑΣ με τον αριθμό των λευκών



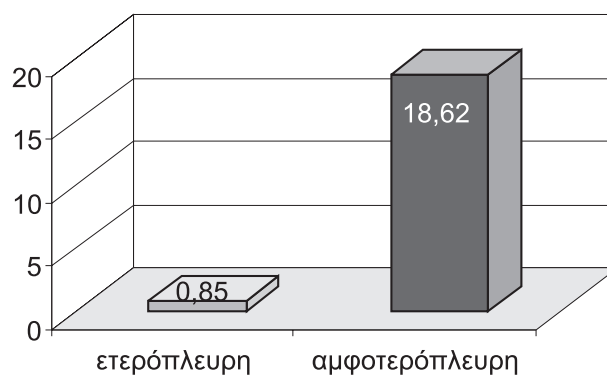
Εικόνα 7. ΔΤΑΣ μεταξύ Gram + και Gram - πνευμονιών

κατάσταση στον ορό ασθενών με εξωνοσοκομειακή πνευμονία είναι μειωμένη κατά τα πρώτα στάδια της νόσου, ενδεικτική παρουσίας αυξημένου οξειδωτικού φορτίου, και αυξάνεται μετά από μια εβδομάδα νοσηλείας με κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Αυτή η αύξηση συμβαδίζει και με την κλινική και εργαστηριακή βελτίωση των ασθενών. Επίσης η αντιοξειδωτική κατάσταση σχετίζεται με την παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων για εμφάνιση πνευμονίας, με την κατηγορία των υπεύθυνων μικροβίων, αλλά και με σημαντικά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα που καθορίζουν τη βαρύτητα και την πρόγνωση της νόσου.

Η παρουσία αυξημένου οξειδωτικού φορτίου στο αίμα ασθενών με πνευμονία έχει καταγραφεί από τους



Εικόνα 6. ΔΤΑΣ σε ασθενείς με και χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες πνευμονίας



Εικόνα 8. Λόγος ΤΑΣ1/ΤΑΣ2 σε αμφοτερόπλευρη - ετερόπλευρη πνευμονία

Umeki και συν. οι οποίοι διαπίστωσαν αυξημένη παραγωγή υπεροξειδικού ανιόντος σε συνδυασμό με μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα, έτσι όπως αυτή προσδιορίστηκε μέσω μειωμένης δραστηριότητας της υπεροξειδικής δισμουτάσης. Οι μεταβολές αυτές ήταν ακόμη μεγαλύτερες σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, θεωρώντας ότι η μειωμένη δραστηριότητα της υπεροξειδικής δισμουτάσης ίσως να ήταν κατά ένα μέρος υπεύθυνη και για τη μειωμένη άμυνα αυτών των ασθενών¹⁴. Οι Braun και συν. ανέφεραν αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τα ουδετερόφιλα του αίματος σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονία¹⁵. Διαπίστωσαν επίσης ότι η παραγωγή αυτή είναι μεγαλύτερη από τα ουδετερόφιλα του μικτού φλεβικού αίματος σε σχέση με του αρτηριακού, υποστηρίζοντας έτσι τη θεωρία ότι στην πνευμονία παρατηρείται μετανάστευση ενεργοποιημένων ουδετεροφίλων από τη συστηματική στην πνευμονική κυκλοφορία.

Οι Nowak και συν. σε δύο μελέτες τους αναφέρονται σε αυξημένα προϊόντα λιπιδικής υπεροξειδωσέως στον ορό ασθενών με πνευμονία, τα οποία συνιστούν έμμεσο δείκτη παρουσίας οξειδωτικού φορτίου, καθώς είναι προϊόντα βλάβης των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης ως αποτέλεσμα δράσεως EPO^{16,17}.

Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης φαίνεται να συμφωνούν κατά κάποιον τρόπο με τα προηγούμενα, καθώς η αυξημένη παραγωγή EPO ίσως να συμβαδίζει με μια ανεπάρκεια στον ολικό αντιοξειδωτικό μηχανισμό. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει και το γεγονός ότι αναφέρεται συσχέτιση των προϊόντων λιπιδικής υπεροξειδωσέως με τα ακτινολογικά ευρήματα και τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων¹⁷, κάτι που διαπιστώσαμε και στην παρούσα μελέτη σε ότι αφορά την ολική αντιοξειδωτική κατάσταση. Τόσον όμως τα προϊόντα λιπιδικής υπεροξειδωσέως όσον και η ολική αντιοξειδωτική κατάσταση δεν φαίνεται να σχετίζονται με την ηλικία ή το κάπνισμα, παρά τις ενδείξεις ότι ο καπνός του τσιγάρου αποτελεί σημαντική πηγή οξειδωτικών ουσιών¹⁸.

Η παρουσία οξειδωτικού φορτίου στην πνευμονία και ο ρόλος που διαδραματίζουν σε αυτό τα διάφορα φαγοκύτταρα έχει διερευνηθεί και σε άλλα βιολογικά υλικά. Έτσι η παραγωγή EPO με τη μέθοδο της χημειοφωταύγειας βρέθηκε αυξημένη στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, ακόμα και σε ανοσοκατασταλμένους¹⁹. Το αποτέλεσμα αυτό αποδόθηκε κυρίως στην επιστράτευση

και ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων καθώς υπήρχε συσχέτιση με το ποσοστό τους και με τα επίπεδα της μυελοϋπεροξειδάσης που αποτελεί το βασικό ένζυμο για την "οξειδωτική έκρηξη" και την αντιμικροβιακή τους δράση^{19,8}. Σε βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα διασωληνωμένων ασθενών με εικόνα βρογχοπνευμονίας διαπιστώθηκε αυξημένη συγκέντρωση παραγώγων του μονοξειδίου του αζώτου και συσχέτιση αυτών με τον αριθμό των ουδετεροφίλων και την παραγωγή μυελοϋπεροξειδάσης και ελαστάσης που χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες ενεργοποίησης των ουδετεροφίλων²⁰. Αλλά και στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα μετρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) τόσο σε ασθενείς με ARDS όσο και σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω πνευμονίας²¹.

Ο ρόλος τόσο των ουδετεροφίλων όσο και των μακροφάγων στην άμυνα του οργανισμού και ειδικά στην πνευμονία έχει αναγνωρισθεί από παλιά²². Η αντιμικροβιακή τους δράση ασκείται μέσω ενεργοποίησης του ενζύμου NADPH-οξειδάσης της μεμβράνης που αντιδρά με το οξυγόνο για να σχηματίσει σταδιακά το υπεροξειδικό ανιόν (O_2^-) και το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2). Επίσης τα αζουρόφιλα κοκκία των ουδετεροφίλων απελευθερώνουν μυελοϋπεροξειδάση που με τη σειρά της καταλύει το σχηματισμό υποχλωριώδους οξέος (HOCL) και υδροξυλικής ρίζας (OH^-)^{8,22-24}. Αν και το ποσοστό συμμετοχής των ουδετεροφίλων στην παραγωγή EPO είναι σημαντικό, εν τούτοις τόσο στη δική μας μελέτη όσο και σε αυτή των Nowak και συν.¹⁷ δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση με τον απόλυτο αριθμό ή το (%) ποσοστό των ουδετεροφίλων στο αίμα, παρά μόνο με τον ολικό αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτό προφανώς ερμηνεύεται από το γεγονός ότι υπάρχουν πηγές EPO και από άλλα κύτταρα του περιφερικού αίματος, αλλά και από κύτταρα που εντοπίζονται στους πνεύμονες όπως για παράδειγμα τα κυψελιδικά μακροφάγα. Εκτός όμως από τα φαγοκύτταρα, φαίνεται ότι και ορισμένα παθογόνα μικρόβια συμβάλλουν στην αυξημένη παραγωγή EPO που παρατηρείται στην πνευμονία. Σε πειραματόζωα διαπιστώθηκε ότι ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας προκαλεί βλάβη στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα όχι μόνο με απελευθέρωση τοξινών, όπως η πνευμονολυσίνη, αλλά και με απελευθέρωση H_2O_2 το οποίο θεωρήθηκε ότι συμμετέχει στην κυτταρική βλάβη που χαρακτηρίζει την πνευμονιοκοκκική πνευμονία²⁵.

Παρ' όλα αυτά όμως υπάρχουν και ενδείξεις ότι συγκεκριμένα μικρόβια, όπως ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας, παρεμβαίνουν ανασταλικά στην οξειδωτική απάντηση των ουδετεροφίλων, γεγονός που ενδεχομένως να ερμηνεύει την αυξημένη τοξικότητα ορισμένων οροτύπων^{26,27}.

Διαταραχή στην ισορροπία οξειδωτικών-αντιοξειδωτικών φαίνεται να υπάρχει όχι μόνον σε μικροβιακές αλλά και σε ιογενείς πνευμονίες. Σε πειραματικά μοντέλα έχει διαπιστωθεί αυξημένη οξειδωτική απάντηση στους πνεύμονες σε περιπτώσεις πνευμονίας που οφείλονται στον ιό της γρίπης^{28,29}. Αντιθέτως σε ασθενείς οροθετικούς για τον ιό της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV+) διαπιστώθηκε μειωμένη ικανότητα των κυψελιδικών μακροφάγων για παραγωγή H_2O_2 , που γίνεται ακόμη μεγαλύτερη στην περίπτωση που οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν ευκαιριακές λοιμώξεις όπως πνευμονία από Πνευμονοκύστη carini³⁰.

Οι διαρκώς αυξανόμενες ενδείξεις συμμετοχής των EPO στην παθογένεια διαφόρων νοσημάτων έχει οδηγήσει σε έρευνες για θεραπευτική χρήση αντιοξειδωτικών, παρά τα πρακτικά προβλήματα που εμφανίζονται³¹. Αν και σε πειραματόζωα τα αντιοξειδωτικά έχουν φανεί αποτελεσματικά, τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες είναι αμφιλεγόμενα, καθώς απαιτούνται ιδιαίτερα χαρακτηριστικά για την ουσιαστική δράση ενός αντιοξειδωτικού όπως το να μην είναι τοξικό, να μπορεί να δρα στο σημείο όπου απελευθερώνονται EPO, να εξουδετερώνει σημαντική ποσότητα οξειδωτικών και να μπορεί να δρα τόσο στον εξωκυττάριο όσο και στον ενδοκυττάριο χώρο³².

Σε ότι αφορά νοσήματα του αναπνευστικού έχουν γίνει προσπάθειες για αύξηση της δραστηριότητας ενδοκυττάρων αντιοξειδωτικών ενζύμων, χορήγηση μη ενζυματικών αντιοξειδωτικών, όπως η βιταμίνη E, καθώς και χορήγηση φαρμάκων με αντιοξειδωτικές ιδιότητες³³. Σε πειραματόζωα με πνευμονιοκοκκική πνευμονία μεγάλες δόσεις βιταμίνης C, αν και ενίσχυσαν την τοπική αντιμικροβιακή ικανότητα, δεν φάνηκε να επηρέασαν σημαντικά τον αμυντικό μηχανισμό³⁴. Αντιθέ-

τως η χορήγηση βιταμίνης E είχε ευεργετικά αποτελέσματα μειώνοντας τη λιπιδική υπεροξειδωση του επιφανειοδραστικού παράγοντα από EPO που παράγονταν από διαφορετικά βακτήρια³⁵. Επίσης η βιταμίνη E, σε συνδυασμό με τη γλουταθειόνη, μείωσε την οξειδωτική βλάβη σε ινοβλάστες μολυσμένους με το μυκόπλασμα της πνευμονίας³⁶. Η χορήγηση τεχνητού επιφανειοδραστικού παράγοντα σε πειραματόζωα με ουδετεροφιλική κυψελιδίτιδα μετά από χορήγηση μπλεομυκίνης είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή EPO από τα ουδετερόφιλα, πιθανώς προάγοντας την απόπτωση αυτών των κυττάρων³⁷. Η αύξηση της εξωκυττάριας υπεροξειδικής δισμουτάσης στους αεραγωγούς περιορίζει την πνευμονική βλάβη από τον ιό της ινφλουέντζας³⁸. Η χορήγηση N-ακετυλοκυστεΐνης σε πειραματόζωα με πνευμονική βλάβη μετά από εισπνοή ενδοτοξίνης μείωσε τη συσσώρευση ουδετεροφίλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα χωρίς όμως σημαντική επίπτωση στην παραγωγή EPO³⁹. Τέλος, η λακτοφερρίνη παρεμποδίζει τη σύνδεση λιποπολυσακχαριτών με την επιφάνεια των ουδετεροφίλων, περιορίζοντας έτσι την ενεργοποίησή τους και την παραγωγή EPO⁴⁰.

Στη μελέτη που παρουσιάζουμε βρήκαμε μειωμένη την ολική αντιοξειδωτική κατάσταση στον ορό ασθενών με εξωνοσοκομειακή πνευμονία. Επιπλέον διαπιστώθηκε και συσχέτιση με κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα που καθορίζουν τη βαρύτητα και την πρόγνωση της νόσου. Φαίνεται συνεπώς ότι η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα στον ορό ίσως αποτελεί ένα επιπλέον κριτήριο βαρύτητας ή και προγνωστικό δείκτη σε αυτούς τους ασθενείς. Παρ' όλα αυτά απαιτούνται περισσότερες μελέτες που να αφορούν στην ισορροπία οξειδωτικών-αντιοξειδωτικών στην πνευμονία, στον ορό αλλά και σε άλλα βιολογικά υγρά, για να διερευνηθεί πληρέστερα ο ρόλος των EPO στο νόσημα αυτό. Επίσης απαιτούνται και κλινικές μελέτες που θα διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα και τη χρησιμότητα της εξωγενούς χορήγησης αντιοξειδωτικών στους ασθενείς αυτούς πέρα από την κλασική αντιβιοτική θεραπεία που εφαρμόζεται σήμερα.

SUMMARY

Measurement of serum total antioxidant status in patients with community acquired pneumonia: correlation with the severity of the disease**K. Katsoulis, L. Ganavias, T. Kontakiotis**

*Oxidant/antioxidant imbalance has been reported in various respiratory diseases including pneumonia. The purposes of this study were the measurement of total antioxidant status in the serum of patients with community acquired pneumonia (CAP) and the investigation of the probable relationship between TAS and the severity of the disease. Thirty patients (22 males, 8 females, mean age 48 ± 21 years) were studied. Clinical, laboratory and radiographic data obtained on admission as well as on the 7th day of the hospital stay were recorded. At the same time points, serum TAS was also determined using a colorimetric method at 600 nm. TAS values on admission (TAS1) were significantly lower compared to TAS values obtained on the 7th day of the hospital stay (TAS2) (0.84 ± 0.13 mmol/L vs 1.00 ± 0.17 mmol/L, respectively, $P = .0001$). There was a positive association between TAS1/TAS2 ratio and the change in the severity score ($r = .50$, $P = .007$). TAS1/TAS2 ratio was inversely related to PaO₂ on admission ($r = .47$, $P = .008$). Furthermore, the change in TAS was positively related to white blood cell count on admission ($r = .399$, $P = .029$) and significantly greater in patients at risk for CAP ($P = .01$) as well as in patients with Gram(-) pneumonia ($P = .032$). Another interesting finding is that TAS1/TAS2 ratio was significantly higher in patients with bilateral pneumonia ($P = .023$). In conclusion, low TAS values in patients with CAP suggest the presence of oxidative stress. The decrease in TAS values may be useful in estimating the severity of CAP and in determining the appropriateness of antioxidant administration in selected cases. **Pneumon 2002, 15(3):295-304.***

Key words: community acquired pneumonia, severity score, oxidative stress, total antioxidant status

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cross C, Van der Vliet A, O'Neill CA, Eiserich JP. Reactive oxygen species and the lung. *Lancet* 1994, 344: 930-933.
2. Schraufstatter IU, Cochrane CG. Oxidants: Types, Sources and Mechanisms of Injury. In: Crystal RG, West JB, et al. *The Lung*. Scientific Foundations, Second Edition, Philadelphia, Lippincot-Raven, 1997: 2251-2258.
3. Bast A, Haenen GRMM, Doelman CJA. Oxidants and antioxidants: State of the art. *The American Journal of Medicine* 1991, 91(suppl 3c): 3C-12S.
4. Warren JS, Ward PA. Consequences of oxidant injury. In: Crystal RG, West JB et al. *The Lung*. Scientific Foundations. Philadelphia, Lippincot-Raven Press, 1997: 2279-2288.
5. Halliwell B, Gutteridge JMC. Detection of free radicals and other reactive species: trapping and fingerprinting. In: *Free Radicals in Biology and Medicine*, Third Edition, Oxford University Press, 1998, p.p. 351-429.
6. Laurent T, Market M, Feihl F, Schaller MD, Perret C. Oxidant-antioxidant balance in granulocytes during ARDS. *Chest* 1996, 109(1): 163-166.
7. Brigham KL. Oxidant stress and adult respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 1990, 115: 482-484.
8. Sibille Y, Reynolds H. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury: State of the art. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141: 471-501.
9. Sibille Y, Marchandise FX. Pulmonary immune cells in health and disease: polymorphonuclear neutrophils. *Eur Respir J* 1993, 6: 1529-1543.
10. Hopkins H, Stull T, Von Essen S, Robbins R, Rennard S. Neutrophil chemotactic factors in bacterial pneumonia. *Chest* 1989, 95: 1021-27.
11. Halliwell B, Gutteridge JMC. Assays of total antioxidant activity. In: *Free Radicals in Biology and Medicine*, Third Edition, Oxford University Press, 1998, Chapter 5, 422-425.
12. Niederman MS, Bass JB, Campell GD, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148: 1418-1426.

13. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997, 3: 36 243-50.
14. Umeki S, Sumi M, Niki Y, Soejima R. Concentrations of superoxide dismutase and superoxide anion in blood of patients with respiratory infections and compromised immune systems. *Clin Chem* 1987, 33(12): 2230-3.
15. Braun J, Pein M, Djonlagic H, Dalhoff K. Production of reactive oxygen species by central venous and arterial neutrophils in severe pneumonia and cardiac lung edema. *Intensive Care Med* 1997, 23(2): 170-6.
16. Nowak D, Zieba M, Zawiasa D. Increased serum concentration of lipid peroxidation products in patients with pneumonia. *Eur Respir J*. 1993, 6(Suppl. 17): 561.
17. Nowak D, Zieba M, Zawiasa D, Rozniecki J, Krol M. Changes of serum concentration of lipid peroxidation products in patients with pneumonia. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996, 51: 3: 188-193.
18. Frei B et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. *Biochem J* 1991, 277: 133.
19. Dalhoff K, Braun J, Kothe M, Korber M, Pein M, Wiessmann KJ. Oxidative metabolism of pulmonary phagocytes in acute pneumonia. *Respiration* 1994, 61(3): 144-9.
20. Mathy-Hartert M, Damas P, Nys M, Deby-Dupont G, Canivet JL, Ledoux D, Lamy M. Nitrated proteins in bronchoalveolar lavage of patients at risk of ventilator-associated bronchopneumonia. *Eur Respir J* 2000, 16(2): 296-301.
21. Kietzmann D, Kahl R, Muller M, Burchardi H, Kettler D. Hydroxyl peroxide in expired breath condensate of patients with acute respiratory failure and with ARDS. *Intensive Care Med* 1993, 19(2): 78-81.
22. Shepherd VL. The role of the respiratory burst of phagocytes in host defense. *Semin Respir Infect* 1986, 1(2): 99-106.
23. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989, 320: 365-76.
24. Devalon ML, Elliot GR, Regelman W. Oxidative response of human neutrophils, monocytes, and alveolar macrophages induced by unopsonized surface-adherent *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 1987, 55: 2398-2403.
25. Duane PG, Rubins JB, Weisel HR, Janoff EN. Identification of hydrogen peroxide as a *Streptococcus pneumoniae* toxin for rat alveolar epithelial cells. *Infect Immun* 1993, 61(10): 4392-7.
26. Perry FE, Elson CJ, Greenham LW, Catterall JR. Interference with the oxidative response of neutrophils by *Streptococcus pneumoniae*. *Thorax* 1993, 48(4): 364-9.
27. Perry FE, Elson CJ, Mitchell TJ, Andrew PW, Catterall JR. Characterisation of an oxidative response inhibitor produced by *Streptococcus pneumoniae*. *Thorax* 1994, 49(7): 676-83.
28. Choi AM, Knobil K, Otterbein SL, Eastman DA, Jacoby DB. Oxidant stress responses in influenza virus pneumonia: gene expression and transcription factor activation. *Am J Physiol* 1996, 271(3 Pt1): L383-91.
29. Akaike T, Noguchi Y, Ijiri S, Setoguchi K, Suga M, Zheng YM, Dietzschold B, Maeda H. Pathogenesis of influenza virus-induced pneumonia: involvement of both nitric oxide and oxygen radicals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93(6): 2448-53.
30. Koziel LX, Armstrong MY, Richards FF, Rose RM. Alveolar macrophages from human immunodeficiency virus-infected persons demonstrate impaired oxidative burst response to *Pneumocystis carinii* in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000, 23(4): 452-9.
31. Maxwell SRJ. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs* 1995, 49: 345-61.
32. Halliwell B, Gutteridge JMC. Antioxidants and the treatment of disease. In: *Free Radicals in Biology and Medicine*, Third Edition, Oxford University Press 1998, Chapter 10, p.p. 820-859.
33. Heffner JE, Repine JE. Lung antioxidants. In: *Crystal RJ, West JB, et al. The Lung*, Scientific Foundations, Second Edition, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, chapter 173, 2259-2269.
34. Esposito AL. Ascorbate modulates antibacterial mechanisms in experimental pneumococcal pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1986, 133(4): 643-7.
35. Bouhafs RK, Jarstrand C. Lipid peroxidation of lung surfactant by bacteria. *Lung* 1999, 177(2): 101-10.
36. Almagor M, Kahane I, Gilon C, Yatziv S. Protective effects of the glutathione redox cycle and vitamin E on cultured fibroblasts infected by *Mycoplasma pneumoniae*. *Infect Immun* 1986, 52(1): 240-4.
37. Suwabe A, Otake K, Yakuwa N, Suzuki H, Ito M, Tomoike H, Siato Y, Takahashi K. Artificial surfactant (Surfactant TA) modulates adherence and superoxide production of neutrophils. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158(6): 1890-9.
38. Suliman HB, Ryan LK, Bishop K, Folz RJ. Prevention of influenza-induced lung injury in mice overexpressing extracellular superoxide dismutase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001, 280(1): L69-78.
39. Rocksen D, Lilliehook B, Larsson R, Johanson T, Bucht

A. Differential anti-inflammatory and anti-oxidative effects of dexamethasone and N -acetylcysteine in endotoxin induced lung inflammation. Clin Exp Immunol 2000, 122(2): 249-56.

40. Baveye S, Elaiss E, Mazurier J, Legrand D. Lactoferrin inhibits the binding of lipopolysaccharides to L-selectin and subsequent production of reactive oxygen species by neutrophils. FEBS Lett 2000, 469(1): 5-8.

Βρογχογενής κύστη με κλινικές εκδηλώσεις βρογχικού άσθματος

Θ. Δόσιος¹,
Σ. Σπυράκος¹,
Μ. Κουβαράκη¹,
Κ. Τσινάρη²

¹Β' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ²Αναισθησιολογικό Τμήμα, Λαϊκό Νοσοκομείο

Λέξεις κλειδιά: βρογχογενής κύστη, βρογχικό άσθμα, πίεση κεντρικών αεραγωγών, χειρουργική θεραπεία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς, γυναίκας 27 ετών, η οποία από τη βρεφική ηλικία της αντιμετωπιζόταν ως ασθματική. Στην ασθενή διαπιστώθηκε πρόσφατα κυστική μάζα στο μεσοθωράκιο. Τα συμπτώματά της υποχώρησαν πλήρως μετά από τη χειρουργική αφαίρεση της μάζας, η οποία βρέθηκε ότι ήταν βρογχογενής κύστη. Γίνεται βραχεία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. *Πνεύμων 2002, 15(3)314-318.*

Οι βρογχογενείς κύστες είναι εμβρυογενείς κυστικοί σχηματισμοί του αρχέγονου εντέρου, που προέρχονται από ανώμαλη εκβλάστηση του εμβρυϊκού τραχειοβρογχικού δένδρου και εντοπίζονται συνήθως στο μεσοθωράκιο ή τους πνεύμονες. Ο πιθανός μηχανισμός σχηματισμού τους είναι η αποτυχία συρραγγοποίησης του βρογχικού συστήματος, που σχετίζεται με διάταξη των κεντρικότερων βρόγχων. Συνήθως είναι μονήρεις αλλά μπορεί να συνυπάρχουν δύο ή περισσότερες. Η εσωτερική επιφάνεια του τοιχώματός τους καλύπτεται από βρογχικό επιθήλιο¹. Σπάνια προκαλούν συμπτώματα και πολύ σπανιότερα πίεση των κεντρικών αεραγωγών.

Σε αυτό το άρθρο περιγράφεται ασθενής με βρογχογενή κύστη, η συμπτωματολογία της οποίας υποδυόταν βρογχικό άσθμα. Παράλληλα επιχειρείται βραχεία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Γυναίκα 27 ετών παραπέμφθηκε στο Θωρακοχειρουργικό Τμήμα της Β' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών για χειρουργική θεραπεία μάζας του μεσοθωρακίου.

Είκοσι μέρες πριν από την εισαγωγή της στο Τμήμα μας η ασθενής εμφάνισε δεκαδική πυρετική κίνηση, κακουχία, μη παραγωγικό βήχα, βύθιο άλγος και αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα. Δεν ανέφερε αιμόπτυση, παρατήρησε όμως απώλεια βάρους 1 kg κατά τον τελευταίο μήνα. Τα ενοχλήματα αποδόθηκαν από τον οικογενειακό γιατρό σε γρίπη. Η ακτι-

νογραφία θώρακος ανέδειξε σκίαση στο μεσοθωράκιο και μικρή παρεκτόπιση της τραχείας προς τα δεξιά (Εικόνα 1). Η υπολογιστική τομογραφία έδειξε κυστικό μόρφωμα διαστάσεων 6,3 x 5,4 εκ., που εντοπιζόταν μπροστά από την τρόπιδα και προκαλούσε παρεκτόπιση των γειτονικών οργάνων. Η μαγνητική τομογραφία έδειξε την ίδια κυστική μάζα, η οποία ήταν καλώς αφοριζόμενη, εντοπιζόταν μπροστά από το τελικό τμήμα της τραχείας, επεκτεινόταν κάτω και εν μέρει πίσω από την τρόπιδα και ασκούσε πίεση επί των παρακείμενων ανατομικών σχηματισμών χωρίς να τους διηθεί (Εικόνες 2, 3). Η βλάβη είχε ενδιάμεση ένταση σήματος στις Τ1 και υψηλή στις Τ2 εικόνες. Τα ακτινομορφολογικά χαρακτηριστικά της βλάβης συνηγορούσαν υπέρ βρογχογενούς κύστεως με ανομοιογενές υγρό περιεχόμενο.

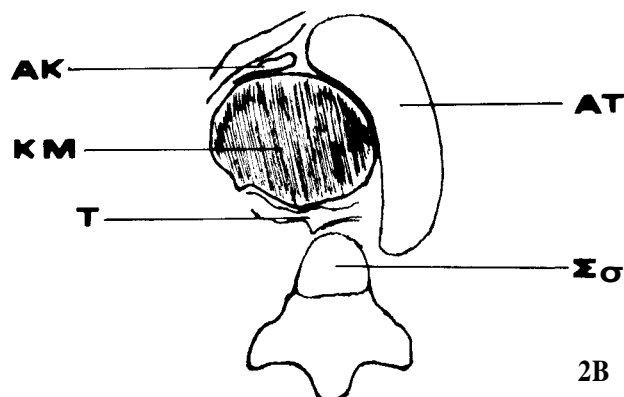
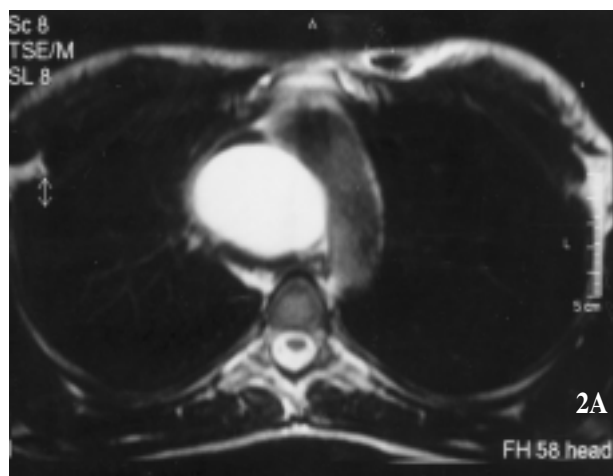
Η ασθενής ανέφερε ότι σε ηλικία 2 ετών παρουσίασε συμπτώματα δύσπνοιας και άλγους στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα. Τότε ετέθη η διάγνωση του βρογχικού άσθματος και εφαρμόστηκε θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά και αντιβιοτικά. Έκτοτε αυτή η κλινική εικόνα, η οποία αρκετές φορές συνοδευόταν και από πυρετό, παρουσιαζόταν σχεδόν κάθε χρόνο. Επί πλέον η ασθενής ανέφερε έντονη δύσπνοια και εισπνευστικό συριγμό μετά από μετρίως εντάσεως άσκηση. Η όλη συ-



Εικόνα 1. Οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος. Απεικονίζεται ομοιογενής σκίαση, η οποία συνδέεται με τη σκίαση του μεσοθωρακίου και προβάλλεται εν μέρει στο δεξιό ημιθωράκιο, όπου εμφανίζεται σαφές περίγραμμα. Υπάρχει μικρή παρεκτόπιση της τραχείας προς τα δεξιά.

μπωματολογία αποδιδόταν από τους θεράποντες ιατρούς σε βρογχικό άσθμα και αντιμετωπιζόταν με βρογχοδιασταλτικά και αντιβιοτικά. Σπироμέτρηση ή δοκιμασία μεταχολίνης ουδέποτε έγιναν.

Στο ατομικό αναμνηστικό αναφέρονται επίσης σκολιοειδεκτομή και αφαίρεση ινομυωμάτων της μήτρας. Στην ασθενή έγιναν δύο ακτινογραφίες θώρακος, όταν αυτή υποβλήθηκε στις αντίστοιχες χειρουργικές επεμβάσεις, χωρίς να έχει ενημερωθεί από τους θεράποντες



Εικόνα 2. Α. Μαγνητική τομογραφία θώρακος: Εγκάρσια διατομή στο ύψος του αορτικού τόξου: Απεικονίζεται κυστικό μόρφωμα διαμέτρου 6.3 εκ., το οποίο εντοπίζεται δεξιά του αορτικού τόξου και παρεκτοπίζει και πιέζει προς τα εμπρός την ανώνυμη φλέβα, προς τα δεξιά την άνω κοίλη και προς τα πίσω την τρόπιδα. Η τρόπιδα παρεμβάλλεται μεταξύ κύστεως και σπονδύλου. Β. Σχηματική παράσταση των ευρημάτων της μαγνητικής τομογραφίας (ΚΜ= Κυστικό Μόρφωμα, Σ= Σώμα σπονδύλου, ΑΤ= Αορτικό Τόξο, ΑΚ= Άνω Κοίλη φλέβα, Τ= Τραχεία-τρόπιδα).



Εικόνα 3. Μαγνητική τομογραφία μεσοθωρακίου σε οβελιαία διατομή. Απεικονίζεται το ίδιο κυστικό μόρφωμα με εκείνο της εικόνας 2Α, το οποίο εντοπίζεται μπροστά από το τελικό τμήμα της τραχείας και επεκτείνεται κάτω και εν μέρει πίσω από την τρόπιδα. Προς τα εμπρός το κυστικό μόρφωμα απωθεί και πιέζει την άνω κοίλη και προς τα πίσω απωθεί τον κεντρικό αεραγωγό, ο οποίος παρεμβάλλεται μεταξύ του κυστικού μορφώματος και της σπονδυλικής στήλης.

γιατρούς της σχετικά με τα παθολογικά ευρήματα στην ακρτινογραφία θώρακος.

Το οικογενειακό ιστορικό της ήταν ελεύθερο. Ήταν μητέρα ενός υγιούς τέκνου, κάπνιζε δέκα τσιγάρα ημερησίως κατά τα τελευταία τρία χρόνια, δεν κατανάλωνε αλκοολούχα ποτά και δεν ελάμβανε αντισυλληπτικά. Δεν ανέφερε αλλεργίες σε τρόφιμα ή σε φάρμακα. Κατά την παρούσα φάση, δεν ελάμβανε φάρμακα.

Κατά την εισαγωγή της στο Τμήμα μας η αντικειμενική εξέταση έδειξε αρτιμελή γυναίκα 27 ετών με σωματικό βάρος ελαφρώς μικρότερο του φυσιολογικού. Η επικοινωνία μαζί της ήταν άριστη, δεν υπήρχαν παθολογικά ευρήματα κατά την εξέταση της κεφαλής, δεν εψηλαφώοντο διογκωμένοι λεμφαδένες και δεν παρατη-

ρήθηκε διόγκωση των φλεβών του τραχήλου. Ο θυρεοειδής αδένας ήταν φυσιολογικού μεγέθους και συστάσεως και η τραχεία εψηλαφάτο ελαφρώς δεξιά της μέσης γραμμής. Τα δύο ημιθωράκια ήταν συμμετρικά και εμφάνιζαν φυσιολογική κινητικότητα. Κατά την επίκρουση και ακρόαση των πνευμόνων δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα. Οι καρδιακοί τόνοι ήταν ευκρινείς, καθαροί και ρυθμικοί. Δεν υπήρχε περικαρδιακή τριβή ούτε φύσημα στην προκάρδιο χώρα. Η αρτηριακή πίεση ήταν 125/75 mmHg και οι σφύξεις 76/min και ρυθμικές. Η κοιλιά ήταν μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη, οι εντερικοί ήχοι ήταν φυσιολογικοί και το ήπαρ και ο σπλήνας αψηλάφητα. Δεν ψηλαφώοντο μάζες ή βλάβες στην κοιλιά. Δεν υπήρχε διόγκωση λεμφαδένων στις μασχάλες ή τις βουβωνικές χώρες, ούτε πληκτροδακτυλία.

Η σπироμέτρηση έδειξε FVC: 4,95 l (προβλεπόμενη τιμή 3,56 l), FEV₁: 3,88 l (προβλεπόμενη τιμή 3,10 l), PEF: 6,09 Vs (προβλεπόμενη τιμή 6,96 Vs), PIF: 5,11 l/s, FEV_i/FVC: 78% (προβλεπόμενη τιμή 84%), FEF 25-75: 3,48 l/s (προβλεπόμενη τιμή 3,99 Vs). Τα αποτελέσματα των συνήθων αιματολογικών, μικροβιολογικών και βιοχημικών εξετάσεων ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Κατόπιν αυτών η ασθενής χειρουργήθηκε υπό γενική αναισθησία στις 28/2/2000.

Εγχείρηση

Τομή: Δεξιά οπισθοπλάγια θωρακοτομή διά του τέταρτου μεσοπλεύριου διαστήματος.

Ευρήματα: Κύστη, διαμέτρου περίπου 6 εκ., η οποία εντοπίζεται κυρίως εμπρός από την τελική μούρα της τραχείας και επεκτείνεται κάτω και λίγο πίσω από την τρόπιδα. Περιβάλλεται από φλεγμονώδη και υπεραιμική κάψα, η οποία δεν διηθεί τα παρακείμενα όργανα. Προς τα πίσω η κύστη εφάπτεται της τραχείας και εν μέρει του οισοφάγου. Προς τα εμπρός συμφύεται με την άνω κοίλη φλέβα και τη δεξιά πνευμονική αρτηρία. Προς τα κάτω συμφύεται με το περικάρδιο. Προς τα άνω φθάνει περίπου μέχρι την ανώνυμη φλέβα, την οποία απωθεί ελαφρώς προς τα άνω. Προς τα αριστερά εφάπτεται της ανιούσης αορτής και του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου και προς τα δεξιά αφορίζεται από τον δεξιό στελεχιαίο βρόγχο και το μεσοπνευμόνιο πέταλο του υπεζωκότα. Το περιεχόμενό της ήταν γαλακτώχρουν, παχύρρευστο υγρό. Η κύστη αιματωνόταν από τρεις κλάδους βρογχικών αρτηριών, εκ των οποίων η πρώτη εξορμά-

ται από αρτηρία του δεξιού στελεχιαίου βρόγχου, η δεύτερη από αρτηρία του αριστερού στελεχιαίου και η τρίτη, διαμέτρου 2-3 χιλ., εντοπίζεται στην πρόσθια επιφάνεια του διχασμού της τραχείας.

Πορεία: Κατ' αρχήν αναρροφώνται περίπου 50ml υγρού από την κύστη. Ακολουθεί εργώδης και προσηκτική αποκόλληση ολόκληρης της κύστεως από τους περιβάλλοντες ιστούς. Προς αποφυγή τρώσεως της άνω κοίλης και της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας εκτελείται διπλή απολίνωση και διατομή της αζύγου φλέβας και ενδοπερικαρδιακή παρασκευή της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας. Εν συνεχεία παρεκτοπίζονται η άνω κοίλη προς τα δεξιά και η δεξιά πνευμονική αρτηρία προς τα κάτω και αποχωρίζονται προσεκτικά η κύστη από αυτά τα δύο αγγεία. Απολινώνονται τα τροφοφόρα αγγεία της και η κύστη αφαιρείται ολόκληρη.

Η ιστολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος έδειξε βρογχογενή κύστη με αναπνευστικό επιθήλιο. Ως τυχαίο εύρημα διαπιστώθηκε η ύπαρξη σαρκοειδώσεως σε λεμφαδένια του μεσοθωρακίου, ο οποίος αφαιρέθηκε μαζί με την κύστη.

Μετεγχειρητική πορεία

Η μετεγχειρητική πορεία ήταν ομαλή και η ασθενής εξήλθε του Νοσοκομείου την τέταρτη μετεγχειρητική ημέρα.

Είκοσι οκτώ μήνες μετά την εγχείρηση η ασθενής είναι τελείως ασυμπτωματική. Σε αυτό το χρονικό διάστημα ουδέποτε έλαβε φάρμακα και ουδέποτε εμφάνισε δύσπνοια ή λοίμωξη του αναπνευστικού. Η ακτινογραφία θώρακος της 15/3/2001 δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι βρογχογενείς κύστες συνήθως είναι ασυμπτωματικές. Όταν προκαλούν συμπτώματα, αυτά εξαρτώνται κυρίως από τη θέση και το μέγεθος της κύστεως καθώς και από την παρουσία μόλυνσης.

Η κύρια εκδήλωση της μόλυνσης είναι ο πυρετός ενώ σε αρκετές περιπτώσεις συνυπάρχει αιμόπτυση¹. Οι ενδοπνευμονικές κύστες συνήθως είναι μολυσμένες κατά τη διάγνωσή τους¹.

Η λοιπή συμπτωματολογία οφείλεται κυρίως στην πίεση που ασκεί η κύστη επί των παρακείμενων οργάνων.

Αυτή η πίεση εκδηλώνεται συχνότερα με αναπνευστική δυσχέρεια, βήχα, συριγμός, και μερικές φορές δυσφαγία. Τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως κατά την βρεφική ή την παιδική ηλικία του αρρώστου²⁻⁶ και επιδεινώνονται όταν το βρέφος κλαίει ή λαμβάνει τροφή. Αν η συμπίεση της τραχείας είναι μεγάλη, τα βρέφη υπερεκτείνουν τον τράχηλο στην προσπάθειά τους να περιορίσουν τα συμπτώματα. Αν συμπιέζεται ένας κύριος ή λοβαίος βρόγχος, είναι δυνατό να αναπτυχθεί εμφύσημα του πνεύμονα ή του λοβού αντιστοίχως. Η συμπίεση της πνευμονικής αρτηρίας μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να συνοδεύεται από χρόνια βήχα και πλευριτικό άλγος. Μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες με συμπίεση των κεντρικών αεραγωγών από βρογχογενή κύστη συχνά εμφανίζουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού^{1,3,4}. Παρά το ότι δεν μπορεί να αποκλεισθεί η ύπαρξη βρογχικού άσθματος κατά την παιδική ηλικία της άρρωστης μας, θεωρείται πιθανότερο ότι τα υποτροπιάζοντα συμπτώματα δύσπνοιας και πυρετού, που αποδίδονταν σε βρογχικό άσθμα, οφείλονταν σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού. Εξ άλλου, ο εισπνευστικός συριγμός κατά την κόπωση μάλλον πρέπει να αποδοθεί σε πίεση των κεντρικών αεραγωγών. Τα ευρήματα της σπιρομέτρησης δεν είναι συμβατά με απόφραξη ή στένωση των περιφερικών αεραγωγών. Απεναντίας, το γεγονός ότι η αιχμή εκπνευστικής ροής (PEF) είναι μεγαλύτερη της αιχμής εισπνευστικής ροής (PIF) υποδηλώνει κώλυμα στους κεντρικούς αεραγωγούς.

Η θεραπεία εκλογής των βρογχογενών κύστεων είναι η χειρουργική αφαίρεση αυτών. Ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, η εκλεκτική αφαίρεση της κύστεως επιβάλλεται προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές επιπλοκές, όπως μόλυνση της κύστεως, πίεση των αεραγωγών και κακοήθης εξαλλαγή. Ορισμένοι χειρουργοί εφαρμόζουν και μερική εκτομή των κύστεων³. Υπάρχουν μάλιστα και σειρές, στις οποίες μερική εκτομή έχει γίνει στις 15% των επεμβάσεων, στις οποίες επιχειρήθηκε αφαίρεση των κύστεων⁹. Έχουν όμως δημοσιευθεί αρκετές περιπτώσεις υποτροπής της κύστεως ή ανάπτυξης φλεγμονής ή κακοήθους όγκου σε υπόλειμμα τοιχώματος που παρέμεινε μετά από μερική αφαίρεση της κύστεως^{3,7-9}. Γι' αυτόν το λόγο είναι γενικώς παραδεκτό ότι κατά την εγχείρηση πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια ώστε να γίνεται ριζική εκτομή

της κύστεως^{6,10-12}. Στη μέγιστη πλειονότητα των περιπτώσεων η αφαίρεση της κύστεως είναι δυνατή χωρίς συναφαίρεση πνευμονικού παρεγχύματος. Ο εγχειρητικός κίνδυνος είναι μικρός. Στις πλείστες από τις δημοσιευθείσες σειρές^{3,4,9} η εγχειρητική θνητότητα είναι μηδενική.

Συμπερασματικά, παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς 27 ετών με βρογχογενή κύστη, η οποία προκαλούσε πίεση των κεντρικών αεραγωγών και κλινικές εκδηλώσεις που αποδόθηκαν από τους θεράποντες σε βρογχικό άσθμα. Η χειρουργική αφαίρεση της κύστεως είχε ως αποτέλεσμα την πλήρη εξάλειψη των ενοχλημάτων της άρρωστης. Ο πνευμονολόγος αλλά και ο παιδίατρος

και ο γιατρός της πρωτοβάθμιας περίθαλψης πρέπει να γνωρίζουν αυτήν την ασυνήθη εκδήλωση της βρογχογενούς κύστεως, να τη διαγιγνώσκουν έγκαιρα και να παραπέμπουν τον ασθενή για χειρουργική θεραπεία, ώστε να αποφεύγεται η μακροχρόνια, άσκοπη και επικίνδυνη αντιμετώπιση του αρρώστου ως ασθματικού. Τέλος, ο θωρακοχειρουργός πρέπει να είναι σε θέση να διαφοροδιαγιγνώσκει την πάθηση από άλλες κυστικές και συμπαγείς μάζες του μεσοθωρακίου, να χειρουργεί κάθε βρογχογενή κύστη μετά τη διάγνωσή της και να προβαίνει σε πλήρη αφαίρεση της κύστεως προς αποφυγήν άμεσων και απώτερων επιπλοκών.

Summary

Bronchogenic cyst mimicking bronchial asthma

Th. Dosios, Sp. Spyrakos, M. Kouvaraki, K. Tsinari

¹*Second Propaedeutic Surgical Department, Laiko Hospital, University of Athens, Greece,*

²*Department of Anaesthesiology, Laiko Hospital, Athens, Greece*

A 27 year old woman who had been complaining of symptoms mimicking bronchial asthma since her childhood, is presented. A cystic mass of the mediastinum was recently diagnosed. The symptoms were resolved completely after radical surgical excision of the mass, which was found to be a bronchogenic cyst. The literature is briefly reviewed. Pneumon 2002, 15(3):314-318.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hilman BC, Lierl MB, Constantinescu M. Bronchogenic cyst. In Bone (ed), Pulmonary and Critical Care Medicine, 1998 Edition, Mosby, St Luis, 1998, A7-10.
- Milgrom H, Wood II RP, Ingram D. Respiratory conditions that mimic asthma. Immunology and Allergy Clin North Am 1998, 10: 113-132.
- Ribert ME, Copin MC, Gosselin B. Bronchogenic cysts of the mediastinum. J Thorac Cardiovasc Surg 1995, 109: 1003-1010.
- Bailey PV, Tracy TJr, Connors RH, deMello D, Lewis JE, Weber TR. Congenital bronchopulmonary malformations. J Thorac Cardiovasc Surg 1990, 99: 597-603.
- Rogers LF, Osmer JC. Bronchogenic cyst. A review of 46 cases. Am J Roentgenology 64, 91: 273-290.
- Suen HC, Mathisen DJ, Grillo HC, LeBlanc J, Mc Loud T, Monsure AC, Hilgenberg AD. Surgical management and radiological characteristics of bronchogenic cysts. Ann Thorac Surg 1993, 55: 476-481.
- Krous HF, Sexauer CL. Embryonal rhabdomyosarcoma arising within a congenital bronchogenic cyst in a child. J Pediatr Surg 1981, 16: 506-508.
- Lozano FM, Martinez BG, More SL, Rodriguez AV. Carcinoma arising in a calcified bronchogenic cyst. Respiration 1981, 42: 135-137.
- Τσολάκης Κ, Κότσαλος Α, Πηγής Α, Κότσαλος Χ, Παναγιωτόπουλος Π. Βρογχογενείς κύστες του μεσοθωρακίου και του πνεύμονος. Παρουσίαση και ανάλυση 41 περιπτώσεων. Ελλ. Χειρουργική, 1997, 72: 420-424.
- Ferguson TB. Congenital lesions of the lungs and emphysema. In Sabinston Dr J., Spencer FC eds. Surgery of the chest, vol. 15th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1990, p.p. 668-709.
- Cioffi U, Bonavina L, De Simone M, Santambrogio L, Pavoni G, Testori A, Peracchia A. Presentation and Surgical Management of Bronchogenic and Esophageal Duplication Cysts in Adults. Chest 1998, 113: 1492-1496.
- Strollo DC, Rosado-de-Christenson LtC ML, Jett JR. Primary Mediastinal Tumors. Part II. Chest 1997, 112: 1344-1357.

Συνύπαρξη θυμώματος της δεξιάς καρδιοφρενικής γωνίας και χρόνιας λεμφογενούς λευχαιμίας εκ "B" κυττάρων στον ίδιο ασθενή

Χ.Ν. Φορούλης¹,
Μ.Ν. Σίλελη²,
Σ. Λαφιωνιάτης³,
Β. Αλεξοπούλου⁴,
Δ. Κουταρέλος⁵,
Α. Λιούπης⁶

¹Χειρουργός Θώρακος, ⁵Χειρουργός-Επιμελητής Α', Χειρουργική Κλινική, ²Ειδικευόμενη στην Παθολογία, Α' Παθολογική Κλινική, ³Αιματολόγος, ⁴Παθολογοανατόμος, Διευθυντής Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου, ⁶Διευθυντής Χειρουργικής Κλινικής, "Αχιλλοπούλειο" Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Βόλου

Λέξεις κλειδιά: θύωμα, όγκοι μεσοθωρακίου, καρδιοφρενική γωνία, παραθυμικά νοσήματα, χρόνια φλεγμονώδης λευχαιμία από "B" κύτταρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Αναφέρεται περίπτωση γυναίκας 71 ετών, η οποία παρουσιάστηκε με καταβολή δυνάμεων και λεμφοκυττάρωση στο περιφερικό αίμα. Η μορφολογία και ανοσοφαινοτυπική ανάλυση των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος οδήγησαν στη διάγνωση της χρόνιας λεμφογενούς λευχαιμίας από "B" κύτταρα. Κατά τη διάρκεια του διαγνωστικού ελέγχου στην αξονική τομογραφία θώρακα διαπιστώθηκε παρουσία μάζας 3,5 X 4,5 εκατοστά στη δεξιά καρδιοφρενική γωνία (υπερδιαφραγματική περιοχή). Η εξαίρεση του όγκου με δεξιά θωρακοτομή αποκάλυψε ότι επρόκειτο περί μεικτού τύπου θύματος (AB σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά WHO). Η συνύπαρξη σπάνιας εντόπισης θυμώματος στη δεξιά καρδιοφρενική γωνία και χρόνιας λεμφογενούς λευχαιμίας από "B" κύτταρα αποτελεί ένα σπάνιο φαινόμενο. *Πνεύμων 2002, 15(3):319-322.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πλειονότητα των θυμωμάτων (95%) εντοπίζονται στο πρόσθιο μεσοθωράκιο. Το μέσο μεσοθωράκιο και η πρόσθια καρδιοφρενική γωνία (υπερδιαφραγματική περιοχή) έχουν επίσης περιγραφεί ως ασυνήθεις εντοπίσεις των θυμωμάτων στο μεσοθωράκιο¹. Εκτοπα θυμώματα έχουν επίσης περιγραφεί στον τράχηλο, την αριστερή πνευμονική πύλη, το αορτοπνευμονικό παράθυρο, το πνευμονικό παρέγχυμα, τον υπεζωκότα και το περικάρδιο¹⁻⁴. Τα θυμώματα συνυπάρχουν με μια πλειάδα άλλων νοσημάτων, τα οποία καλούνται "παραθυμικά" νοσήματα^{1,5,6}. Περιγράφεται περίπτωση σπάνιας εντόπισης θυμώματος στη δεξιά καρδιοφρενική γωνία σε συνδυασμό με χρόνια λεμφογενή λευχαιμία από "B" κύτταρα.



Εικόνα 2. Διεγχειρητική εικόνα του όγκου επί του περικαρδίου, αμέσως ύπερθεν του διαφράγματος, χωρίς διήθηση των πέριξ ιστών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Νευρομυϊκά σύνδρομα (κυρίως μυασθένεια Gravis), αιματολογικά νοσήματα, ανοσολογική ανεπάρκεια, κακοήγη νοσήματα, νοσήματα του κολλαγόνου και αυτοάνοσα νοσήματα, παθήσεις του δέρματος και των νεφρών έχουν περιγραφεί να συνυπάρχουν με θυμώματα^{1,5,6}. Τα θυμώματα συνυπάρχουν με τα παραπάνω νοσήματα σε ποσοστό 40-74% των περιπτώσεων, και για το λόγο αυτό καλούνται και “παραθυμικά” νοσήματα (parathymic disorders), το 1/3 δε των ασθενών έχουν περισσότερα του ενός συνυπάρχοντα “παραθυμικά” νοσήματα^{1,5,6}.

Ως αιματολογικά νοσήματα που συνυπάρχουν με θυμώματα έχουν περιγραφεί αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, ερυθροκυττάρωση, πανκυτταροπενία, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, λεμφοκυττάρωση στο περιφερικό αίμα από “Τ” λεμφοκύτταρα και οξεία λεμφογενής λευχαιμία από “Τ” κύτταρα^{1,5,6}. Πολλαπλούν μύελωμα, πολυκυτταραιμία, κρυοσφαιριναιμία, κακοήγης αναιμία, μακροσφαιριναιμία του Waldenström, μεγακαρουκυτταροπενία έχουν επίσης περιγραφεί σε μεμονωμένες αναφορές να συνυπάρχουν με θυμώματα⁵. Τα λεμφοκυτταρικά θυμώματα έχουν ακόμη συνδεθεί με λεμφοκυττάρωση από “Τ” λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα, που έχει αποδοθεί σε διασπορά των λεμ-

φοκυττάρων του θύμου στην κυκλοφορία ή ως αποτέλεσμα καλοήθους υπερπλασίας του μυελού των οστών, κατόπιν ορμονικών ερεθισμάτων προερχομένων από το θύμο^{7,8}. Ανάπτυξη χρόνιας λεμφογενούς λευχαιμίας έχει επίσης περιγραφεί σε ένα ασθενή, αμέσως μετά από πλήρη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία λεμφοκυτταρικού θυμώματος με μεγάλη ενδοθωρακική διασπορά. Όμως, σύμφωνα με βιβλιογραφικές αναφορές, συνύπαρξη θυμώματος και δευτερογενών κακοηθειών δεν είναι συνηθής^{1,9}.

Οι Souadjian και συνεργάτες στην ανασκόπησή τους (1974), υποστηρίζουν ότι “η συνύπαρξη θυμώματος και κάποιου άλλου νοσήματος αποτελούν έναν αστερισμό νοσημάτων εντός του ίδιου συνδρόμου, παρά τυχαία συνύπαρξη”, που οφείλεται σε κάποιο ανοσολογικό έλλειμμα, και το οποίο οδηγεί στην ανάπτυξη του θυμώματος και της συνυπάρχουσας νόσου⁵. Οι Rosenow και Hurley υποστηρίζουν σε άλλη ανασκόπηση για τα νοσήματα του θύμου αδένα (1984), ότι η συνύπαρξη αρκετών νοσημάτων με νοσήματα του θύμου μπορεί να είναι συμπτωματική, λόγω του μικρού αριθμού των περιγραφόμενων περιπτώσεων και μη αναστροφής του “παραθυμικού” νοσήματος με τη θυμεκτομή⁶. Η μη αναστροφή του “παραθυμικού” νοσήματος με τη θυμεκτομή υπο-

στηρίζει τη συμπτωματική τους συνύπαρξη, αλλά αυτός δεν είναι ο κανόνας, ακόμα και σε περιπτώσεις που η “παραθυμική” φύση του νοσήματος είναι αδιαμφισβήτητη⁵. Εχοντας υπόψη την παρατήρηση των Rosenow και Harley και τη μεγαλύτερη επίπτωση των χρονίων λεμφογενών λευχαιμιών από “B” κύτταρα σε σχέση με αυ-

τές από “T” κύτταρα, παρουσιάζουμε τη συνύπαρξη του σπάνιως εντόπισης θυμώματος της δεξιάς καρδιοφρενικής γωνίας με χρόνια λεμφογενή λευχαιμία από “B” κύτταρα, μη αναφερόμενη ως τώρα στα “παραθυμικά” σύνδρομα.

SUMMARY

Thymoma of the right cardiophrenic angle associated with B-cell chronic lymphocytic leukemia

C.N. Foroulis, M.N. Sileli, S. Lafioniatis, V. Alexopoulou, D. Koutarelos, A. Lioupis

*A case of a 71 years old, male patient, who was admitted to the hospital for lymphocytosis in the peripheral blood is presented. The diagnosis of B-cell chronic lymphocytic leukemia was established, based on the morphology and immunophenotypic analysis of lymphocytes of the peripheral blood. During diagnostic work-up the coexistence of a tumor in the right cardiophrenic angle was discovered at chest CT scan. Right thoracotomy and resection of the tumor was performed and biopsy revealed a mixed histology thymoma (AB according to the WHO classification). The association of thymoma with B-cell chronic lymphocytic leukemia is a very rare finding. **Pneumon 2002, 15(3):319-322.***

Key-words: thymoma, mediastinal tumors, cardiophrenic angle, parathymic disorders, B-cell chronic lymphocytic leukemia.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shields TW. Thymic Tumors. In Shields TW, LoCicero J, Ponn RB (eds), General Thoracic Surgery, 5th edition, Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, 2000, 2181-2205.
2. Mirra M, Zanella M, Bussani R, Falconieri G. Intrapericardial thymoma. Report of two incidental autopsy cases and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1997, 121: 59-63.
3. Fukayama M, Maeda Y, Funata N, et al. Pulmonary and pleural thymoma. Diagnostic application of lymphocytic markers to the thymoma of unusual site. Am J Clin Pathol 1988, 89: 617-21.
4. Veynovich B, Masetti P, Kaplan PD, et al. Primary pulmonary thymoma. Ann Thorac Surg 1997, 64: 1471-3.
5. Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, Pepin JM. The spectrum of diseases associated with thymoma. Coincidence or syndrome? Arch Intern Med 1974, 134: 374-9.
6. Rosenow EC, Hurley BT. Disorders of the thymus. Arch Intern Med 1984, 763-70.
7. Griffin JD, Aiseberg AC, Long JC. Lymphocytic thymoma associated with T-cell lymphocytosis. Am J Med 1978, 64: 1075-9.
8. Sivakumaran M, Handa SI, Schofield KP. Malignant thymoma and T-cell lymphocytosis. Arch Pathol Lab Med 1994, 118: 1170-1.
9. Thomas J, De Wolf-Peeters C, Tricot G, Bekaert J, Broeckaert-Van Orshoven A. T-cell chronic lymphocytic leukemia in a patient with invasive thymoma in remission with chemotherapy. Cancer 1983, 52: 313-7.

Βακτηριαμία από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας A

Σ. Καναβάκη¹,
Π. Αγγελής²,
Μ. Μακαρώνα¹,
Σ. Καράμπελα¹,
Α. Κότσανης²,
Ι. Καραφέρη¹,
Μ. Παναγή³,
Α. Φέρτη²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας A (Group A Streptococcus-GAS) αποτελεί ένα σπάνιο αίτιο βακτηριαμίας¹. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μία σταδιακή αύξηση της GAS βακτηριαμίας, η οποία αποδίδεται στην αύξηση του αριθμού των ατόμων που κάνουν ενδοφλεβίως χρήση ναρκωτικών ουσιών. Η GAS βακτηριαμία έχει συγκεκριμένα και ενδιαφέροντα κλινικά χαρακτηριστικά, τα οποία περιλαμβάνει ανάλογη περίπτωση που παρουσιάζουμε. *Πνεύμων 2002, 15(3)323-326.*

¹Βιοπαθολόγος, Μικροβιολογικό Εργαστήριο, ²Παθολόγος Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείου "Σωτηρία", ³Τεχνολόγος

Λέξεις-Κλειδιά: Βακτηριαμία, β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος ομάδας A (GAS), χρήστες ενδοφλεβίως ναρκωτικών ουσιών, πνευμονική εμβολή

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο στρεπτόκοκκος της ομάδας A (Group A Streptococcus-GAS) ή πυογόνος στρεπτόκοκκος, αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα παθογόνα που προσβάλλουν τον άνθρωπο. Στις αρχές του περασμένου αιώνα, ήταν συχνό αίτιο σοβαρών εξωφαρυγγικών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της βακτηριαμίας, λοιμώξεων που χαρακτηρίζονταν από υψηλά ποσοστά θανάτου. Η εισαγωγή της πενικιλίνης στη θεραπευτική μείωσε θεαματικά το πρόβλημα¹, σήμερα όμως παρατηρείται μια νέα έξαρση στη συχνότητα και σοβαρότητα των συστηματικών λοιμώξεων από GAS.

Παρ' όλα αυτά, η GAS βακτηριαμία παραμένει ιδιαίτερα ασυνήθης^{2,3}. Παρουσιάζουμε περίπτωση GAS βακτηριαμίας σε νεαρό άνδρα, χρήστη ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Νεαρός άνδρας, 22 ετών, τοξικομανής, χρήστης ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, εισήχθη τον Οκτώβριο του 2001 στο Νοσοκομείο μας, λόγω πυρετού (38°C) με ρίγος από 15ημέρου.

Ο ασθενής παρουσίαζε δύσπνοια, βήχα με αιμόφυρτα πτύελα και μικρή σπληνομεγαλία. Ακροαστικά δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα από την καρδιά. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε σειρά εργαστηριακών εξετάσεων, ενώ συγχρόνως ετέθη σε αγωγή με Vancomycin 1gr x 2, Ampicillin 2gr x 6 και Amikacin 500gr x 2.

Αλληλογραφία:

Σοφία Καναβάκη, Αναπλ. Διευθύντρια Μικροβιολογικού Εργαστηρίου, Νοσοκομείο "Σωτηρία", 11527 Λ. Μεσογείων 152, Αθήνα, Τηλ. 210-7702978

Η πορεία της νόσου παραμένει άγνωστη, διότι ο ασθενής, την επομένη της εισαγωγής του, απεχώρησε λαθραία από το Νοσοκομείο.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Η γενική εξέταση αίματος έδειξε: Λευκά αιμοσφαίρια = 12100/UL, ουδετερόφιλα = 80%, αιμοπετάλια = 106000/UL, TKE = 24mm/h. Ο βιοχημικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός, με εξαίρεση μικρή αύξηση της χολερυθρίνης (ολική χολερυθρίνη = 1,3mg/dL, άμεση = 0,6mg/dL). Ο ιολογικός έλεγχος για anti-HIV αντισώματα ήταν αρνητικός, ενώ για anti-HCV θετικός. Τα αέρια αίματος ήταν: pO_2 = 66mm Hg και pCO_2 = 33mm Hg. Το σπινθηρογράφημα αιματώσεως – αερισμού έδειξε μεγάλη πιθανότητα πνευμονικών εμβόλων. Το ηχοκαρδιογράφημα προγραμματίστηκε για την επόμενη της εισαγωγής, αλλά δεν πραγματοποιήθηκε λόγω της λαθραίας αποχώρησης του ασθενούς από το Νοσοκομείο την επόμενη της εισαγωγής του. Στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο εστάλησαν 3 ζεύγη αιμοκαλλιεργειών. Χρησιμοποιήθηκε το αυτόματο σύστημα Bactec 9240 της εταιρείας Becton Dickinson. Θετική ένδειξη έδωσαν όλες οι φιάλες που εξετάστηκαν. Στη συνέχεια αυτές ανακαλλιεργήθηκαν αεροβίως σε αιματούχο και άγαρ MacConkey και αναεροβίως σε αιματούχο άγαρ. Από όλες τις φιάλες απομονώθηκε β – αιμολυτικός στρεπτόκοκκος. Η τυποποίηση του στελέχους με βάση τη συγκολλητινοαντίδραση Latex (SHIELD Diagnostics DUNDEE, U.K.) και την ευαισθησία του στην Bacitracin (δίσκος 0,04 U, εταιρείας Difco), έδειξε ότι ανήκε στην ομάδα A των β αιμολυτικών στρεπτοκόκκων. Η δοκιμασία ευαισθησίας στα αντιβιοτικά με τη μέθοδο Kirby-Bauer έδειξε ότι το στέλεχος ήταν ευαίσθητο στην Penicillin, Chloramphenicol, Erythromycin, Tetracyclin, Gentamicin, Ciprofloxacin και Imipenem.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η βακτηριαμία GAS είναι αρκετά ασυνήθης με συχνότητα 1,07% επί του συνόλου των βακτηριαμιών ή διαφορετικά, με συχνότητα 0,21 επεισοδίων στις 1000 εισαγωγές ασθενών^{2,3}. Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1980, η κατανομή των περιπτώσεων, ανάλογα με την ηλικία, παρουσίαζε δύο αιχμές, μία στην αρχή της ζωής

και μία στο τέλος, δηλαδή ήταν συχνότερη στα παιδιά και τους ηλικιωμένους². Σήμερα προστίθεται μία νέα αιχμή, η οποία αντιστοιχεί στην 3^η δεκαετία της ζωής και η οποία αφορά νέους που κάνουν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών (Intravenous Drug Users – IDU)^{2,3}. Πράγματι, αρκετές ανακοινώσεις επιβεβαιώνουν την αύξηση της συχνότητας των περιπτώσεων βακτηριαμίας GAS, η οποία είναι παράλληλη με την αύξηση του αριθμού των ατόμων IDU και η οποία αποδίδεται στην έλλειψη εφαρμογής στοιχειώδους αντισηψίας του δέρματος κατά την ενδοφλέβια χρήση^{2,4}. Η αναλογία ανδρών: γυναικών στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών είναι 5,2 και η μέση ηλικία $26,1 \pm 4,9$ έτη. Πρόκειται για άτομα που δεν πάσχουν από κανένα άλλο υποκείμενο νόσημα και τα οποία, με ελάχιστες εξαιρέσεις, παρουσιάζουν εμφανή πύλη εισόδου του μικροβίου². Η σηπτική θρομβοφλεβίτις, τα δερματικά αποστήματα, η κυτταρίτις, το πυόδεσμα και η πυομυοσίτις συνυπάρχουν σε ποσοστά από 18% έως 74%^{2,3}. Άλλωστε, ο GAS θεωρείται το δεύτερο σε συχνότητα μετά τον *S. aureus* αίτιο λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μοριών σε άτομα IDU². Η προέλευση του μικροβίου ανάγεται πάντα στην κοινότητα, τα δε επεισόδια παρουσιάζουν εμφανή εποχιακή κατανομή, αφού το 82% αυτών συμβαίνει μεταξύ των μηνών Σεπτεμβρίου – Μαΐου^{2,3}.

Τα κλινικά γνωρίσματα της GAS βακτηριαμίας σε χρήστες (IDU) είναι ιδιαίτερα και διαφέρουν σημαντικά από εκείνα των μη χρηστών. Ο υψηλός πυρετός με ρίγος συνδυάζεται κατά κανόνα με προβλήματα από τις βλάβες του δέρματος και των μαλακών μοριών. Η εξέλιξη, είναι χαρακτηριστικά βραδεία και όχι θορυβώδης ή επιθετική. Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μέχρι τη διάγνωση είναι αρκετά μεγάλο και κυμαίνεται από 10 έως 14 ημέρες. Η θνησιμότητα είναι μικρή (4,8%) και όχι μεγαλύτερη του 10%, ενώ το σηπτικό shock παραμένει σπάνιο^{2,3}. Χαρακτηριστική είναι η απουσία ακροαστικών καρδιακών στοιχείων και παθολογικών ευρημάτων στο ηχοκαρδιογράφημα. Ιδιαίτερα συνήθεις είναι οι επιπλοκές από σηπτικά έμβολα, με συχνότερη την πνευμονική εμβολή η οποία συμβαίνει στο 20% των περιπτώσεων. Τα έμβολα κατά κανόνα είναι αποτέλεσμα σηπτικής θρομβοφλεβίτιδας των άνω άκρων και σπανίως υποκείμενης δεξιάς ενδοκαρδίτιδας, η οποία στα συγκεκριμένα άτομα συνυπάρχει μόνο στο 6.5% των περιπτώσεων, γεγονός που επιβάλλει ποσο-

χή και λεπτομερή κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο^{2,3,5,6}.

Σε αντίθεση με τους χρήστες, οι μη χρήστες είναι άτομα με σοβαρό υποκείμενο νόσημα και στο 30% των περιπτώσεων είναι ανοσοκατασταλμένοι. Συνήθως, πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη ή κακοήθειες και αρκετά συχνά είναι αλκοολικοί. Η μέση ηλικία είναι μεγαλύτερη και συγκεκριμένα $42,6 \pm 26,2$ έτη. Η προέλευση του μικροβίου είναι, επίσης, η κοινότητα. Η πύλη εισόδου είναι το δέρμα, αλλά και το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό, ενώ πολλές φορές η βακτηριαμία είναι αποτέλεσμα διαγνωστικών ή θεραπευτικών επεμβατικών μεθόδων. Παρατηρείται εποχιακή κατανομή κατά την περίοδο Σεπτεμβρίου – Μαΐου, αλλά σε μικρότερη κλίμακα (47%), σε σχέση με τους μη χρήστες. Η σημαντικότερη διαφορά είναι ότι η λοίμωξη έχει ιδιαίτερα επιθετικό χαρακτήρα, με ταχεία επιδείνωση και υψηλά ποσοστά θανάτου (>30%) ενώ η σηπτική μετάσταση είναι λιγότερο συχνή και κυρίως αφορά τα παιδιά^{2,3}.

Δεδομένου ότι η βακτηριαμία GAS είναι αρκετά συχνά πολυμικροβιακή, σε ποσοστά 10% σε ασθενείς χρήστες και 20% σε μη χρήστες, με δεύτερο μικρόβιο

τον *S. aureus*, η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να περιλαμβάνει, εκτός από τις πενικιλλινοσουλονικές πενικιλίνες, μία αμινογλυκοσίδη και βανκομυκίνη^{2,3}.

Σχολιάζοντας το περιστατικό που παρουσιάζουμε, διαπιστώνουμε ότι διαθέτει όλους τους χαρακτήρες της βακτηριαμίας GAS σε άτομα IVDU, οι οποίοι περιγράφονται στη διεθνή βιβλιογραφία και οι οποίοι αναφέρθηκαν πιο πάνω. Πρόκειται, δηλαδή, για άτομο της 3^{ης} δεκαετίας της ζωής, με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, όπου η βακτηριαμία εξελίσσεται αργά, έχει ήπιο χαρακτήρα, δεν διαπιστώνονται ακροαστικά καρδιακά ευρήματα και επιπλέκεται από πνευμονική εμβολή. Ατυχώς η έλλειψη ηχοκαρδιογραφήματος, εξαιτίας της λαθραίας αποχώρησης του ασθενούς, δεν επιτρέπει να γνωρίζουμε την ύπαρξη ή μη υποκείμενης ενδοκαρδίτιδας.

Εν τούτοις, το ασύνηθες μικροβιακό αίτιο που προκάλεσε τη βακτηριαμία και τα ειδικά γνωρίσματα αυτής στη συγκεκριμένη ομάδα πληθυσμού που περιγράψαμε, θεωρούμε ότι καθιστούν το περιστατικό ιδιαίτερα ενδιαφέρον.

SUMMARY

Group A streptococcal bacteremia: A case report

S. Kanavaki, P. Agelis, M. Makarona, S. Karabela, A. Kotsanis, I. Karaferi, M. Panagi, A. Ferti

Microbiology Laboratory, 1st Internal Medicine Department, Sotiria Hospital

*We present a case of a thirty years old intravenous drug user (IVDU), who was admitted to the hospital due to temperature of 38°C, cough, blood in sputum and a chest pain. Clinical examination revealed a small degree of splenomegaly and absence of cardiac murmurs. He was started treatment with Vancomycin 1gr x 2, Ampicillin 2 gr x 6 and Amikacin 500 gr x 2 daily. Laboratory testing was normal, except blood cultures which revealed a group A streptococcus. Echocardiography is missing because the patient left the hospital without permission the next day following his admission. GAS bacteremia is responsible for only 1,07% of all bacteremias. There is a significant increase of its incidence, in the third decade of life, concerning young IVDU patients, free of underlying diseases, as a consequence of IV drug use, under non aseptic conditions. Its clinical characteristics are similar to those of the patient presented. In fact, it is a benign disease of low mortality, a long period of evolution before diagnosis, often associated with septic pulmonary embolism, developing due to septic thrombophlebitis. Characteristically, there is an absence of cardiac murmurs and endocardial lesions in echocardiogram, while underlying endocarditis is only present in 6,5% of cases. In the case presented, the possibility of an underlying endocarditis has not been determined, because of lack of echocardiogram. Anyhow, the isolation of GAS, as a cause of bacteremia is definitely of particular interest. **Pneumon 2002, 15(3):323-326.***

Key words: GAS bacteremia, Intravenous Drug Users (IVDU)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bernaldo JCL, Moreno S, Cercenado E, Pharm D, Dolores D, Berenguer J, Miralles P, Catalan P, Bouja E. Group A Streptococcal Bacteremia, *Medicine*, 1997, 76: 238-48.
2. Burkert T, Watanakunakorn Ch. Group A Streptococcal Bacteremia in a Community Teaching Hospital 1980-1989, *Clin. Infect Dis*, 1992, 14: 29-37.
3. Andersen MM, Ronne T. Group A Streptococcal Bacteremia in Denmark 1987-1989. *J Infect*, 1995, 31: 33-37.
4. Ispahani P, Donald FE, Aveline AJD. *Streptococcus pyogenes* bacteremia: an old enemy subdued, but not defeated. *J Infect*, 1988, 16: 37-46.
5. Braunstein H. Characteristics of Group Streptococcal Bacteremia in patients at the San Bernardino County Medical Center. *Rev Infect Dis*, 1991, 13: 8-11.
6. Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and intravascular infections In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, New York Churchill Livingstone, 1995, pp. 740-82.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

19ο Ετήσιο Μεταπτυχιακό Σεμινάριο
“Σύγχρονη Εφαρμογή Διαγνωστικών Χειρισμών”

3 - 4 Μαΐου 2003
Αμφιθέατρο NIMΤΣ - Αθήνα

Λειτουργικός Έλεγχος Α

(Σάββατο 3/5/03, 08:30-10:30)

- Σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολή
- Δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης με ακετυλχολίνη
- Χρήση προσωπικού Ροομέτρου
- Μέτρηση μεγίστης εισπνευστικής και εκπνευστικής πίεσης
- Δοκιμασία Sniff
- Μέτρηση Διαδιαφραγματικής πίεσης
- Παλμική Οξυμετρία σε ηρεμία
- Παλμική Οξυμετρία σε άσκηση
- Παλμική Οξυμετρία κατά τον ύπνο
- Οξύ δυσπνικό σύνδρομο
- Υποτροπιάζον εύρημα: Βήχας
- Διαύγηση πνευμόνων, αμφίπλευρη
- Ινοκυστική νόσος
- Επαγγελματική χρονία βρογχίτις
- Σύνδρομο δυσκινησίας των κροσσών

Λειτουργικός Έλεγχος Β

(Σάββατο 3/5/03, 11:00-13:00)

- Πολυυπνογραφία
- Εργοσπιρομετρία
- Δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών
- Καταγραφή Ανταπόκρισης στο CO₂ με επανεισπνοή
- Καταγραφή Ανταπόκρισης σε Υποξυγοναιμία με επανεισπνοή

- Καταγραφή πίεσης PO.1
- Διαδερμική μέτρηση PaCO₂
- Μέτρηση περιφερικού φλεβικού PnCO₂
- Μέτρηση τελοεκπνευστικού PCO₂
- Υπνηλία
- Αναπνοή Cheyne-Stokes
- Αιματοκρίτης >55%
- Έλλειψη της α1 αντιθρυψίνης
- Διάμεση πνευμονίτις σχετιζόμενη με αναπνευστική βρογχιολίτιδα
- Δυσλειτουργία φωνητικών χορδών

Διεθνείς Θέσεις Ομοφωνίας (1)

(Σάββατο 3/5/03, 13:00-15:00)

- ATS: Διαγνωστική της οξείας θρομβοεμβολής
- ATS/ERS Θέση στον Έλεγχο των Αναπν. Μυών
- ATS/ERS Θέση στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών
- ERS Θέσεις ομοφωνίας για τους Νεφελοποιητές
- Μη Επεμβατικός Αερισμός σε οξεία Αν. Ανεπάρκεια
- Θέσεις ομοφ. στο χειρισμό των Αρρώστων με παρόξυνση ΧΑΠ
- ATS ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση
- Συγγενής έλλειψη της α1 Αντιθρυψίνης
- Συστάσεις για την αντιμετώπιση της πνευμονικής υπέρτασης
- Χειρισμός ασθενών που θα ταξιδεύσουν αεροπορικά

Αναπνευστικός Έλεγχος**(Σάββατο 3/5/03, 17:00-19:00)**

- Εικονική βρογχοσκόπηση
- Εκπνευστική HRCT Θώρακος
- MRI Θώρακος
- CT αγγειογραφία πνεύμονος
- Αρτηριογραφία βρογχικών αρτηριών
- Ψηφιακή αγγειογραφία πνεύμονος
- Σπινθηρογράφημα αιμάτωσης πνευμόνων
- Σπινθηρογράφημα Γαλλίου
- Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων
- Μονόπλευρη Ανύψωση διαφράγματος
- Μονόπλευρη διόγκωση πυλαίων αδένων
- Ογκόμορφη βλάβη μέσου μεσοθωρακίου
- Παρασπονδυλικό φυματιώδες απόστημα
- Όγκος Pancoast
- Χρονία θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση

Εξετάσεις σε ληφθέν υλικό**(Σάββατο 3/5/03, 19:30-21:30)**

- Ορολογική διάγνωση Ατύπων και Ιογενών Πνευμονιών
- Ποσοτικές Καλλιέργειες σε βρογχοσκοπικά δείγματα
- RCP για Tb, Legionella και χλαμύδια στα πτύελα
- Κυτταρολογία σε πτύελα και βρογχοσκοπικό δείγμα
- Διαγνωστική σε βιοψία πνεύμονος και υπεζωκότα
- Αναζήτηση εωσινοφίλων στα πτύελα
- Εργαστηριακός Έλεγχος σε Αυτοάνοσα Νοσήματα
- Μέτρηση IgE ορού
- Μέτρηση SACE
- Σύνδρομο σήψης
- Εωσινόφιλα αίματος $>400 \text{ per mm}^3$
- Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία
- Υποδιαφραγματικό απόστημα
- Κοκκιωμάτωση Wegener
- Πνευμονία από μυκόπλασμα

Διεθνείς Θέσεις Ομοφωνίας (2)**(Κυριακή 4/5/03, 08:30-10:30)**

- Επιβεβαίωση προεγχειρητικής σταδιοποίησης NSC CA από επιτροπή
- Θέσεις ομοφ. για επιλογή ασθενών με Βρογχ. CA για επέμβαση
- ACS θέσεις ομοφωνίας για πρώιμη διάγνωση του καρκίνου
- ERS/ATS θέση επί της παρεμβατικής Πνευμονολογίας
- BTS θέσεις ομοφωνίας στην παρεμβατική Βρογχοσκόπηση

- Χειρουργική και συντηρητική αντιμετώπιση παραπνευμονικών συλλογών
- Αντιμετώπιση κακοήθων υπεζωκοτικών πλευριτικών συλλογών
- Αντιμετώπιση αυτόματου πνευμοθώρακα
- Θέσεις ομοφωνίας χειρισμού ενηλίκων με πνευμονία κοινότητας
- Διαγνωστικά κριτήρια ταξινόμηση της TBC σε ενήλικες και παιδιά

Ενδοσκοπικοί Παρεμβατικοί Χειρισμοί**(Κυριακή 4/5/03, 11:00-13:00)**

- Φθορίζουσα Βρογχοσκόπηση
- Βρογχοσκοπική Υπερηχογραφία
- Βρογχοσκόπηση με το ευθύ βρογχοσκόπιο
- Διαβρογχική βιοψία πνεύμονος
- Βρογχοκυψελιδική έκπλυση
- Διαβρογχική παρακέντηση λεμφαδένος με λεπτή βελόνα
- Κλειστή βιοψία υπεζωκότος
- Μεσοθωρακοσκόπηση
- Πλευροσκόπηση
- Ογκόμορφες βλάβες πνεύμονα πολλαπλές
- Σύνδρομο άνω κοίλης φλεβός
- Μαζική αιμόπτυση
- Βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα
- Αλλεργική Βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση
- Λεμφαγγειακή καρκινωμάτωση

Νεώτερα για Ειδικούς Χειρισμούς**(Κυριακή 4/5/03, 13:00-15:00)**

- Εκπνευστικό NO
- Δοκιμασία σακχαρίνης
- Βιοψία ρινικού βλεννογόνου
- Δερμοαντίδραση φυματίνης ηυξημένων μονάδων
- Φυματινοαντίδραση για άτυπα
- Δερματικές δοκιμασίες
- Υπερηχογραφικός έλεγχος υπεζωκότος
- Διοισοφάγειο echo καρδίας
- Doppler μελέτη φλεβών κάτω άκρων
- Οζώδες ερύθημα
- Γραμμές Kerley B
- D-Dimer θετικό
- Παραρρινοκολπίτιδα
- Συγγενής Ανοσοανεπάρκεια
- Κεγχροειδής φυματίωση

ΕΠΙΛΟΓΗ ΕΠΙΤΥΧΟΝΤΩΝ ΕΠΑΘΛΟΥ "ΕΡ. ΚΑΤΣΑΡΑΣ"**Κυριακή 4/5/03, 15:00-15:15**



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ**

11ο Μεταπτυχιακό Σεμινάριο

“Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες”

Διάρκεια: **6-3-2003** έως **17-4-2003** (κάθε Πέμπτη, από 5.00 έως 8.30 μ.μ.)

Αμφιθέατρο ΝΙΜΤΣ - Αθήνα

Συμμετοχή 50 € (συμπεριλαμβάνεται και ο τόμος των εισηγήσεων)

Εγγραφές: κ. Γ. Χατζή (τηλ. 210-7487 723)

1η ημέρα 6/3/2003 (Πέμπτη)

ΔΙΑΜΕΣΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ - ΓΕΝΙΚΑ (I)
Προεδρείο: **Π. Μπεχράκης, Στ. Κωνσταντόπουλος**
Ορισμός, αιτιολογική ταξινόμηση ΔΔΠ
Δ. Μπούρος
Παθολογοανατομική ταξινόμηση ΔΔΠ
Μ. Φωτεινού
Ανατομία - Ανοσολογία διαμέσου ιστού
Γ. Δαλαβάρκα
Επιδημιολογία - Πρόγνωση ΔΔΠ
Α. Καρακατσάνη
Παθογένεια ΔΔΠ
Στ. Κωνσταντόπουλος
Παθοφυσιολογία ΔΔΠ
Μ. Βασιλείου
Κλινική Εικόνα
Τριάνθη Ρούσσου

2η ημέρα 13/3/2003 (Πέμπτη)

ΔΙΑΜΕΣΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ - ΓΕΝΙΚΑ (II)
Προεδρείο: **Χ. Μελισσηνός, Β. Πολυχρονόπουλος**
Ακτινολογικά πρότυπα ΔΔΠ
Κ. Μαλαγάρη
Βρογχοκυψελιδική έκπλυση (BAL)-κλινικά
Δ. Παπακώστα
Βρογχοκυψελιδική έκπλυση - εργαστηριακά
Μ. Τσακανίκα
Προκλητά πτύελα στην εκτίμηση των ΔΔΠ
Κ. Δημάκου
Διαβρογχική βιοψία πνεύμονος
Χ. Μερμύγκης
VATS/ανοιχτή βιοψία πνεύμονος
Ε. Σεψάς
Διαγνωστική προσέγγιση ΔΔΠ
Χ. Μελισσηνός
Εκτίμηση δραστηριότητας
Π. Πανάγου
Γενετική ΔΔΠ
P. Pantelides

3η ημέρα 20/3/2003 (Πέμπτη)

ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΔΙΑΜΕΣΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΕΣ
Προεδρείο: **Σ. Τζάννης, Δ. Ορφανίδου**
Κλινική ταξινόμηση
Δ. Μπούρος
Παθολογοανατομική ταξινόμηση
P. Τριγίδου
Μη ειδική διάμεση πνευμονία (NSIP)
Π. Λάτση
Κρυπτογενής οργανοποιός πνευμονία
Β. Πολυχρονόπουλος
Οξεία Διάμεση Πνευμονία
Κ. Ψαθάκης
DIP/RB-ILD, LIP
Μ. Δημάδη

4η ημέρα 27/3/2003 (Πέμπτη)

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ - ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ
Προεδρείο: **Α. Ρασιδάκης, Ο. Αναγνωστοπούλου**
Οδηγίες ATS/ERS 2000 (I)
Ζ. Δανιήλ
Οδηγίες ATS/ERS 2000 (II)
Στ. Κωνσταντόπουλος
Θεραπεία
Ι. Παππά
Πνευμονική σαρκοείδωση
Α. Ράπτη
Εξωπνευμονική σαρκοείδωση
Ο. Αναγνωστοπούλου
Θεραπεία
Αράκης

5η ημέρα 3/4/2003 (Πέμπτη)

ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΕΣ ΚΑΙ ΕΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ
Προεδρείο: **Κ. Γουργουλιάνης, Ν. Γεωργάτου**
Ταξινόμηση-κλινική εικόνα
Ι. Μητρούσκα

Π/Α εικόνα
Σ. Λεγάκη
 Νόσος Wegener's
Σ.Μ. Τρύφων
 Σύνδρομο Goodpasture
Κ. Γουργουλιάνης
 Οξεία πνευμονικά αιμορραγικά σύνδρομα
Γ. Μπίρμπα
 Εωσινοφιλικά σύνδρομα πνεύμονος
Γ. Καστανάκης
 Εωσινόφιλο κοκκίωμα - LAM
Β. Φιλαδελφία
 Κυψελιδική πρωτεΐνωση
Χ. Μπιτσάκου

6η ημέρα 10/4/2003 (Πέμπτη)

ΔΙΑΜΕΣΑ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ & ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΑΠΟ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ - ΒΡΟΓΧΟΛΙΤΙΔΕΣ
 Προεδρείο: **Κ. Χατζησταύρου, Δ. Πατάκας**
 Αμύγδαλη
Α. Σιγλετίδης
 Πυριτίαση
Κ. Χατζησταύρου
 Πνευμονική υπέρταση και ΔΠ
Δ. Πατάκας

Βρογχολιτίδες
Κ. Μαργκοπούλου
 Πνευμονία από υπερευαισθησία
Χ. Λαμπράκης
 Μεταμόσχευση πνεύμονος
Π. Αργυροπούλου - Πατάκα
 ΔΠ σε παιδιά
Κ. Πρίφτης

7η ημέρα 17/4/2003 (Πέμπτη)

ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΝΟΣΩΝ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ
 Προεδρείο: **Δ. Μπούρος, Σ. Παπύρης**
 Σκληρόδερμα και ινοποιός κυψελιδίτις (Fibrosing alveolitis associated with Scleroderma)
Dr. A. Wells
 Ρευματοειδής αρθρίτις/ΣΕΛ
Δ. Μπούμπας
 Σύνδρομο Sjogren/μυοσίτιδες
Σ. Παπύρης
 Φαρμακογενείς ΔΔΠ
Σ. Λουκίδης
 Φαρμακευτική οστεοπόρωση
Δ. Καρράς
 Κυτταροτοξικά φάρμακα
Ι. Κοττάκης



**ΕΘΝΙΚΟ &
 ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
 ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
 ΑΘΗΝΩΝ**



**ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟ
 "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Κλινική Εντατικής Θεραπείας

7th State-Of-the-Art Interdisciplinary Review Course

Athens, April 17-20, 2003 • Athens - Greece

INVITED SPEAKERS

Andrew Peter, Scotland
 Bion Julian, UK
 Brochard Laurent, France
 Calverley Peter, UK
 Calandra Thierry, Switzerland
 Dahl Ronald, Denmark
 D' Angelo Edgardo, Italy
 Fabbri Leo, Italy
 Fagon Jean-Yves, France
 Gattinoni Luciano, Italy

Gerlach Herwig, Germany
 Gosselink Rik, Belgium
 Light Richard, USA
 Loddenkemper Robert, Germany
 Mancebo Jordi, Spain
 McNicholas W., Ireland
 Menzies Dick, Canada
 Milic-Emili J., Canada
 Niederman Michael, USA
 Paiva Jose Artur, Portugal

Pauwels Romain, Belgium
 Pesenti Antonio, Italy
 Putensen Christian, Germany
 Roudy Jean-Jacques, France
 Singer Donald RJ, UK
 Slutsky Artur, Canada
 Torres Antoni, Spain
 Vignola Maurizio, Italy
 Vincent Jean-Louis, Belgium
 Wells Atholls, UK

MAIN TOPICS

• INFECTIONS • SEPSIS • PULMONARY DISORDERS • INTENSIVE CARE MEDICINE • IMAGING



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ**

**ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ - ΦΥΣΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ
ΚΑΙ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ "ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ"**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ 8ης ΣΕΙΡΑΣ ΔΙΑΛΕΞΕΩΝ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Ημ/νία	Τίτλος	Ομιλητής
30/10/2002 13/11/2002	Τριήμερο Σεμινάριο για τον Αμιάντο "Περιορισμός της Εκπνευστικής Ροής"	Παναγιώτης Κ. Μπεχράκης Αν. Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών Τομέαρχης Πνευμονολογίας - ΜΕΘ Νοσοκομείου "Ερρίκος Ντυνάν"
27/11/2002	"Τονιδιακή Προσέγγιση της Σήψης"	Δρ. Γεώργιος Γεωργιάδης Διευθυντής ΜΕΘ Νοσοκομείου "Ιπποκράτειο"
11/12/2002	"Αμιάντωση - Μεσοθελίωμα"	Δρ. Γεώργιος Βαρουχάκης Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής Νοσοκομείου "Ερρίκος Ντυνάν"
08/01/2003	"Βρογχοσκοπικές Εξελίξεις"	Δρ. Εμμανουήλ Ζαχαριάδης Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής "Ευρωκλινική"
22/01/2003	"Σύγχρονα Δεδομένα για την Φυματίωση"	Δρ. Μιχάλης Τουμπής Διευθυντής 6ης Πνευμονολογικής Κλινικής ΝΝΘΑ "Η Σωτηρία"
05/02/2003	"Πνευμονική Υπέρταση"	Μίλτος Βασιλείου Αν. Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
19/02/2003	"Καρδιοαναπνευστικές Αλληλεπιδράσεις"	Δρ. Βασίλειος Καδάς Διευθυντής ΜΕΘ Νοσοκομείο "Metropolitan"
05/03/2003	"Αναπνευστική Ανεπάρκεια μετά από Χειρουργική Διόρθωση Συγγενών Καρδιοπαθειών σε παιδιά"	Δρ. Τάσος Χατζής Διευθυντής ΜΕΘ Νοσοκομείου "Αγία Σοφία"
19/03/2003	"Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια"	Αντώνης Ρασιδάκης Αν. Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών Διευθυντής ΚΑΑ, ΝΝΘΑ "Η Σωτηρία"
02/04/2003	"Όταν η Πνευμονία δεν είναι Πνευμονία"	Σταύρος Κωνσταντόπουλος Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
16/04/2003	"Πλευριτική Συλλογή"	Δώρα Ορφανίδου Αν. Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Διευθύντρια Πανεπιστημιακής Κλινική ΝΝΘΑ "Η Σωτηρία"
07/05/2003	"Αμυντικοί Μηχανισμοί Αναπνευστικού Συστήματος"	Δρ. Κώστας Βέργος Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής Ναυτικού Νοσοκομείου
28/05/2003	"Βήχας - Αντιβηχικά Φάρμακα"	Διονύσιος Βαρώνης Ομότιμος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Όλες οι διαλέξεις θα γίνουν ημέρα Τετάρτη και ώρα 20:00 στο Αμφιθέατρο του Νοσοκομείου "Ερρίκος Ντυνάν". Η είσοδος θα είναι ελεύθερη. Για χορήγηση πιστοποιητικού παρακολούθησης απαιτείται εγγραφή και παρουσία σε 9 τουλάχιστον διαλέξεις.

Πληροφορίες: Νοσοκομείο "Ερρίκος Ντυνάν" τηλ: 210.6972969



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ**

12^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

**3-7 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2003
ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ HILTON - ΑΘΗΝΑ**

Θεματολογία

- Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
- Καρκίνος του Πνεύμονα
- Άσθμα
- Λοιμώξεις Αναπνευστικού Συστήματος
- Φυματίωση
- Διάχυτες Διάμεσες Πνευμονοπάθειες
- Πνεύμονας και Περιβάλλον
- Επαγγελματικά Νοσήματα Πνευμόνων
- Παθήσεις Υπεζωκότα
- Κάπνισμα και Προγράμματα Διακοπής
- Επείγουσα Πνευμονολογία
- Εφαρμοσμένη Μηχανική της Αναπνοής στη ΜΕΘ
- Διαταραχές της Αναπνοής στον Ύπνο
- Αναπνευστικοί Μύες και Παθολογία του Αναπνευστικού Συστήματος
- Παχυσαρκία και Αναπνευστική Λειτουργία
- Σύγχρονες Απεικονιστικές Τεχνικές του Αναπνευστικού Συστήματος
- Θωρακοχειρουργική
- Επεμβατικές - Ενδοσκοπικές Τεχνικές
- Εργαστηριακός Έλεγχος της Αναπνοής
- Αποκατάσταση Ασθενών με Χρόνια Αναπνευστικά Προβλήματα
- Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός



**ΕΘΝΙΚΟ &
ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ**



**ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟ
"Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Κλινική Εντατικής Θεραπείας

 **ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**
Πνευμονολογία & Εντατική Θεραπεία

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ

Ημέρα: ΠΕΜΠΤΗ
Ώρα: 18.00-20.00
Τόπος: Αμφιθέατρο "Ιωάννης Παπαδημητρίου"
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ