

# *Structure and function of the respiratory muscles*

N.G. Koulouris<sup>1</sup>,  
I. Dimitroulis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Senior Lecturer in Respiratory Medicine, University of Athens, Greece, <sup>2</sup>Registrar, "Sotiria" Hospital for Chest Diseases, Athens, Greece

**Key words:** Histology, anatomy, mechanical action, physiology, fatigue of respiratory muscles

Correspondence:  
N.G. Koulouris, Department of Respiratory Medicine University of Athens "Sotiria" Hospital, 152 Mesogeion Ave. GR-115 27 Athens, Greece, Fax: +30-1-7770423

Η εργασία παρελήφθη στις 31.10.2000 και εγκρίθηκε προς δημοσίευση στις 06.07.2001

**SUMMARY.** The respiratory system consists essentially of two parts, a gas-exchanging organ, the lung, and a pump to pump gas in and out the gas exchanging part, consisting of the respiratory muscles and the chest wall. The lung and its diseases have traditionally been the focal point of interest, whereas pump disorders have received comparatively little attention. Research on respiratory muscles has accelerated during the last two decades. Respiratory muscles are all skeletal muscles having similar fibre composition to the limb muscles. Fibre composition of respiratory muscles is an important factor for their endurance and contractile properties. There are two fibre types, the fast (FT) and slow (ST) twitch fibres. Of the FT fibres two subgroups named FOG and FG have been identified. Human intercostals muscles appear to have mostly ST fibres. The diaphragm has a high percentage of fatigue-resistant fibres. The main respiratory muscles are the diaphragm, intercostal muscles and muscles of the abdominal wall. The accessory muscles of respiration include the sternomastoid and other muscles of the neck, back and shoulder girdle. The intercostals muscles are subdivided into two groups: the external and internal intercostals. The contraction of the diaphragm which is the most important respiratory muscle, decreases the intrathoracic pressure and increases the abdominal pressure in normal man by lowering the diaphragmatic dome. Intercostal muscles move the rib cage and can be inspiratory or expiratory. The scaleni is now believed to be true muscles of inspiration and not "accessory". The most important accessory muscles of inspiration are probably the sternocleidomastoid muscles. The respiratory muscles are the motive power for breathing and are subject to weakness from a variety of processes that affect the motor nerves, neuromuscular junction and muscle cell. Chronic neuromuscular disorders result in altered lung volumes. The effectiveness of cough is reduced in expiratory muscle weakness. Patients with respiratory muscle weakness breathe faster and with a smaller tidal volume compared to healthy subjects. The main change in blood gases in patients

**with respiratory muscle weakness is usually a fall in  $\text{PaO}_2$ . Hypercapnia may be a late event. Muscle fatigue, which is a reversible event, can be defined as the inability to sustain the required or expected force with continued contractions. The respiratory muscles, particularly those of inspiration, can fatigue and precipitate or intensify ventilatory failure. *Pneumon 2001, 14 (2): 91-108***

## INTRODUCTION

Breathing like most other movements of the body depends on muscular action. Around the 3rd century BC one of the first known observers of this relationship, Erasistratus of Chios, who sometimes has been called the "Father of Physiology", believed the diaphragm to be the only muscle of breathing<sup>1-2</sup>. A few centuries later the remarkable Galen realized that not only the diaphragm but also intercostals and various accessory muscles were involved<sup>3</sup>. Until the Renaissance no advances were made, but for Leonardo da Vinci in Italy who made the analogy between the action of breathing and that of a pair of bellows.

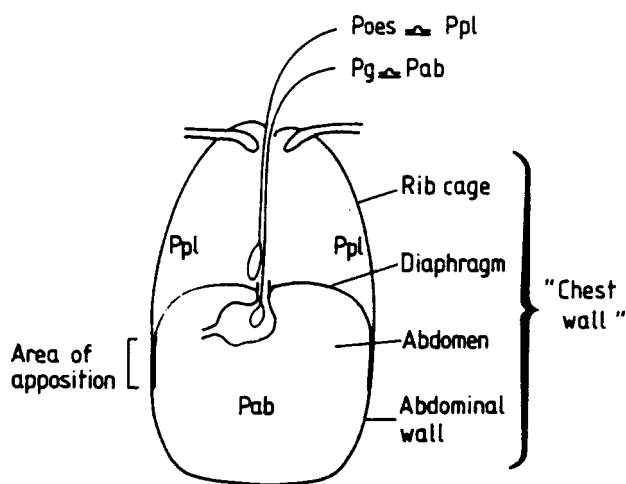
Later in the 16th century, Vesalius the great Belgian anatomist, observed the movements of the lungs in the living dog by creating a pleural window with careful dissection<sup>4</sup>. During the 17th century in England, John Mayow wrote a clear description of the breathing mechanism<sup>5</sup>. In the 18th century two names stand out; G.E. Hamberger<sup>6</sup>, who presented a geometric model of the action of the intercostal muscles and Albrecht von Haller. Hamberger spent much of his efforts disputing with Haller mainly over the action of the internal intercostals. Controversies to the detailed action of the respiratory muscles, especially of the intercostals, continued throughout the 19th century. Guillaume Duchenne in 1846 studied muscle action by electrical stimulation in both animals and humans<sup>7</sup>. By this means he did much to clarify the action of the respiratory muscles, especially of the diaphragm. Since then these muscles have been increasingly neglected lying in a gray area, between anatomy and physiology. The description of their function in most textbooks of physiology and anatomy published in the last decade contain very little information and in some of them apologetically in small print<sup>8-10</sup>. The respiratory system consists essentially of two parts, a gas-exchanging organ, the lung, and a pump to pump gas in and out the gas exchanging part, consisting of the respiratory

muscles and chest wall (figure 1). The lung and its diseases have traditionally been the focal point of interest, whereas pump disorders have received comparatively little attention. This is rather like a cardiologist who ignores the heart. It is surprising that this has

happened, particularly because the ancient Greeks regarded the diaphragm as the seat of that part of the soul (phrenes) that is connected with emotions, desires and sensations, both pleasant and painful. However the respiratory muscles function as a pump, as vital as the heart. Physiologists have recently devoted more attention to the mechanics of breathing and the relevance of the respiratory muscles has become increasingly apparent. For this reason, research on respiratory muscles has accelerated during the last two decades.

## Histology of the Respiratory Muscles

Respiratory muscles are all skeletal muscles having similar fibre composition to the limb muscles. Fibre composition of respiratory muscles is an important factor for their endurance and contractile properties (Table 1).



$$Pg - Poes = Pdi (=0 \text{ at FRC})$$

Figure 1. The ventilatory pump consists of: 1) Central controllers and nerves, 2) Two cavities: a. Thoracic, b. Abdominal, 3) Chest wall: a. Rib cage, b. Abdominal wall and c. Diaphragm, which are bony and muscle structures.

Table 1. *Skeletal muscle fibers*

| Histochemical     | I     | IIA               | IIB   | IIC          |
|-------------------|-------|-------------------|-------|--------------|
|                   | SO    | FOG               | FG    |              |
| Physiological     | S     | FR                | FF    | FInt         |
| Twitch tension    | Low   | Intermediate      | High  | Intermediate |
| Contraction speed | Slow  | Fast              | Fast  | Slow         |
| Endurance         | High  | High/Intermediate | Low   | High         |
| Recruitment order | First | Second            | Third | Unknown      |

SO=Slow Oxidative, FOG=fast oxidative glycolytic, FG=fast glycolytic, S=slow-twitch fatigue resistant, FR=fast-twitch fatigue resistant, FF=fast twitch fatigable, FInt=fast twitch fatigue intermediate.

Human respiratory muscles contain 50-60% type I, and approximately equal proportions of IIA (FOG) and IIB (FG) fibers.

## Fibre Composition

The classical distinction between red and white muscles<sup>12</sup> was based on fibre darkness that is related to their content of myoglobin and mitochondria but a classification of fibres on this basis has limitations. The myosin ATP-ase reaction which has been widely accepted, separates muscle fibres into two groups<sup>13</sup>. Those staining dark have been shown to possess the largest myosin and actomyosin ATP-ase activities and furthermore to be the fastest contracting as shown in several human experiments. Thus, the two fibre types have been called fast (FT) and slow (ST) twitch fibres, respectively. Of the FT fibres, two subgroups named FOG and FG have been identified<sup>14</sup>. With few exceptions, ST and FT fibres are evenly represented in the muscles, however, with a large inter-individual variation<sup>15</sup>.

While ST fibres and one group of FT (FR=FOG) show little fatigue with repetitive stimulation, the tension developed by the other type of FT (FF=FR) fibres is almost eliminated after 3,000 contractions<sup>16</sup>. Histochemical and biochemical determinations of oxidative and glycolytic capacity have shown that the ST fibres have the higher capacity for aerobic metabolism and have more capillaries per fibre. With subdivision of the FT fibres in two groups, the FOG fibres appear to have the higher oxidative and lower glycolytic potential and to be surrounded by more capillaries. Athletes in endurance events tend to have a predominance of ST (SO) fibres and weight-lifters and sprinters to have a predominance of FT fibres. Indirect evidence using partially neuromuscular blocked muscles suggest that FT fibres have the larger electromyographic activity and also the higher mean power frequency when developing a given tension<sup>17</sup>.

Human intercostal muscles appear to have approximately 60% ST fibres. In the external intercostal muscles, the number of capillaries and occurrence of FF fibres is similar to the other muscles. In contrast, the internal intercostal muscles placed in the mid-axillary line have no FF fibres and relatively many capillaries. Thus, these expiratory muscles appear to be extensively used. The diaphragms of most mammals, including humans, are composed of all three fibre types. The diaphragm has a high percentage of fatigue-resistant muscle fibres and most mammalian diaphragms are composed of approximately 60% ST fibres. For a given species, the diaphragm has a greater oxidative capacity and larger blood flow than those of limb muscles and is more resistant to fatigue. The contractile properties of the diaphragm are predictable from the muscle fibre composition. Adaptation to training and detraining, as has been observed in greater detail in limb muscles, also occurs in muscle fibres of the diaphragm<sup>18</sup>.

## Anatomy of the Respiratory Muscles

The main respiratory muscles are the diaphragm, intercostal muscles and muscles of the abdominal wall. The accessory muscles of respiration include the sternomastoid and other muscles of the neck, back and shoulder girdle<sup>19</sup>.

### THE DIAPHRAGM

#### Anatomy of the diaphragm

The diaphragm is a structural feature of the mammals<sup>9</sup> and anatomically is a complicated muscle (figure 2). The main part dome-shaped with a large central fi-

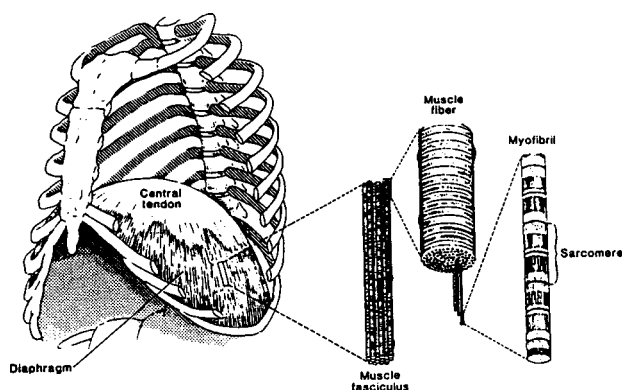


Figure 2. Human diaphragm and successive subdivisions down to sarcomere level.

brous tendon around which are arranged muscles of several fibre groups. These muscular fibres of the diaphragm are grouped into three parts: (i) the vertebral, (ii) the costal and (iii) the sternal. The vertebral fibres arise from the second and third lumbar vertebrae, from the medial arcuate ligaments (psoas) and from the lateral arcuate ligaments (quadratus lumborum). The costal fibres arise from the side and the upper margin of the lower six ribs, interdigitate with those of the transversus abdominis. The sternal fibres arise from the back of the xiphoid process. All the fibres converge on the central tendon. The costal fibres which constitute the larger part of the diaphragm run directly upwards, parallel and "apposed" to the inner surface of the rib cage. This area of apposition (figure 1) represents up to one third of the surface area of the rib cage at end-expiration (FRC), but diminishes during inspiration<sup>20</sup>. Both the origins and insertions of these costal fibres are mobile, and potentially move with respiration. By contrast the crural part does not move with respiration.

### Innervation of the diaphragm

The cervical neuromeres contributing the motor fibres to the phrenic nerves are C3, C4 and C5 in man<sup>21</sup>. The fibres coming from the upper segments innervate mainly the ventromedial part, those coming from the lower segments innervate the dorso-lateral part (table 2). The diaphragm however contracts as a unit<sup>22</sup>.

### Afferent fibres

The afferent innervation of the diaphragm is supplied

Table 2. Innervation

| <i>Respiratory muscle</i>           | <i>Spinal level</i> |
|-------------------------------------|---------------------|
| Diaphragm                           | C3-C5               |
| Parasternal (lateral) intercostals  | T1-T5               |
| Interosseous (lateral) intercostals | T1-T11              |
| Scalene                             | C3-C8               |
| Sternomastoid                       | C1-C3               |
| External Abdominal Oblique          | T6-T12              |
| Internal Abdominal Oblique          | T6-L1               |
| Rectus Abdominis                    | T7-T12              |
| Transversus Abdominis               | T7-L1               |

via the phrenic nerves except for the marginal part which is supplied by nerves coming from the T6 to T12 and most of the crura which are supplied by T12<sup>21-23</sup>. The diaphragm contains relatively fewer sensory end-organs, and there appear to be more tendon organs than muscle spindles<sup>24</sup>. There are, however, afferent fibres in the phrenic nerve of the cat and afferent traffic has been recorded. The paucity of end-organs may reflect the tendency of the diaphragm to contract uniformly so that relatively few sensory endings are necessary to sample accurately its function<sup>25</sup>.

### Blood supply to the diaphragm

The diaphragm receives arterial blood from three major sources: (i) the internal mammary, (ii) the intercostal, and (iii) the inferior phrenic arteries. The superior phrenic, a small artery that lies against the phrenic nerve, also provides a modest portion of the arterial supply. Recently Comptois and colleagues have shown that there is a rich network of anastomotic connections between these vessels<sup>26</sup>. These authors found that the internal mammary and phrenic arteries have head-to-head anastomoses, forming an internal arterial circle around the central tendon of the diaphragm. Collateral branches from this circle travel between diaphragm fibres, joining with branches of the intercostal arteries to form costophrenic arcades. Thus larger arteries run perpendicularly to the muscle fibres, and arterioles again run at right angles to the muscle fibres. The small muscular arteries form anastomotic loops, except in the costal portion of the diaphragm. The arrangement of large and intermediate size veins is similar to the arterial pattern<sup>27</sup>. The anatomical arrangement of the vessels appears to pre-

vent kinking of the blood vessels during diaphragmatic contraction. It has been found that the configuration and branching of the small arteries, arterioles and capillaries of the diaphragm were identical to that of two other skeletal muscles, namely the triceps and intercostals<sup>28</sup>.

### Lymphatic drainage of the diaphragm

The diaphragm is provided with an extensive system of lymphatic vessels that not only remove interstitial fluids and cells from the diaphragm, but also play a major role in the removal of fluids and cells from both pleural and peritoneal cavities. These serous cavities are continuous with the lymphatic vessels of the diaphragm via open pores (stomata) that exist on its surface. This organization of lymphatic vessels provides a system of open channels through which fluids and cells may be rapidly removed from the serous cavities. Once fluids and cells are within the lymphatic vessels, contraction of the diaphragmatic muscle fibres would also cause contraction of the lymphatic collecting vessels, compressing their walls and thereby causing the contents to be expelled toward the larger collecting vessels<sup>29</sup>.

### Intercostal muscles

They are subdivided into two groups: (i) the external and (ii) internal intercostals (figure 3).

### ANATOMY

The external intercostals extend from the tubercles of the ribs to the costochondral junction where they become continuous to the anterior intercostal membrane. They are thicker posteriorly than anteriorly<sup>30</sup> and thicker than the internal intercostals<sup>31</sup>. Their fibres slope obliquely downwards and forwards from the upper rib to the one below. The internal intercostals extend from the anterior end of the intercostal space to the angles of the ribs posteriorly, where they become continuous with the posterior intercostal membrane. They are thicker anteriorly than posteriorly. The fibres slope obliquely downwards and backwards. The internal intercostals can be subdivided into a posterior or interosseous portion where the ribs slope downwards and forwards and an anterior or intercartilaginous portion (the parasternals) where the costal cartilages slope upwards and forwards.

### INNERVATION OF THE INTERCOSTALS MUSCLES

The intercostal nerves arise from the first to the eleventh thoracic segments, and are derived from the ventral primary ramus (table 2). In man, each main intercostal nerve, which supplies filaments to the intercostal muscles, lies deep to the internal intercostal muscle, giving off a collateral branch early in its course, a lateral cutaneous branch and a terminal anterior cutaneous branch. The lower intercostal nerves, which supply the abdominal muscles after penetrating the diaphragm (to which they give a few sensory branches), freely communicate with one another over the abdominal wall<sup>32</sup>. The intercostal muscles are well supplied with proprioceptors. Histological studies have demonstrated muscle spindles, tendon organs and Pacinian corpuscles<sup>33</sup>.

### Blood supply to the intercostal muscles

The intercostal muscles are supplied by intercostal arteries and branches of the internal mammary arteries, and drained by intercostal veins and branches of internal mammary veins. The intercostal veins drain into the azygos and hemizygous system. As these systems are connected, blood in the azygos vein, which enters the superior vena cava on the right side, represents drainage from

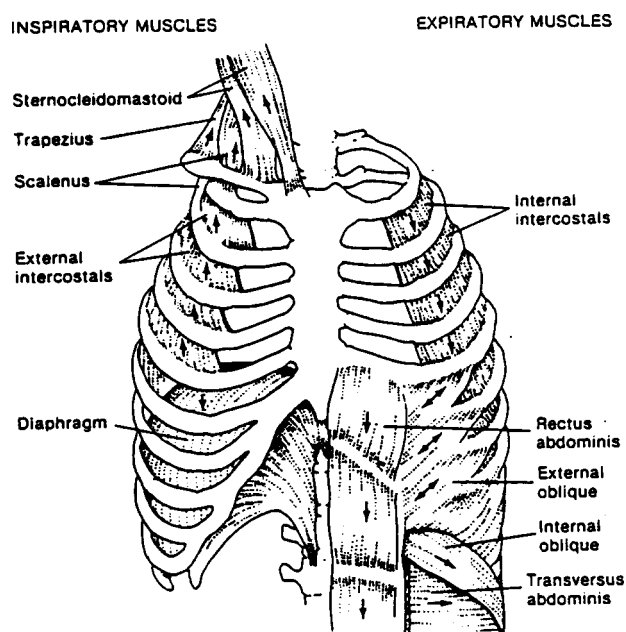


Figure 3. The "inspiratory" and "expiratory" muscles.

the intercostal muscles on both sides.

### Abdominal muscles

The abdominal cavity is bounded by anterior and posterior longitudinal muscles, which connect the thoracic cage to the pelvis and are contained within strong fascial sheaths, together with three muscle sheets which encircle the remainder of the abdomen (figure 3).

### Anatomy of the abdominal muscles

**External oblique.** This muscle arises from the outer surfaces of the lower eight ribs. It is therefore superficial to the intercostal muscles in the lower spaces. The dorsal fibres pass downwards to the iliac crest. The rest of the muscle slopes obliquely downwards and forwards, and passes into a fibrous aponeurosis which forms part of the rectus sheath and fuses with its fellow from the other side in the linea alba. The lower border of the aponeurosis forms the inguinal ligament. **Internal oblique.** The internal oblique muscle passes from the lumbar fascia, iliac crest, and lateral part of the inguinal ligament to an extensive attachment along the costal margin to an aponeurosis contributing to the rectus sheath down to the pubis. **Transversus abdominis.** The transversus abdominis muscle arises from the costal cartilages of the lower six ribs, the lumbar fascia, the iliac crest and the lateral part of the inguinal ligament. The main part of the muscle passes horizontally forwards into an aponeurosis similar in extent to that of the external oblique. The transversus abdominis is the most deep of these muscles. **Rectus abdominis.** This covers the external surface of the thoracic cage as it passes vertically downwards from its horizontal line of attachment to the fifth, sixth, and seventh costal cartilages (occasionally the third and the fourth) to its tapering tendinous attachment to the pubis. The rectus sheath enclose much of the muscle and is derived from aponeurosis of the three lateral muscles<sup>34</sup>.

### Innervation of the abdominal muscles

The external oblique and the rectus abdominis are supplied by the lower 5 intercostal nerves (T7-11), the internal oblique and the transversus by the lower 5 intercostals, the subcostal (T12), the iliohypogastric (L1) and the ilioinguinal (L1) nerves (table 2).

### Blood supply to the abdominal muscles

Much less information is known about the arterial supply and venous drainage of the abdominal as well as for the rest of the respiratory muscles.

### Accessory muscles

Of all the so-called accessory muscles of respiration, only the sternomastoids, scaleni and triangularis sterni show significant respiratory activity in man<sup>35,36</sup>.

### The sternomastoids

The sternomastoid arises by two heads from the manubrium sternum and the medial part of the clavicle (figure 3). The fibres of these two heads fuse into a single one which is inserted into the mastoid process and the occipital bone. The muscle is supplied by the spinal accessory and second cervical nerves.

### The scaleni

The scaleni arise from the transverse process of the lower five cervical vertebrae and pass downwards to be inserted into the upper surface of the first rib (scaleneus anterior and medius) and second rib (scaleneus posterior). The scaleneus medius is the largest. They are supplied by the lower five cervical nerves (figure 3).

### The triangularis sterni

The triangularis sterni fibres originate from the dorsal aspect of the caudal half of the sternum and insert into the inner surface of the costal cartilages of the 3rd to 7th rib. Its motor supply of the muscle comes from the intercostal nerves. It is a flat muscle that lies deep to the sternum and the parasternal intercostals<sup>36</sup>.

### Other muscles

There are many other muscles that may participate in the respiratory act (figure 3). These are trapezius, pectoralis major, pectoralis minor, subclavius latissimus dorsi, serratus anterior, serratus posterior superior, serratus posterior inferior, quadratus lumborum and sacrospinalis. Most of these muscles are unlikely, on anatomical grounds, to be of importance in the mechanics of breathing<sup>8</sup>.

## MECHANICAL ACTION OF THE RESPIRATORY MUSCLES

### Action of the diaphragm

The contraction of the diaphragm decreases the intrathoracic pressure, and increases the abdominal pressure in normal man. It seems obvious that the lowering of the diaphragmatic dome generates these pressures. On the other hand it is difficult to assess whether these effects are facilitated or hindered by the direct action of the diaphragm on the ribs<sup>8</sup>. This problem is a classical cause of arguments. Galen<sup>3</sup> considered that the diaphragm expands the rib cage, but this view was challenged by Borelli in 1680 who reasoned that the diaphragm constricts it. Duchenne in 1867 showed that the contraction of the diaphragm expands the rib cage provided that the normal relationships of the diaphragm are preserved and the abdomen is closed<sup>7</sup>. Experiments in dogs have shown that the costal and crural portions of the diaphragm have different actions on the rib cage but the details of segmental innervation and regional activation of the human diaphragm are not well known<sup>37</sup>. The shape of the normal human diaphragm at rest is an elliptical cylindroid capped by a dome. The cylindrical portion of the diaphragm apposed to the inner aspect of the lower rib cage and constitutes the "zone of apposition" of the diaphragm to the rib cage<sup>20,38</sup>. The zone of apposition has important implications for diaphragmatic function because when the diaphragm contracts, increased tension within the diaphragmatic muscle fibres causes the diaphragmatic dome to move caudal relative to its insertions. The fibres are directed axially in the direction of movement of the dome so there is a piston-like axial displacement of the diaphragmatic dome<sup>39,40</sup>. At lung volumes below TLC in normal humans, the piston analogy probably holds, and the transdiaphragmatic pressure generated by the contracting diaphragm is a function principally of the neural activation of the diaphragm and the force-length and velocity force relationships of diaphragmatic muscle. These principles appear true for humans<sup>39</sup> and dogs<sup>40</sup>. When the diaphragm has shortened enough to eliminate the zone of apposition from part of the circumference of the rib cage, or when the apposed diaphragmatic fibres are not parallel to the thoracic axis, the piston analogy breaks down (figure 4).

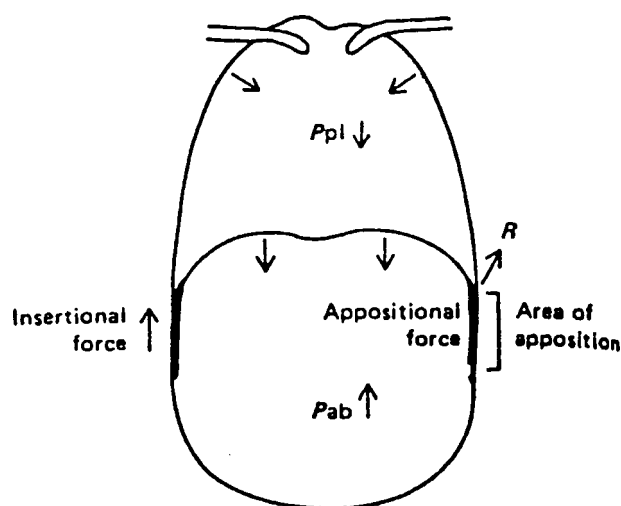


Figure 4. When the diaphragm contracts, it moves downwards like a piston, decreasing pleural pressure ( $P_{pl}$ ) and increasing abdominal pressure ( $P_{ab}$ ). Abdominal pressure is exerted laterally to the part of the diaphragm which is directly apposed to the inner surface of the lower rib cage (area of apposition). This tension is called the appositional component ( $A$ ) of the diaphragmatic tension. In addition, the contracting diaphragm uses the abdominal content as a "fulcrum" to lift the lower rib cage. This is called the insertional component ( $I$ ) of the diaphragmatic tension. The resulting net force ( $R$ ) is the sum of appositional and insertional components.

Under these circumstances the diaphragm force reflects its radius of curvature and anisotropic tension within the diaphragmatic dome. When the diaphragm contracts, it expands the thoracic cavity and tends to displace the abdominal viscera, resulting in lower pleural pressure and higher abdominal pressure. The diaphragm also exerts a force at the site of its attachment to the rib cage, a force directed cranially. The fall in pleural pressure has an expiratory effect on the upper rib cage. Inward displacement of the upper rib cage is seen during diaphragmatic inspiration in tetraplegic subjects<sup>41-43</sup> and in subjects under spinal anaesthesia extending to T1<sup>44</sup>. The diaphragmatic contraction has two inspiratory effects on the lower rib cage (figure 4). The first of these has been termed the "appositional" component of the diaphragm's inspiratory action on the rib cage<sup>20,37,45</sup> and results from the increase in abdominal pressure acting on the lower rib cage. The second inspiratory effect has been termed the "insertional" component of the diaphragm's action on the rib cage. This force is in the direction of its fibres,

namely, towards the head. This force is inspiratory to the ribs, causing them to rotate up and out (figure 5).

### Lung volume and diaphragmatic function

The length of diaphragmatic muscle fibres is closely related to lung volume<sup>38</sup> and therefore a change in lung volume is accompanied by a change in the operating length and hence the force of the diaphragm<sup>38</sup>. The action of the diaphragm on the rib cage is also strongly dependent on lung volume. With increasing lung volume, the fraction of the rib cage exposed to pleural pressure increases as the fraction exposed to abdominal pressure decreases<sup>20,38</sup> reducing the diaphragm's inspiratory action on the rib cage and increasing its expiratory action through pleural pressure<sup>45</sup>. At very high volumes, the zone of apposition disappears, and the fibres of the diaphragm can pull inward on their insertions, causing a direct expiratory action on the lower rib cage (Hoover's sign). These effects have been demonstrated in animals<sup>37,46,47</sup>.

### Mechanical action of the rib cage muscles

To understand the action of particular muscles of the rib cage, we must understand the movement and articulation of ribs (figure 5). The ribs move around axes defined by their articulation with the vertebral bodies and the transverse processes<sup>48,49</sup>. The upper ribs rotate so that their anterior parts move cephalad and ventrally during inspiration, the so-called "pump-handle" motion of the ribs. The lower ribs have a prominent lateral as well as ventral movement during inspiration, the so-called "bucket-handle" motion. In the relaxed adult human, the ribs are angled down (Caudad) so that during inspiration, the lower and intermediate ribs move outward, away from the spine, providing an effective ventral and lateral expansion of the rib cage<sup>48,49</sup>. It is now well established by a variety of studies that intercostal muscles move the rib cage. Patients who have undergone destruction of intercostal nerves on one side of the thorax for treatment of pulmonary tuberculosis, show less respiratory movement of the ribs on the effected side<sup>50</sup>; in hemiplegic patients, outward displacement of the rib is reduced on the paralysed side<sup>51</sup>. In supine subjects with complete diaphragmatic paralysis, rib cage displacements are exaggerated and abdominal wall displacements are paradoxical when the abdominal muscles remain relaxed<sup>10,52,53</sup>. The func-

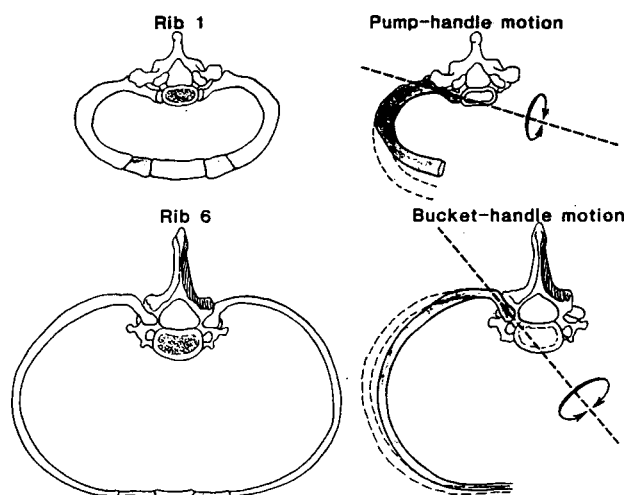


Figure 5. Rotation of the rib-neck axis (broken line) of the upper rib increases the anteroposterior diameter of the rib cage (pump handle motion). Rotation of the rib axis of the lower ribs increases the lateral diameter of the rib cage (bucket handle motion).

tion of the intercostal muscles has been a subject of controversy throughout medical history<sup>54</sup>. It is now commonly considered that external intercostal muscles and the interchondral part of the internal intercostal muscles (the parasternal muscles) are inspiratory and serve to raise the ribs, whereas the interosseous part of the internal intercostals are expiratory and act to lower the ribs.

### Mechanical action of the abdominal muscles

The abdominal muscles have a number of functions: as rotators or flexors of the trunk, postural and respiratory functions. As respiratory muscles have expiratory functions as well as inspiratory ones. As expiratory muscles act in two ways: a) they pull the abdominal wall inward and produce an increase in intraabdominal pressure. Because the abdominal contents are incompressible, this causes the diaphragm to move cranially into the thoracic cavity. This contraction results in an increase in pleural pressure and a decrease in lung volume. Therefore the abdominal muscles are considered to be powerful expiratory muscles assisting in such activities as forced expiration and coughing. The other function of the abdominal muscles in relation to breathing is to displace the rib cage, acting to pull the lower ribs down and inward, again an expiratory action<sup>55</sup>. They assist inspiration in two ways: a) through a direct facilitation of dia-

phragmatic action by persistent abdominal contraction, as it occurs when normal humans adopt the standing position. Their activity is tonic, unrelated to phases of respiration and it is greatest in the dependent regions of the abdomen<sup>25,55,56</sup> and b) through a second mechanism by which the abdominal muscles can assist inspiration is by contracting in phase with expiration. By contracting during expiration and forcing the diaphragm cranially into the thoracic cavity, these muscles can reduce lung volume below the neutral position of the respiratory system. Hence, when they relax at end-expiration, they promote passive descent of the diaphragm, therefore lung volume can increase before the onset of inspiratory muscle contraction. Thus, great activity of the abdominal muscles appears when the ventilation reaches 70-90 l/min<sup>36,57,58</sup>.

### **Mechanical action of the accessory muscles**

Many of these muscles have prominently non-respiratory functions and many are relatively small or inaccessible. As a result, they have not been extensively studied by respiratory physiologists.

### **Scalene muscles**

The importance of the scaleni as muscles of inspiration is disputed but it is now believed that they are true muscles of inspiration and should probably not be called "accessory"<sup>59,60</sup>. Studies using needle electrodes show that the scalenes are active during quiet breathing in upright and supine postures. Others classify them with the sternomastoid as accessory muscles. By their origins and insertions, these muscles must elevate the first two ribs, and therefore, they may be inspiratory but their exact mode of action is not well known, because these muscles rarely if ever act individually.

### **Sternocleidomastoid muscles**

It has been suggested that the human sternocleidomastoid muscles have a predominantly "pump-handle" action on the rib cage, elevating the first rib and sternum and allowing the resultant decrease in transthoracic pressure to cause inward displacement of the lateral rib cage and abdomen<sup>41</sup>. The sternomastoids are probably the most important accessory muscles of inspiration and their participation in breathing with dyspnoea is a well known

clinical observation.

### **The triangularis sterni**

Most normal subjects when breathing at rest in the supine posture do not activate this muscle unlike cats and dogs<sup>61</sup>. It always contracts during vigorous expiratory efforts such as coughing, laughing and during expiration below FRC<sup>61,62</sup>. During such manoeuvres, the triangularis sterni acts to lower the ribs and increase pleural pressures.

### **Other muscles**

There are other muscles whose origins and insertions suggest that they may have a respiratory function under the right conditions. In particular the trapezii and the platysma as well as some laryngeal muscles contract during inspiration. Despite that they have been considered unimportant to the breathing in normal man<sup>8,63</sup>.

## **PHYSIOLOGY OF THE RESPIRATORY MUSCLES**

The respiratory muscles provide the motive power for breathing. Despite their central role in ventilation their physiology has been relatively neglected, perhaps partly because of the complexity of their function, and the difficulties of studying them<sup>64</sup>. Statics and dynamics of contraction of these muscles are difficult to study in VIVO because force, initial length, velocity of shortening and magnitude of the neural drive of individual muscles are not measurable without invasive methods<sup>11</sup>. Understanding of the function of the respiratory muscles depends on the relationships of frequency-force, length-tension, force-velocity and fatigability-frequency.

### **Frequency-pressure relationship**

The force developed by a skeletal muscle is a function of the frequency of stimulation (figure 6). The frequency-force relationships result from the summation of twitch tension during repeated stimulation. This relationship is useful in assessing force development by different muscles and for the evaluation of high and low frequency fatigue by the same muscle.

Since respiratory muscles are inaccessible for the measurement of force directly in vivo, their force is measured indirectly as measurement of the pressures gener-

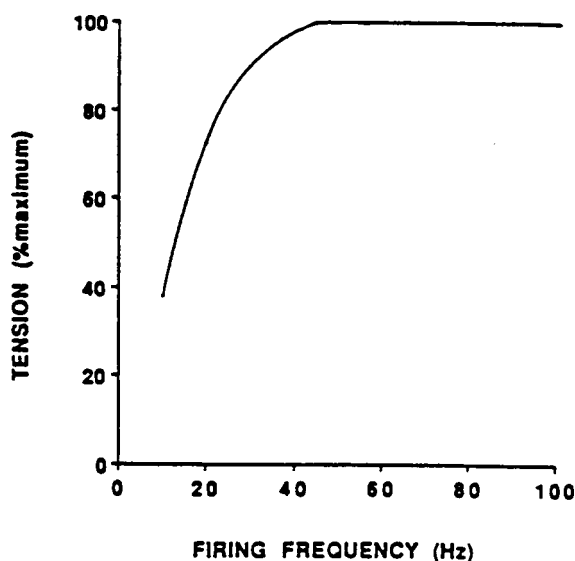


Figure 6. Frequency-tension curve. As the frequency increases, tension increases up to 70 Hz, i.e., tension increases in a curvilinear fashion until a plateau is reached.

ated by them. The frequency-force (pressure) curve for the respiratory muscles is similar to those of other human skeletal muscles. Using the technique of percutaneous stimulation over the motor point of the sternomastoid muscle, it is possible to describe the function of the sternomastoid in the same terms as those used to describe the function of limb skeletal muscles in humans. Similar frequency-force curves were recorded from a strain gauge applied to the mastoid process using a force transducer<sup>65</sup>. The recording of Pdi in response to electrical stimulation of the right phrenic nerve allows a similar myogram to be obtained from the diaphragm<sup>66</sup>. When the diaphragm becomes fatigued, its frequency-pressure curve is depressed at all stimulation frequencies.

### Force-length relationship

The force-length relationship indicates that when a muscle is stimulated at its optimal resting length, it produces its maximum contractile force (figure 7). When the muscle is either stretched beyond the optimal resting length or alternatively is foreshortened prior to contraction, supramaximal stimulation of the muscle produces submaximal force. In the case of the diaphragm,

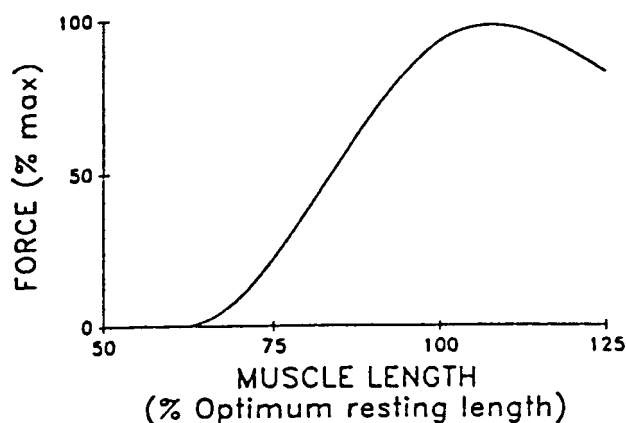


Figure 7. Length-tension curve of the diaphragm. When a muscle is activated at lengths longer than optimal ( $L_o$ ) or less than optimal, force output decreases. Lung volume is used as an index of muscle length and pressure as an index of tension.

there is little or no evidence for compromise of its contractile force by over stretching, but at lung volumes above normal FRC, the diaphragm and other inspiratory muscles are foreshortened and their contractile force is curtailed. In contrast, expiratory muscle contraction force is curtailed at low lung volumes<sup>39,67-73</sup>.

### Force-velocity relationships

For any muscle length, the maximum contractile force is greatest when the muscle is prevented from shortening (figure 8). If the muscle is allowed to shorten during its contraction, its contractile force declines hyperbolically as a function of the velocity with which the muscle shortens. This is termed the "force-velocity relationship"<sup>75-76</sup>. When both the tension and velocity are normalised to the maximum value, slow muscles show greater curvature than fast muscles. This implies that type I (ST) fibres generate less power output than type II (FT). The force-velocity relationship of the diaphragm muscle is intermediate between those of slow (type I) and those fast (type II) skeletal muscles<sup>77</sup>.

### RESPIRATORY MUSCLE WEAKNESS

The respiratory muscles are subject to weakness from a variety of processes which affect the motor nerves, neuromuscular junction and muscle cell per se (table 3).

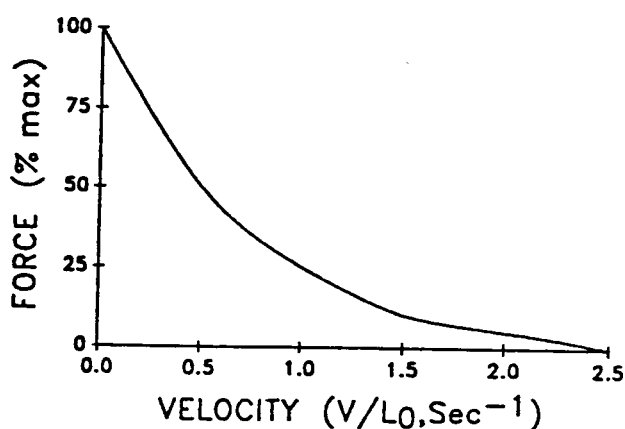


Figure 8. Velocity-tension relationship. As the velocity of contraction increases tension decreases.

### Effect of respiratory muscle weakness on lung volumes

Weakness of these muscles reduces the capacity to generate the negative intrathoracic pressure to expand the lungs with a reduction in total lung capacity (TLC) and a parallel fall in vital capacity (VC). Weakness of the muscles of expiration, principally the abdominal musculature and the internal intercostals, reduces the capacity to generate positive intrathoracic pressures. This weakness reduces expiratory reserve volume or high, increases residual volume, and further reduces vital capacity. In these patients the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio is normal, illustrating a pure restrictive ventilatory defect and the residual volume (RV)/total lung capacity (TLC) ratio is characteristically high. Gas transfer corrected for the reduced lung volume (KCO) is normal or high, and a low KCO implies that muscle weakness is unlikely to be the sole explanation of a respiratory problem<sup>79</sup>.

### Effects of respiratory muscle weakness on lung mechanics

Moderate weakness of the inspiratory muscles prevents lung recoil pressure (P<sub>st</sub>, L) from being developed at full inflation and therefore truncates the upper part of the static pressure-volume (PV) curve of the lung. However in patients with long-standing and severe respiratory muscle weakness pulmonary compliance is reduced also<sup>80-82</sup>, indicating that in these patients the elastic properties of the lung are altered. The cause of this reduced lung distensibility is not clear. Three factors can theoretically affect lung compliance: (i) dispersed

Table 3. Causes of respiratory muscle weakness

Some of the important clinical disorders affecting respiratory muscles are listed below<sup>78</sup>:

#### 1. Neuromuscular disease

- a. Neurogenic
  - Traumatic tetraplegia
  - Motor neuron disease
  - Poliomyelitis
- b. Neuromuscular junction
  - Myasthenia gravis
- c. Muscles
  - Dystrophies
  - Myotonia
  - Polymyositis
  - Systemic lupus erythematosus

#### 2. Impaired function of the respiratory muscles

- a. Metabolic - Endocrine
  - Cachexia
  - Hypoxia
  - Hypercapnia
  - Thyroid disease, hypocapnia
- b. "Mechanical"
  - Hyperinflation: severe airflow obstruction
  - Chest wall diseases, i.e. kyphoscoliosis, obesity, thoracoplasty, pneumonectomy
  - Impaired coupling between inspiratory muscles and lung expansion, i.e. pleural disease, pneumothorax.

alveolar collapse, undetectable by radiographic techniques<sup>83</sup>, (ii) generalised increase in the surface tension of the alveolar lining layer<sup>84</sup> and (iii) shortening and stiffening of the elastic fibres within the lungs.

### Chest wall mechanics in respiratory muscle weakness

Several pathogenic mechanisms are involved in malfunction of the chest wall in patients with neuromuscular disorders. As noted before, FRC is frequently decreased in these patients. It has been suggested that the fall in FRC in these conditions is caused primarily by a decrease in the outward pull of the chest wall. Several studies have shown that chest wall compliance is decreased to about two-thirds of normal values in patients with long-standing neuromuscular disorders. These measurements apply to the entire chest wall, but it seems reasonable to speculate that these changes are primarily due to altered stiffness of the rib cage<sup>85,86</sup>. Further contributing

factors can be the development of scoliosis, particularly, in patients with muscular dystrophy, and fibrotic changes and spasticity in the rib cage muscles, as it occurs in patients with tetraplegia. In conclusion, the alterations in lung volumes seen in patients with chronic neuromuscular disorders are attributable to a combination of muscle weakness and alterations of the mechanical properties of the lungs and chest wall<sup>87</sup>.

### **Cough impairment-airway function**

The effectiveness of cough is reduced in expiratory muscle weakness because the cough induces dynamic compression, affecting the linear velocity of airflow through the large intrathoracic airways. As a result, cough and clearance of secretions is defective in these patients, contributing to the high prevalence of bronchopulmonary infections. Respiratory muscle weakness would be expected to have larger effects on maximum inspiratory rates for two reasons: a) these flow rates depend on the ability of the inspiratory muscles to lower pleural pressure and b) a reduction in lung distensibility opposes inspiratory flow. Very few studies have been done on maximum inspiratory flow-rates in respiratory weakness<sup>88,89</sup>. Similarly, it might be expected that maximum voluntary ventilation (MVV) measured over 15 sec would be reduced disproportionately to changes in FEV<sub>1</sub> in respiratory muscle weakness, but only a small trend in this direction has been found in myasthenia gravis<sup>90</sup> and in myotonic dystrophy<sup>91</sup>.

### **Ventilatory drive**

Patients with respiratory muscle weakness breathe faster and with a smaller tidal volume than healthy subjects<sup>82,92,93</sup>. This tachypnoea may be related to the diffuse microatelectasis, reduction of lung compliance or different signals from the weakened muscles themselves<sup>92</sup>.

Alterations in the central control mechanisms of respiration have been repeatedly suggested in a number of patients with neuromuscular disorders<sup>94-98</sup>. However reductions in the ventilatory responses can be accepted as evidence of damaged medullary respiratory centres only if there are no accompanying abnormalities of lower motor neuron respiratory muscles or lung mechanics.

### **Ventilation and blood gases**

The main change in blood gases in patients with res-

piratory muscle weakness is usually a fall in arterial PO<sub>2</sub><sup>99</sup>. Hypoxaemia without an elevated PaCO<sub>2</sub> has been reported in patients with acute poliomyelitis during respiratory treatment<sup>100</sup> and in a number of patients with other neuromuscular disorders<sup>82,101,102</sup>. In these cases decreased PaO<sub>2</sub> coexists with an increase in alveolar-to-arterial tension difference for oxygen (A-a) PO<sub>2</sub>. Initially the tachypnea causes an increase in alveolar ventilation, resulting in alveolar and arterial hypocapnia<sup>99,101</sup>. Persistent hypercapnia may be a late and dramatic event and may occur only at a terminal stage of the disease, as in Duchenne's muscular dystrophy. However, hypercapnia may occasionally appear relatively early in the course of some chronic neuromuscular disorders, such as in limb-girdle dystrophy or in myotonic dystrophy.

### **RESPIRATORY MUSCLE FATIGUE**

The question whether respiratory muscle fatigue causes respiratory failure is over 60 years old but we still have no definitive answer to this question<sup>103</sup>.

#### **Physiological classification of fatigue**

Muscle fatigue can be defined as the inability to sustain the required or expected force with continued contractions. When exercise ceases or its intensity is reduced, the muscle will recover. Recovery from some forms of peripheral muscle fatigue is complete within seconds, but may be gradual with full recovery taking hours<sup>104</sup>. The command chain for voluntary muscular activity involves many steps and force failure i.e. fatigue - can occur as a result of impairment at any one or more links in the chain of command. As a simple practical analysis it is worth separating central from peripheral fatigue<sup>105</sup>. In the history of human muscle fatigue it was popular in the early years to attribute fatigue to failure of central neural processes. Comparisons between forces generated by maximum stimulated contractions and forces by maximum voluntary contraction at different stages of the experiment allowed central fatigue to be assessed<sup>106</sup>. The importance of peripheral fatigue was first clearly demonstrated by Merton (1954). He showed that force generation was impaired with twitches of the abductor pollicis muscle provided by supramaximal stimulation of the ulnar nerve at the wrist as a result of a sustained maximum voluntary contraction (MVC), during which the muscle

became fatigued such that maximum force generation was less than 20% of the force obtained with an MVC with unfatigued muscles<sup>105</sup>.

### **Causes of peripheral muscle fatigue**

Several experimental models have been used to study fatigue: voluntary activation of the muscles, force output or electrical stimulation to determine their contractile properties. There are many possible sites and mechanisms with which fatigue may occur in a peripheral muscle. Changes in membrane electrical characteristics from efflux of potassium ions<sup>107,108</sup>, or increased cellular water content during exercise, may effect propagation of the action potential along the muscle membrane and the T-tubule, leading to a reduction in activation and therefore force generation. The excitation-contraction coupling process may be impaired by changes in the amount of calcium stored in or released from the sarcoplasmic reticulum<sup>109</sup>. Cossbridge formation can be affected and it may reduce force generation in several ways i.e. the sensitivity of troponin for calcium may be reduced<sup>110</sup> as may be the rate<sup>111</sup> and power output<sup>112</sup> for each cossbridge cycle. It is often thought that decreased intracellular pH is the cause of muscle fatigue but such relation is not clear. Whilst any increased hydrogen ion concentration reduces isometric force generation in vitro<sup>113</sup> reductions in strength in excess of 50% can occur with low-intensity exercise in which no lactic acid is produced and pH is unchanged<sup>106</sup>. Patients suffering from McArdle's syndrome (myophorylase deficiency) can fatigue with no lactic acid production<sup>114</sup>. Other metabolic changes i.e. an increase in ADP in combination with a decrease in pH might play key role in the develop-

ment of fatigue as these changes have been associated with reductions in force. Furthermore as pH falls the concentrations of phosphocreatinine (Pcr) falls, adenosine diphosphate (ADP), adenosine monophosphate (AMP) and inorganic phosphate (Pi) in diprotonated form increase, the latter has been found to be directly related to force changes<sup>115</sup>. It has recently been proposed that the metabolic determinants of fatigue as well as the recovery from it are related to the nature of exercise used to induce it<sup>25,116</sup>. When work is sustained for 1-2 h, the point of exhaustion is related with the depletion of the glycogen stores of the working muscle<sup>117</sup>. During heavy exercise, large amounts of energy are converted to heat and the subsequent rise in body temperature and fluid loss may impair performance and enhance central fatigue. Eccentric contractions (where the muscle is forcibly extended during activation) produce more profound and longlasting fatigue despite having low metabolic cost<sup>118,119</sup>.

### **Respiratory muscle fatigue**

By analogy with limb muscles, fatigue could develop in the respiratory muscles and contribute to hypercapnic ventilatory failure<sup>103</sup>. Patients with severe lung disease and hyperinflation have reduced force-generating capacity of the respiratory muscles. In contrast their ventilatory requirements are increased. These muscles, particularly the inspiratory are subject to large loads with every breath for prolonged periods with little opportunity to rest<sup>64</sup>. In these circumstances, it appears likely that the respiratory muscles, particularly those of inspiration, can fatigue and precipitate or intensify ventilatory failure<sup>66,103</sup>.

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

### ***Δομή και λειτουργία των αναπνευστικών μυών***

***N.Γ. Κουλούρης, Ι. Δημητρούλης***

*Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών  
"Η Σωτηρία"*

*Το αναπνευστικό σύστημα αποτελείται ουσιαστικά από δύο μέρη, το όργανο της ανταλλαγής των αερίων του πνεύμονα και μια αντλία που αντλεί τα αέρια μέσα και έξω από τον πνεύμονα, αποτελούμενη από τους αναπνευστικούς μύες και το θωρακικό τοίχωμα. Ο πνεύμων και τα νοσήματά του ήταν παραδοσιακά στο κέντρο του ενδιαφέροντος, ενώ οι διαταραχές της αντλίας είχαν*

τύχει μικρής πρόσσχής. Η έρευνα για τους αναπνευστικούς μύες έχει ενταθεί κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες. Οι αναπνευστικοί μύες είναι όλοι τους σκελετικοί μύες που έχουν την ίδια σύνθεση ινών με τους μύες των άκρων. Η σύνθεση των ινών των αναπνευστικών μυών είναι σημαντικός παράγων για την αντοχή τους και τις συσταλτικές τους ιδιότητες. Υπάρχουν δύο τύποι ινών, οι ταχείας (FT) και οι βραδείας (ST) σύσπασης. Οι FT ίνες έχουν δύο υποομάδες, τις FOG και FG ίνες. Το διάφραγμα έχει μεγάλο ποσοστό ανθεκτικών στην κόπωση ινών. Οι κύριοι αναπνευστικοί μύες είναι το διάφραγμα, οι μεσοπλεύριοι μύες και οι μύες του κοιλιακού τοιχώματος. Οι επικουρικοί μύες της αναπνοής περιλαμβάνουν το στερνοκλειδομαστοειδή και άλλους μύες του τραχήλου, της ράχης και της ωμικής ζώνης. Οι μεσοπλεύριοι μύες υποδιαιρούνται σε δύο ομάδες: Τους έξω και έσω μεσοπλεύριους. Η σύσπαση του διαφράγματος ελαττώνει την ενδοθωρακική πίεση και αυξάνει την κοιλιακή πίεση σε φυσιολογικά άτομα με την κάθοδο του διαφραγματικού θόλου. Οι μεσοπλεύριοι μύες κινούν το θωρακικό τοίχωμα και μπορεί να έχουν είτε εισπνευστική είτε εκπνευστική λειτουργία. Οι έξω μεσοπλεύριοι και το μεσοχόνδριο τμήμα των έσω μεσοπλευρίων θεωρούνται ότι είναι εισπνευστικοί μύες, ενώ το μεσόστεο μέρος των έσω μεσοπλευρίων εκπνευστικοί. Οι σκαληνοί θεωρούνται πλέον ότι είναι πραγματικοί μύες της εισπνοής και όχι "επικουρικοί". Οι σημαντικότεροι επικουρικοί μύες είναι πιθανώς οι στερνοκλειδομαστοειδείς. Οι αναπνευστικοί μύες είναι η κινητήριος δύναμη της αναπνοής και παρουσιάζουν αδυναμία από ποικιλία παραγόντων που προσβάλλουν τα κινητικά νεύρα, τη νευρομυϊκή σύναψη και το μυϊκό κύτταρο. Οι χρόνιες νευρομυϊκές διαταραχές επηρεάζουν τους πνευμονικούς όγκους. Η αποτελεσματικότητα του βήχα ελαττώνεται σε αδυναμία των εκπνευστικών μυών. Οι ασθενείς με αδυναμία των αναπνευστικών μυών αναπνέουν γρηγορότερα και με μικρότερο αναπνεόμενο όγκο από τα υγιή άτομα. Η σημαντικότερη αλλαγή των αερίων αίματος σε αδυναμία των αναπνευστικών μυών είναι η πτώση της  $PaO_2$ . Η υπερκαπνία επέρχεται αργότερα. Ως κόπωση των αναπνευστικών μυών καλείται η αδυναμία τους να διατηρήσουν την αναμενόμενη δύναμη με συνεχείς συσπάσεις, που είναι αναστρέψιμη. Οι αναπνευστικοί μύες, ειδικά οι εισπνευστικοί, μπορεί να κοπωθούν και να επισπεύσουν ή να ενισχύσουν την αναπνευστική ανεπάρκεια. **Πνεύμων 2001, 14 (2): 91-108**

**Λέξεις κλειδιά:** Ιστολογία, ανατομία, μηχανική δράση, φυσιολογία, κόπωση των αναπνευστικών μυών.

## REFERENCES

1. Koulouris N. Strength and fatigue of the respiratory muscles in man. PhD thesis, University of London, 1989.
2. Franklin, K J.: A short history of Physiology (2nd ed). London: Staples, 1949.
3. May M. T.: Galen on the Usefulness of the parts of the body: (De usu partium) Ithaca, N Y. Cornell Univ. Press, 1968.
4. Foster M.: Lectures on the history of physiology London: Cambridge Univ. Press, 1901.
5. Mayow J.: Medico-Physical Works (Translation of Tractatus Quinque Medico-Physici. 1674). Edinburgh: Alenbic Club, 1907.
6. Hamberger, G.E.: Respirationis Mechanismo et Usu Genuino Dissertatio, Jena, Germany: Groeker, 1748.
7. Duchenne G.B.: Physiology of Motion. Translated by E.B. Kaplan. N.B. Saunders, London, 1959 pp 443-503.
8. Cambell E.J.M.: In: The respiratory muscles: Mechanics and neural control 2nd edition. Lloyd-Luke, London, 1970.
9. Agostoni E., Sant' Ambrogio G.: The diaphragm, In: The respiratory muscles, mechanics and neural control. 2nd eds. LLoyd-Luke, 1970; pp 145-160.
10. Newsom-Davies J., Stagg D., Loh L., Casson M.: The effects of respiratory muscle weakness on some features of the breathing pattern. Clin. Sci. 1976;50:10p-11p.
11. Lockhart A.: A layman's view on respiratory muscles. Bull. Eur. Physiopathol Respir. 1984;20:395- 397.
12. Ranvier M L.: Propriétés et structures différentes des muscles rouges et des muscles blancs, chez les Lapins

- et chez les Raies C R Acad Sci (Paris), 1873;77:1030-1034.
13. Padikyla M.A., Herman E.: The specificity of the histochemical method of adenosine triphosphatase. *J Histochem Cytochem* 1955;3:170-195.
  14. Brook M.H., Kaiser K.K.: Three myosin adenosine triphosphatase systems the nature of their PH liability and sulphhydryl dependence. *J Histochem Cytochem* 1970; 18:670- 672.
  15. Saltin B., Gollnick P.D.: Skeletal muscle adaptivity significance for metabolism and performance. In *Handbook of Physiology*, section 10: Skeletal muscle. L.D. Peachey et al. eds. American Physiological Society, Maryland 1983, pp 556-631.
  16. Gamnet R.A.F., O'Donovan M.J., Stephens J.A.: Taylor A. Motor unit organisation of human medial gastrocnemius. *J Physiol (Lond)* 1979;287: 33-43.
  17. Secher N.H., Koumi P.V.: Effect of tobucarine and dexamethonium on electromyographic activity during voluntary contraction in man. *Acta Angesch Scand* 1984.
  18. Secher N.H., Mizuno M., Saltin B.: Adaptation of skeletal muscles to training. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984;20:453-457.
  19. Green M., Moxham J.: Respiratory muscles: In recent advances in Respiratory Medicine. ed Churchill - Livingstone. London, 1983; pp 1-20.
  20. Mead J.: Functional significance of the area of apposition of diaphragm to rib cage. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:31-32.
  21. Hamilton W.S., Boyd J.D., Mossman H.W.: Human embryology, 3rd edit. Cambridge; Heffer; 1962.
  22. Sant' Ambrogio G., Frazier D.T., Wilson M.F. and Agostoni E.: Motor innervation and pattern of activity of cat diaphragm. *J Appl Physiol* 1963; 48:43-46.
  23. Rasmussen A.T.: The principal nervous pathways, New York: Macmillan 1952; p43.
  24. Corda M., Von Euler C., Lennerstand G.: Proprioceptive innervation of the diaphragm. *Journal of Physiology (London)*, 1965; 178: 161-177.
  25. Green M., Mead J., Sears T.A.: Muscle activity during chest wall restriction and positive pressure breathing in man. *Respir Physiol* 1978;35:283-300.
  26. Comtois A., Gorczyca N., Grassino A.: Anatomy of diaphragmatic circulation. *J Appl Physiol* 1987; 62:238-244.
  27. Beck F. and Baxter J.S.: Some observations on diaphragmatic blood supply. *J Anat* 1960; 94: 224-230.
  28. Schroufnagel D.E., Roussos C.H., Mackem P.T. and Wang, N.S.: The geometry of the microvascular bed of the diaphragm: Comparison of intercostals and triceps. *Microvasc Res* 1983;26:291-306.
  29. Leek L.V. and Rahil K.: Permeability of the diaphragmatic mesothelium: The ultrastructural basis for "stomata". *Am J Anat* 1978; 151: 557.
  30. Bryce T.H.: In Quain's Elements of Anatomy 11th edit. 1923;4 (pt 2) London: Longmans. Belman M.J. (ed). *Clinics in Chest Medicine*, 1988;9:175-193.
  31. Johnston T.B. and Whillis: Gray's Anatomy, 30th edit. 1949; pp557-564. London: Longmans.
  32. Davies F., Gladstone R.J. and Stibbe E.P.: The anatomy of the intercostal nerves. *J Anat (London)* 1932;66:323-333.
  33. Barker D.: The structure and distribution of muscle receptors. In: *Symposium on Muscle Receptors*; 1962.
  34. Osmond D.G.: Functional anatomy of the chest wall. In: *The Thorax* ed by Roussos C.H. and Macklem P.T. 1985; part A: pp 199-233, Marcel Dekker, Inc - New York.
  35. Cambell E.J.M.: The muscular control of breathing in man (PhD Thesis, Univ of London), 1954.
  36. De Troyer A., Estenne M.: Functional Anatomy of the Respiratory Muscles. In: *Respiratory Muscles: Function in health and disease*. Belman M.J. (ed). *Clinics in Chest Medicine* 1988;9:175-193.
  37. De Troyer A., Sampson M., Singrist S. and Macklem P.T. Action of the costal and crural parts of the diaphragm on the rib cage in dog. *J Appl Physiol* 1982;53:30-39.
  38. Mead J. and Loring S.: Analysis of volume displacement and length of the diaphragm during breathing. *J Appl Physiol* 1982;53:750-755.
  39. Braun N.M.T., Arora N.S., Rochester D.F.: Force length relationship of the normal human diaphragm. *J Appl Physiol* 1982;53:405-412.
  40. Kim M.J., Druz W.S., Danon J., Machnach N., Sharp J.T.: Mechanics of the canine diaphragm. *J Appl Physiol* 1976;41:369-382.
  41. Danon J., Druz W.S., Goldberg N.B., Sharp J.T.: Function of the isolated paced diaphragm and the cervical accessory muscles in C1 quadriplegics. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:909-919.
  42. Mortola J.P. and Sant' Ambrogio G.: Motion of the rib cage and the abdomen in tetraplegic patients. *Clin Sci Med* 1978;54:25-32.
  43. Urmey W.F., Loring S.H., Mead J., Brown R. I Slutsky A.S., Sarkarati M., Rossier A.: Rib cage mechanics in quadriplegic subjects. *Physiologist* 1981;24:97 (abstract).
  44. Eisele J., Trenchard D., Bruki N., Guz A.: The effect of chest wall block on respiratory sensation and control in

- man. Clin Sci 1968;35:23-33.
45. Loring S.H. and Mead J.: Action of the diaphragm on the rib cage inferred from a force-balance analysis. J Appl Physiol 1982b;53:756-760.
  46. D' Angelo E., Sant'Ambrogio G.: Direct action of contracting diaphragm on the rib cage in rabbits and dogs. J. Appl. Physiol. 1974;36:715-719.
  47. Sant' Ambrogio G., Saibene F.: Contractile properties of the diaphragm in some mammals. Respir Physiol 1970;10:349-359.
  48. Jordanoglou J.: Rib movement in health/kyphoscoliosis and ankylosing spondylitis. Thorax 1967;24:407-414.
  49. Jordanoglou J.: Vector analysis of rib movement. Respir Physiol 1970;10:109-120.
  50. Alexander J.: Multiple intercostal neurectomy of pulmonary tuberculosis. Am Rev Tuberc 1929;20:637-684.
  51. Fluck D.C.: Chest movements in hemiplegia. Clin Sci 1966;31:383-388.
  52. Kreitzer S.M., Feldman N.T., Sunders NeA., Ingram R.H.: Jr Bilateral diaphragmatic paralysis with hypercapnic respiratory failure: A physiological assessment. Am J Med 1978;65:89-95.
  53. Skatrud J., Iber C., McHugh W., Rasmussen H., Nichols D.: Determinants of hypoventilation during wakefulness and sleep in diaphragmatic paralysis. Am Rev Respir Dis 1980;121:587-593.
  54. Cambell B.J.M., Newsom-Davis J.: The intercostal muscles and other muscles of rib cage. In: The respiratory muscles: mechanics and neural control. 2nd edition. Cambell E.J.M., Agostoni E., Newsom-Davis J. Eds. Lloyd-Luke Ltd, 1970; pp 161-174.
  55. De Troyer A.: Mechanical role of the abdominal muscles in relation to posture. Respir Physiol 1983;53:341-353.
  56. De Troyer A.: Actions of the respiratory muscles or how the chest wall moves in upright man. Bull Eur Physio-pathol Respir 1984;20:409-413.
  57. Cambell E.J.M. and Green J.H.: The variations in intra-abdominal pressure and the activity of the abdominal muscles during breathing and increased pulmonary ventilation. J Physiol (Lond.) 1953;122:282-290.
  58. Cambell E.J.M., Green J.H.: The behaviour of the abdominal muscles and the intra-abdominal pressure during quiet breathing and increased pulmonary ventilation. A study in man. J Physiol (Lond.) 1955;127:423-426.
  59. Raper A.J., Thomson W.T.Jr., Shapiro N., Patterson J.L.J.: Scalene and sternomastoid muscle function. J Appl Physiol 1966;21:497-502.
  60. De Troyer A., Estenne M.: Coordination between rib cage muscles and diaphragm during quiet breathing in humans. J Appl Physiol 1984;57:899-906.
  61. De Troyer A., Ninane V., Gilmartin J.J.: Triangularis sterni muscle use during eupnea in humans: effect of posture. Respir Physiol 1988;74:151-162.
  62. Ninane v., Decramer M., De Troyer A.: Coupling between triangularis sterni and parasternalis during breathing in dogs. J Appl Physiol 1986;61(2):539-544.
  63. Delhez L., Petit J.M. Données actuelles de l' Electromyographie respiratoire chez l' homme normal. Electromyography 1966;6:101-146.
  64. Green M., Moxham J.: The respiratory muscles. Clin Sci 1985;68:1-10.
  65. Moxham J., Wiles C.M., Newham D. I Edwards R.H.T.: Sternomastoid function and fatigue in man. Clin Sci 1980;59:433-468.
  66. Moxham J., Morris A.J.R., Spiro S.G., Edwards R.H.T., Green M.: Contractile properties and fatigue of the diaphragm in man. Thorax 1981;36:154-168.
  67. Marshall R.: Relationships between stimulus and work of breathing at different lung volumes. J Appl Physiol 1962;17(6):917-921.
  68. Evanich M.J., Franco M.J, Lourenco R.V.: Force output of the diaphragm as a function of phrenic nerve firing rate and lung volume. J Appl Physiol 1973;35(2):208-212.
  69. McCully R.K., Faulkner J.A.: Length-tension relationship of mammalian diaphragm muscles. J Appl Physiol 1983;54(6):1681-1686.
  70. Farkas G.A., Roussos C.H.: Acute diaphragmatic shortening: In vitro Mechanics and Fatigue. Am Rev Respir Dis 1984;130:434-438.
  71. Fitch s., McComas A.: Influence of human muscle length on fatigue. J Physiol 1985;363:205-213.
  72. Loring S.H., Mead J., Griscom N.T.: Dependence of diaphragmatic length on lung volume and thoracoabdominal configuration. J Appl Physiol 1985;59(6) :1961-1970.
  73. Smith J., Bellemare F.: Effect of lung volume on in vivo contraction characteristics of human diaphragm. J Appl Physiol 1987;62(5):1893-1900.
  74. Hill A.V.: The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. Proceedings of Royal Society, London, B, 1938;126:136-195.
  75. Wilkie D.R.: The relation between force and velocity in human muscle. J Physiol (London) 1950;110:240-280.
  76. Goldman M.D., Grassino A., Mead J., Sears T.A.: Mechanics of the human diaphragm during voluntary contraction dynamics. J Appl Physiol 1978;44(6):840-848.
  77. Edwards R.H.T., Faulkner J.A.: Structure and function

- of the Respiratory Muscles Thorax: Roussos Ch. and Macklem P.T. ed Marcel Dekker Inc New York, 1985;1:297-326.
78. Pride N.B.: Interactions between chest wall, respiratory muscles and lung function in disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984;20:423-428.
  79. Moxham J.: Function and fatigue of respiratory muscles In: *Advanced medicine* 18. Ed M Sarner London Pittman 1982;18:127-137.
  80. De Troyer A., Borenstein Se, Cordier R.: Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness. *Thorax* 1980;35:603-610.
  81. De Troyer A., Deisser P.: The effects of intermittent positive pressure breathing on patients with respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:132-137.
  82. Gibson G.J., Pride N.B., Newsom-Davis J., Loh L.C.: Pulmonary mechanics in patients with respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:389-395.
  83. Prys-Roberts C., Nunn J.F., Dobson R.H., Robinson R.H. Greenbaum R., Harris R.S.: Radiologically undetectable pulmonary collapse in the supine position. *Lancet* 1967;2:399-401.
  84. Young S.L., Tierney D.F., Clements J.A.: Mechanism of compliance change in exercised rat lungs at low transpulmonary pressure. *J Appl Physiol* 1970;29:780-785.
  85. Affeldt J.E., Whittenberger J.L., Mead J., Ferris B.G.: Jr Pulmonary function in convalescent poliomyelitis patients. II. The pressure-volume relations of the thorax lungs of chronic respiratory patients. *N Engl J Med* 1952;247:43-47.
  86. Ferris B.G., Mead J., Whittenberger J.L., Saxtoll G.A.: Pulmonary function in convalescent poliomyelitic patients. III. Compliance of the lungs and thorax. *N Engl J Med* 1952;247:390-393.
  87. De Troyer A., Pride N.B.: The respiratory system in neuromuscular disorders In: *Thorax*. Roussos C. and Macklem P.T. eds Marcel Dekker Inc. N. York, 1985;2:1089-1121.
  88. Gal T.J., Arora N.S.: Respiratory mechanics in supine subjects during progressive partial curarization. *J Appl physiol* 1982;52:57-63.
  89. De Troyer A., Borenstein S.: Acute changes in respiratory mechanics after pyridostigmine injection in patients with myasthenia gravis. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:629-638.
  90. Ringqvist J., Ringqvist T.: Respiratory mechanics in untreated myasthenia gravis with special reference to the respiratory forces. *Acta Med Scand* 1971;190:499-508.
  91. Serisier D.E., Mastaglia F.L., Gibson G.J.: Respiratory muscle function and ventilatory control. I. In patients with motor neuron disease. II. In patients with myotonic dystrophy. *Q J M* 1982;51:205-226.
  92. Begin R., Bureau M.A., Lupien, Lemieux B.: Control and modulation of respiration in Steiner's myotonic dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:281-280.
  93. Newsom Davis J., Goldman M., Loh L. I Casson M.: Diaphragm function and alveolar hypoventilation. *Q J M* 1976;45:87-100.
  94. Plum F., Swanson A.G: Abnormalities on central regulation of respiration in acute and convalescent poliomyelitis. *Arch Neurol Psychiatry*, 1958;80:267-285.
  95. Kilburn K.H., Eagan J.T., Sieker H.O., Heyman A.: Cardiopulmonary insufficiency in myotonic and progressive muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1959;261:1089-1096.
  96. Rosenow E.C. and Engel A.G.: Acid-maltase deficiency in adults presenting as respiratory failure. *Am J Med* 1978;64:485-491.
  97. Bellamy D., Newsom-Davis J.M., Hickey B.D., Benataer S.R., Clark T.J.H.: A case of primary alveolar hypoventilation associated with mild proximal myopathy. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:867-873
  98. Cambell B.J.M., Agostoni E., Newsom-Davis J. Eds.: *Lloyd-Luke Ltd*, 1970; pp 161-174.
  99. Harrison B.D.N., Collins J.V., Brown K.G.E., Clark T.J.H.: Respiratory failure in neuromuscular diseases.
  100. Affeldt J.E.: Neuromotor paralysis In: *Handbook at Physiology, Section 3. Respiration, Volume 2*. Ed by Fenn W.O. and Rahn H. Washington D.C. American Physiological Society pp 1509-1518.
  101. Hapke E.J., Meek J.C., Jacobs J.: Pulmonary function in progressive muscular dystrophy. *Chest* 1972;61:41-47.
  102. Newsom-Davies J., Loh L.: Alveolar hypoventilation and respiratory muscle weakness. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1979;15:45-51.
  103. Macklem P.T., Roussos C.S.: Respiratory muscle fatigue: A cause of respiratory failure. *Clin Sci* 1977;53:419-422.
  104. Jones D.A., Bigland-Ritchie B.: Electrical and contractile changes in muscle fatigue. In: *Saltin B. ed. Biochemistry of exercise. International series on sport sciences* 1986;16:377-392.
  105. Ewards R.H.T.: New techniques for studying human muscle function metabolism and fatigue. *Muscle Nerve* 1984;7:599-609.
  106. Bigland-Ritchie B., Cafarelli E., Vollestad N.: Fatigue of submaximal static contractions. *Acta Physiol Scand*

- 1986;128 (Suppl 556)137-148.
107. Vysocil F., Huik P, Rechfeldt H., Vejsada R., Ujec E.: The measurement of  $K_e$ - concentration changes in human muscles during volitional contractions. *Pflugers Arch* 1983;399:235-237.
  108. Sjogaard G.: Water and electrolyte fluxes during exercise and their relation to muscle fatigue. *Acta Physiol Scand* 1986;128 (Suppl 556): 129-136.
  109. Jones D.A.: Muscle fatigue due to changes beyond the neuromuscular junction In: Porter R., Whelan J. eds. Human muscle fatigue: physiological mechanisms. Ciba Foundation symposium 82. London Pitman, London 1981;178-196.
  110. Hermansen L.: Effect of metabolic changes on force generation in skeletal muscle during exercise. In: Porter R., Whelan J. eds. Human muscle fatigue physiological mechanisms. Ciba Foundation symposium 82. London Pitman, 1981:75-88.
  111. Cook R., Pate E.: The effects of ADP and phosphate on the contraction of muscle fibres. *Biophysical J* 1985; 48:789-798.
  112. Kentish J.: The effects of inorganic phosphate and creatine phosphate on force production in skinned muscles from rat ventricle. *J Physiol* 1986;370:585-604.
  113. Metzger J.M., Moss R.L.: Greater hydrogen ion induced depression of tension and velocity in skinned single fibres of fast rather than slow muscles. *J Physiol* 1987;393:727-742.
  114. Edwards R.H.T., Jones D.A.: Disease of Skeletal muscle. In: Peachey D., Adrian R.H., Greiger S.R. eds. Handbook of physiology: Skeletal muscle. Baltimore: Williams and Wilkins, 1983;633-672.
  115. Nosek T.M., Fender R.Y. I Godt R.E.: It is diprotonated inorganic phosphate that depresses force in skinned skeletal muscle fibres. *Science* 1987;236:191-193.
  116. Hultman E., Shjoholm H.: Biochemical causes of fatigue. In: Jones N.L., McCarthy N., McLomas A.J., eds Human muscle power. Campaign. Human Kinetics Publisherse 1986;215-238.
  117. Bergstrom J., Hermansen L., Hultman E., Saltin B.: Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiol. Scand* 1967;71:140-150.
  118. Knuttgen H.G., Bonde-Peterson F. I Klausen R.:  $O_2$  uptake and heart rates responses to exercise performed with concentric and eccentric muscle contractions. *Med Sci Sports* 1971;3:1-5.
  119. Newham D.J.: The consequences of eccentric contractions and their relationship to delayed onset muscle pain. *Eur J Appl Physiol* 1988;57:353-359.

## Μόρια προσκόλλησης και καρκίνος πνεύμονα

Β. Παπαλιμναίου,  
Κ. Χαραλαμπίδης

Ιατρικό Κέντρο Αθηνών Εργ. Φυσιολογίας Ιατρικής  
Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λέξεις κλειδιά: Μόρια προσκόλλησης, καρκίνος  
πνεύμονα

Αλληλογραφία:  
Κ. Χαραλαμπίδης,  
Σολωμού 13  
45221 Ιωάννινα

Η εργασία παρελήφθη στις 05.09.2000 και εγκρί-  
θηκε στην τελική μορφή προς δημοσίευση στις  
06.07.2001

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Τα μόρια προσκόλλησης, μέσω αλληλεπιδράσεων κυττάρου προς κύτταρο ή κυττάρου προς στοιχεία της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας, πέραν του φυσιολογικού τους ρόλου, ενέχουν και σημαντικότητα σημασία στην καρκινογενετική διαδικασία. Αυτό συμβαίνει τόσο στην αρχική φάση της εγκατάστασης της, όσο και μετέπειτα, κατά τη φάση των μεταστάσεων. Ειδικότερα στον καρκίνο πνεύμονα έχουν μελετηθεί διάφορα μόρια προσκόλλησης, όμως ισχυρή ευαισθησία ως βιοδεικτών δεν έχει ακόμη πλήρως τεκμηριωθεί. Κύρια αναφορά γίνεται σε μόρια ιντεγκρινών, στην E-καντερίνη, στο ICAM-1, στο VCAM, στο NCAM, στο CEA, στις σελεκτίνες και στο CD44. Παρατίθενται τα τελευταία διεθνή επιστημονικά δεδομένα και αναδεικνύονται οι κατευθύνσεις της μελλοντικής έρευνας. *Πνεύμων 2001, 14 (2): 109-117*

### ΓΕΝΙΚΑ

Η δημιουργία δεσμών προσκόλλησης μεταξύ των κυττάρων είναι βασική διαδικασία, η οποία διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο τόσο κατά την αρχική φάση της εγκατάστασης και συγκρότησης των ιστών, όσο και μετέπειτα για τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής και της φυσιολογικής τους ανάπτυξης. Η ανάπτυξη και η φυσιολογική λειτουργία όλων των ιστών του οργανισμού ελέγχεται από ένα σύνολο αντιδράσεων που συμβαίνουν είτε μεταξύ των κυττάρων-αντίδραση κυττάρου προς κύτταρο (cell-cell), είτε μεταξύ των κυττάρων και του μεσοκυττάρου περιβάλλοντός τους, -αντίδραση κυττάρου προς την εξωκυτταρική θεμέλια ουσία (cell-matrix). Την τελευταία δεκαετία, με την έκρηξη γνώσεων στον τομέα της φυσιολογίας, της βιοχημείας και της γενετικής έγινε εμφανές ότι σε πολλές από τις αντιδράσεις αυτές, μεσολαβούν ουσίες που ονομάζονται μόρια προσκόλλησης (adhesion molecules)<sup>1-3</sup>. Τα μόρια προσκόλλησης συμμετέχουν στις διαδικασίες της κανονικής ανάπτυξης, της εξαγγείωσης των λευκών αιμοσφαιρίων, της πήξης του αίματος, της επούλωσης των τραυμάτων, της φλεγμονής, αλλά και της καρκινικής διήθησης και των μεταστάσεων<sup>4,5</sup>.

Το 1889 ο Paget είχε θέσει το ερώτημα: "Τι είναι αυτό που καθορίζει ποιά όργανα θα πάσχουν στην περίπτωση ενός διάσπαρτου καρκίνου;"<sup>6</sup>. Ο προβληματισμός αυτός του ερευνητή -σήμερα 100 και πλέον χρόνια αργότερα- παραμένει εν πολλοίς αναπάντητος. Όμως νέες έρευνες και μελέτες επιχειρούν να ερμηνεύσουν τη φύση της καρκινογένεσης και των μεταστάσεων, καθώς και την εν γένει συμπεριφορά του καρκίνου σε μοριακό επίπεδο.

Η θεωρία των προσκολλητικών δυνάμεων διατυπώθηκε για πρώτη φορά το 1944 από τον Coman: "Οι προσκολλητικές δυνάμεις είναι εκείνες που συγκρατούν τα καρκινικά κύτταρα μεταξύ τους και η ελάττωση αυτής της προσκολλητικής ικανότητας επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να διασπείρονται μακράν της πρωτοπαθούς εστίας". Πενήντα και πλέον χρόνια μετά την πρώτη αυτή θεωρητική διατύπωση, τα αποτελέσματα συνεχών και εντατικών ερευνών στηρίζαν αλλά και συμπλήρωναν την αρχική θεωρία του Coman<sup>8</sup>. Τα μόρια προσκόλλησης μελετήθηκαν αφ' ενός μεν με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων που κατευθύνονται επιλεκτικά εναντίον αυτών και αφ' ετέρου μελετήθηκαν με τις δυνατότητες που υπάρχουν σήμερα με τη χρήση διαφόρων γενετικών χειρισμών παρέμβασης. Είναι πλέον προφανές ότι οι βασικές συνιστώσες της καρκινογενετικής διαδικασίας όπως ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός, η αποδιοργάνωση της κυτταρικής και μορφολογικής διαφοροποίησης, η διήθηση και ο αποικισμός των καρκινικών κυττάρων σε απομακρυσμένα όργανα, μπορούν εν μέρει να ερμηνευθούν με τις παρατηρούμενες αλλαγές στις προσκολλητικές ιδιότητες των νεοπλασματικών κυττάρων τόσο στην αρχική εστία όσο και στο μεταστατικό όργανο στόχος<sup>9</sup>.

Κλινικώς, τα μόρια προσκόλλησης δυνατόν να αποτελούν εκλεκτικούς δείκτες ορισμένων νεοπλασμάτων. Ο εντοπισμός αυτών των μορίων και η κατανόηση του τρόπου λειτουργίας τους θα μπορούσε να αποβεί χρήσιμη στη διάγνωση, στην πρόγνωση αλλά πιθανότατα και στη θεραπεία με τη χρησιμοποίηση μονοκλωνικών αντισωμάτων συνεζευγμένων με ραδιοϊσότοπα ή φάρμακα. Μέχρι σήμερα έχουν ανευρεθεί και προσδιορισθεί περισσότερα από 100 μόρια προσκόλλησης που κατατάσσονται σε 5 μεγάλες κατηγορίες: Τις ιντεγκρίνες (integrins), τις καντερίνες (cadherins), τη γονιδιακή υπερικογένεια των ανοσοσφαιρινών (immunoglobulin gene superfamily- IgSF), τις σελεκτίνες (selectins) και το CD44. Τα διάφορα μόρια προσκόλλησης παρουσιάζουν

γενετικές και βιοχημικές διαφορές, αν και μερικές φορές έχουν ρόλους που σχετίζονται μεταξύ τους.

## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

### Εισαγωγικά

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η συχνότερη αιτία θανάτου από όλους τους τύπους καρκίνου. Υπολογίζεται ότι ο αριθμός θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα υπερβαίνει τις 600.000 κατ' έτος παγκοσμίως. Από τους ιστολογικούς τύπους καρκίνου πνεύμονα το αδενοκαρκίνωμα είναι το συχνότερο. Η μεταστατική διασπορά είναι ο κύριος μηχανισμός θανάτου στους ογκολογικούς ασθενείς.

Σύμφωνα με ιστολογικά χαρακτηριστικά, ο καρκίνος του πνεύμονα (WHO, Histological Typing of Lung Cancer, 1982), ταξινομείται αδρά σε δύο μεγάλες κατηγορίες: Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (Small Cell Lung Cancer, SCLC), το οποίο αποτελεί το 20-25% όλων των καρκίνων του πνεύμονα, και το μη μικροκυτταρικό (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC). Το τελευταίο (NSCLC) διακρίνεται σε αδενοκαρκίνωμα, πλακώδες, αδеноπλακώδες και αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό. Το αδενοκαρκίνωμα, τέλος, διακρίνεται σε βρογχοκυψελιδικό, κυψελιδικό, λοβιώδες και μεικτό. Το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα είναι μία ποικιλία καλώς διαφοροποιημένου αδενοκαρκινώματος που ιστολογικά θα μπορούσε να καταταχθεί μεταξύ αδενοκαρκινώματος και καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων. Η βιολογική του συμπεριφορά διαφέρει αξιοσημείωτα από το κλασσικό αδενοκαρκίνωμα. Χαρακτηρίζεται από πολλαπλές ενδοπνευμονικές εντοπίσεις, αποτέλεσμα αερογενούς διασποράς, στοιχείο που παρατηρείται μόνο σ' αυτόν τον τύπο καρκίνου. Είναι λιγότερο επιθετικό και έχει καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους άλλους τύπους καρκίνου του πνεύμονα.

## ΔΙΑΦΟΡΑ ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

### Ιντεγκρίνες

Οι ιντεγκρίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες αποτελούμενες από α και β διμερείς αλυσίδες. Υπάρχουν τουλάχιστον 15 διαφορετικές β αλυσίδες που συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Εκ-

κρίνονται από τα επιθηλιακά κύτταρα αλλά και από άλλους τύπους κυττάρων. Η πλειονότητα των ιντεγκρινών συμμετέχουν σε αντιδράσεις κυττάρου προς θεμέλιο ουσία και λειτουργούν έτσι ως υποδοχείς στοιχείων της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας όπως του κολλαγόνου, της λαμινίνης, της ινονεκτίνης και της βιτρονεκτίνης<sup>1</sup>. Κάποιες άλλες, όπως η α4β1 ιντεγκρίνη και η σχετιζόμενη με τη λεμφοκυτταρική λειτουργία-1 (Lymphocyte Function Associated-1, LFA-1) μπορεί να λειτουργούν και σαν μόρια προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο, ενώ οι ευρισκόμενες επί των λεμφοκυττάρων μεσολαβούν με ετεροτυπικούς δεσμούς κυττάρου προς κύτταρο με μερικά από τα μέλη της IgSF.

Οι β ιντεγκρίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη μετανόστευση κυττάρων από καρκινικές σειρές ινοσαρκώματος, καρκίνου ουροδόχου κύστεως και καρκίνου του παχέος εντέρου<sup>10</sup>. Συμμετέχουν επιπλέον και στις διαδικασίες μεταφοράς του μηνύματος (signal transduction), της ογκογενετικότητας και της ρύθμισης της αύξησης. Ο επακριβής ρόλος τους στον καρκίνο του πνεύμονα ευρίσκεται ακόμα υπό συνεχή διερεύνηση και λίγα μόνο στοιχεία είναι διαθέσιμα σήμερα προσφέροντας έτσι ένα λαμπρό επιστημονικό πεδίο έρευνας. Πιο καλά έχουν μελετηθεί μερικές β1 και β3 ιντεγκρίνες. Οι α1β1 και α2β1 ιντεγκρίνες παρουσιάζουν μια θετική συσχέτιση μεταξύ μεταστάσεων και πλακώδους καρκινώματος πνεύμονα. Για την α5β1 ιντεγκρίνη που ευρίσκεται αυξημένη σε καρκίνο ωοθηκών πειραματόζωων, ο ρόλος της δεν έχει μελετηθεί σε καρκίνο πνεύμονα ανθρώπου<sup>11</sup>. Από τις β3 ιντεγκρίνες, η αιμοπεταλιακή αIIbβ3 και η α<sub>v</sub>β3 συνδέονται με ινονεκτίνη, ινωδογόνο, βιτρονεκτίνη, θρομβοσποντίνη και τον παράγοντα Willebrand<sup>12</sup>. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στους γιατρούς έχουν προκαλέσει παρατηρήσεις ότι πρωτεϊνικά ομόλογα των ιντεγκρινών που περιέχουν την αλληλουχία αμινοξέων RGD (αργινίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό) μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην πρόληψη πνευμονικών μεταστάσεων όταν χορηγηθούν με αντισώματα που έχουν αυτόν τον επίτοπο.

Δεδομένου ότι η πρόγνωση του καρκίνου εξαρτάται από την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να αποκολλώνται από την πρωτοπαθή εστία και να προσκολλώνται στη μεταστατική, οι Bredin και συν. υποστήριξαν το σημαντικό μεσολαβητικό ρόλο των β1 και β3 ιντεγκρινών στην όλη καρκινική διαδικασία καθώς οι ιντεγκρίνες αυτές συνδέονται με μόρια που έχουν αντιπρο-

σκολλητική δράση όπως π.χ. τη θρομβοσποντίνη. Γι' αυτό το σκοπό μελέτησαν τη συμπεριφορά των καρκινικών κυττάρων στους 4 βασικούς τύπους καρκίνου του πνεύμονα (αδενοκαρκίνωμα, πλακώδες, μικροκυτταρικό, μακροκυτταρικό) σε σχέση με την έκφραση ιντεγκρινών. Στο μικροκυτταρικό και πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα διαπιστώθηκε έκφραση των β3 ιντεγκρινών. Σε όλους τους τύπους καρκίνου πνεύμονα, με εξαίρεση το μακροκυτταρικό και το πλακώδες, διαπιστώθηκε απτο- και χημειοτακτική κινητικότητα προς την ινονεκτίνη, τη λαμινίνη και το τύπου IV κολλαγόνο, κινητικότητα που ήταν εξαρτώμενη από τις β1 ιντεγκρίνες εκτός από την περίπτωση του μακροκυτταρικού καρκίνου όπου υπήρχε σαφής διαφορά σε ότι αφορά στην έκφραση των β1 ιντεγκρινών<sup>13</sup>. Η πολύχρονη εμπειρία έχει δείξει ότι ο καρκινικός μετασχηματισμός συνοδεύεται από αλλαγή της έκφρασης των ιντεγκρινών. Μελετήθηκε ανοσοϊστοχημικά και ανοσοχημικά η συμπεριφορά της VL A-3 ιντεγκρίνης (Very Late Antigen-3) και των γνωστών προσδετών της λαμινίνης, ινονεκτίνης, κολλαγόνου τύπου IV, νικεΐνης και εντακτίνης/νιτογόνου σε καρκίνο πνεύμονα διαφόρων ιστολογικών τύπων. Η α3β1 ανιχνεύθηκε στο βρογχικό επιθήλιο και τις βασικές μεμβράνες των αεραγωγών. Στα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα πνεύμονα (NSCLC) οι ιντεγκρίνες εκφράστηκαν στο 82% των περιπτώσεων ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου και βαθμού διαφοροποίησης του καρκίνου. Αντιθέτως, μόνο στο 13% των μικροκυτταρικών καρκινωμάτων πνεύμονα (SCLC) διαπιστώθηκε έκφραση της α3β1 και των προσδετών της που εντοπίζονται στο προς τη βασική μεμβράνη μέρος του κυττάρου<sup>14</sup>.

Οι ιντεγκρίνες παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση του καρκίνου και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σαν βιολογικοί δείκτες της πορείας της νόσου. Μελετήθηκαν ασθενείς με SCLC και απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων. Απώλεια της έκφρασης της α-ιντεγκρίνης συνοδεύεται με ταχύτερη εξέλιξη της νόσου συγκριτικά με αυτούς στους οποίους δεν διαπιστώθηκε αυτή η μεταβολή<sup>15</sup>.

Οι αλλαγές της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας και των μορίων προσκόλλησης παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση και τη μεταστατική διαδικασία στον καρκίνο γενικώς. Με βάση αυτή τη διαπίστωση οι Clarke και συν. μελέτησαν ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα προσδιορίζοντας την έκφραση των ιντεγκρινών α2, α3,

α4, του κολλαγόνου τύπου IV και της κολλαγονάσης τύπου IV. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η προσδευτική απώλεια του κολλαγόνου τύπου IV της βασικής μεμβράνης και η μειωμένη έκφραση της ιντεγκρίνης α2 συνοδεύεται από μείωση της διαφοροποίησης του καρκίνου. Η έκφραση της κολλαγονάσης τύπου IV συνοδεύονταν από την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων. Η ιντεγκρίνη αν ήταν σαφώς αυξημένη στις περιπτώσεις με λεμφαδενική διασπορά<sup>16</sup>.

Η αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με την εξωκυτταρική θεμέλια ουσία και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αποτελούν έναν αποφασιστικό παράγοντα για τις μεταστατικές διαδικασίες στον καρκίνο του πνεύμονα. Οι ιντεγκρίνες μεσολαβούν σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις και είναι κυρίως β1 ιντεγκρίνες<sup>17</sup>.

Οι οστικές μεταστάσεις είναι το αποτέλεσμα ενός πολύπλοκου μηχανισμού στον οποίο εμπεριέχονται η ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και η αλληλεπίδραση μεταξύ μορίων προσκόλλησης των καρκινικών κυττάρων και των οστών. Μελέτες έδειξαν το μεσολαβητικό ρόλο των β3 ιντεγκρινών στην ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και στην έκφραση της παραθυρεοειδικής ορμόνης<sup>18</sup>.

### Καντερίνες

Οι καντερίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες και παριστούν τους κύριους μεσολαβητές της κυττάρου προς κύτταρο προσκόλλησης που πραγματοποιείται με σειρά ομοτυπικών αντιδράσεων. Ένα δηλαδή μόριο καντερίνης ενός κυττάρου συνδέεται με ένα άλλο μόριο καντερίνης του ιδίου τύπου σ' ένα παραπλήσιο κύτταρο<sup>19</sup>. Όλες αυτές οι αντιδράσεις απαιτούν για την πραγματοποίησή τους την παρουσία ιόντων  $Ca^{++}$ . Επί απουσίας των ιόντων ασβεστίου, οι καντερίνες αποικοδομούνται ταχέως με τη δράση ειδικής πρωτεάσης. Οι καντερίνες συνιστούν μια οικογένεια με περισσότερα από 16 μέλη με κοινά χαρακτηριστικά που σχετίζονται μεταξύ τους από πλευράς δομικής και λειτουργικής. Οι καντερίνες είναι τα πλέον ενδιαφέροντα από όλα τα μόρια προσκόλλησης γι' αυτό και όταν αυτές εκκρίνονται, τότε η αδρανιοποίηση άλλων μορίων προσκόλλησης που προκαλούν αντιδράσεις προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο έχει μικρότερη σημασία. Υπάρχουν διάφοροι τύποι καντερινών εκ των οποίων σπουδαιότερες είναι η ενδοθηλιακή E-καντερίνη (Endothelial cadherin) που επίσης αναφέρεται και ως LCAM, uvomorulin, Arc-1

και cell-CAM 120/80, η N-καντερίνη (Neural cadherin) που εντοπίζεται στους νευρικούς και μυϊκούς ιστούς του ανθρώπου, η πλακουντιακή P-καντερίνη (Placental cadherin), η αμφιβληστροειδική οφθαλμική R-καντερίνη (Retinal cadherin) καθώς και η αγγειοενδοθηλιακή VE-καντερίνη (Vascular endothelial cadherin). Η λειτουργία των καντερινών ρυθμίζεται άμεσα από τη σύνδεσή τους με μια σειρά ενδοκυττάρων πρωτεϊνών που αποκαλούνται κατενίνες (catenins) και συμμετέχουν στον κυτταροσκελετό<sup>20</sup>. Το σύμπλεγμα των κατενινών αποτελείται από την α-κατενίνη, τη β-κατενίνη, τη γ-κατενίνη και το p120. Απώλεια της λειτουργικότητας και/ή της έκφρασης οποιουδήποτε των στοιχείων του συμπλέγματος E-καντερίνης/κατενινών καθιστά το κύτταρο ανίκανο να προβεί σε προσκολλητικές διαδικασίες, ενώ αντιστρόφως αποκατάσταση ενός ανεπαρκούς στοιχείου του συμπλέγματος E-καντερίνης ξαναδίδει στο σύμπλεγμα τις προσκολλητικές του ιδιότητες<sup>21</sup>. Ελαττωμένη ή ελλείπουσα έκφραση της E-cadherin συσχετίζεται με καρκινώματα του στομάχου, της κεφαλής και του τραχήλου, της ουροδόχου κύστης, του προστάτου, του ήπατος, του παχέος εντέρου και του μαστού. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ελαττωμένη έκφραση της E-καντερίνης συσχετίζεται με τον καρκίνο του πνεύμονα και ότι ο προσδιορισμός της E-καντερίνης στον ορό ασθενών με καρκίνο πνεύμονα θα μπορούσε να είναι ένας προγνωστικός δείκτης της νόσου δεδομένου ότι τα επίπεδα της E-καντερίνης έχουν διαγνωστική ευαισθησία στο 66,6%, 47,6% και 43,7% των ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα, μικροκυτταρικό και αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα αντίστοιχα<sup>22</sup>. Ελαττωμένη ή ελλείπουσα έκφραση της α-κατενίνης συσχετίζεται με καρκίνο του στομάχου, του οισοφάγου, του στομάχου και του παχέος εντέρου<sup>23</sup>.

Το κακόηθες μεσοθηλίωμα είναι ένα πολύ επιθετικό καρκίνωμα που προσβάλλει συνήθως ασθενείς που εκτίθενται σε αμίαντο. Η διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση μεταξύ μεσοθηλιώματος και αδενοκαρκινώματος πνεύμονα είναι συχνά δυσχερής. Μελέτες έδειξαν ότι η E- και η N-καντερίνη, στο καρκίνωμα αυτό, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικοί δείκτες. Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι η N-καντερίνη εκφράζεται στα υπεζωκοτικά κύτταρα μεσοθηλιώματος, ενώ η E-καντερίνη στα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα και άλλων επιθηλιακών οργάνων. Η αξιοποίηση των δύο αυτών καντερινών E- και N- ως διαγνωστικών δεικτών έγινε με τη χρή-

ση μονοκλωνικών αντισωμάτων και ανοσοιστοχημείας.

Η έκφραση του συμπλέγματος καντερίνης/κατενίνης μελετήθηκε σε περιπτώσεις NSCLC και διαπιστώθηκε μείωση της έκφρασης σε όλους τους ιστολογικούς τύπους (αδενοκαρκίνωμα, πλακώδες, αδενοπλακώδες) της Ε-καντερίνης, της α-κατενίνης και της γ-κατενίνης ενώ δεν επηρεάστηκε η έκφραση της β-κατενίνης. Επιπρόσθετα διαπιστώθηκε συσχέτιση Ε-καντερίνης/α-κατενίνης με τον ιστολογικό τύπο στα αδενοκαρκινώματα, ενώ πιο συχνά παρουσιάστηκε μείωση της έκφρασης του παραπάνω συμπλέγματος σε χαμηλής και μέτριας διαφοροποίησης καρκινώματα. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στα καλής διαφοροποίησης καρκινώματα<sup>23</sup>. Μεταβολές στην έκφραση των καντερινών και κατενινών ανευρίσκονται σε NSCLC και πιθανόν παίζουν ρόλο στην εγκατάσταση ενός κακοήθους φαινοτύπου<sup>25</sup>.

Η έκφραση του συμπλέγματος Ε-καντερίνης/κατενινών βρίσκει εφαρμογή και ως διαφοροδιαγνωστικός δείκτης μεταξύ βρογχοκυψελιδικού καρκινώματος και αδενοκαρκινώματος, δεδομένου ότι η έκφρασή του είναι σημαντικά υψηλότερη στα πρώτα σε σχέση με τα αδενοκαρκινώματα και επιπρόσθετα επειδή η μείωση της έκκρισης της Ε-καντερίνης συσχετίζεται με την αερογενή μεταστατική φύση του βρογχοκυψελιδικού καρκίνου του πνεύμονα<sup>26</sup>.

Τα SCLC εκφράζουν επίσης διάφορους τύπους καντερινών. Μειωμένη έκφραση Ε-καντερίνης παρατηρείται στα SCLC και συνοδεύεται από περιορισμό της διηθητικότητας του καρκίνου ενώ συσχετίζεται με αυξημένο μεταστατικό δυναμικό<sup>27,28</sup>.

### Γονιδιακή υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin Gene Superfamily, IgSF)

Τα μέλη της IgSF είναι μόρια της κυτταρικής επιφάνειας με κοινή ομόλογο δομική μονάδα, στην ανοσοσφαιρίνη. Στην οικογένεια αυτή συμπεριλαμβάνονται και μόρια που ενέχονται στη διαδικασία της κυτταρικής αναγνώρισης, όπως τα αντιγόνα μείζονος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Antigens, MHC), το υπεύθυνο αντιγόνο της λειτουργίας των λεμφοκυττάρων (Lymphocyte Function associated Antigen, LFA-1), ο υποδοχέας του εκ των αιμοπεταλίων ορμώμενου παράγοντα αύξησης (Platelet Derived Growth Factor, PDGF), το ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης των αιμοπεταλίων (Platelet Cell Adhesion Molecule-1, PCAM-1), ο υπο-

δοχέας του αιμοποιητικού παράγοντα CSF (Colony Stimulating Factor), καθώς και μόρια που συμμετέχουν στην κυτταρική προσκόλληση, όπως τα μόρια προσκόλλησης των νευρικών κυττάρων (Neural Cell Adhesion Molecule, NCAM), το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων (Vascular Cell Adhesion Molecule, VCAM), το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (Carcino Embryonic Antigen, CEA), το κατασταλτικό γονίδιο του καρκίνου του παχέος εντέρου (Deleted in Colon Cancer, DC), το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (Intercellular Cell Adhesion Molecule-1, ICAM-1) κ.ά.<sup>29</sup>. Τα μέλη της IgSF μεσολαβούν στη διαδικασία κυτταρικής προσκόλλησης προκαλώντας είτε ομοτυπικού (π.χ. ένα μόριο NCAM συνδέεται με ένα άλλο μόριο NCAM), είτε ετεροτυπικού τύπου αντιδράσεις προσκόλλησης.

Τα ICAM-1, VCAM-1 και LFA-1 είναι μόρια προσκόλλησης που παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στη φλεγμονή των αεροφόρων οδών όσο και στη νεοπλασματική διαδικασία ανάπτυξης. Το μεν ICAM-1 εκκρίνεται στα NSCLC, το δε LFA-1, που συνιστά έναν προσδέτη του ICAM-1 και συμμετέχει στην απόκριση των Τ-λεμφοκυττάρων εκκρίνεται σε αδενοκαρκινώματα σε αντίθεση με το VCAM-1<sup>30</sup>. Ο υψηλός τίτλος NCAM είναι ένας δυναμικός οροδείκτης για το SCLC και προσφάτως έχει πιστοποιηθεί η χρησιμότητα του προσδιορισμού του NCAM στον ορό ασθενών και η αξιοποίηση συνεπώς των αποτελεσμάτων στην παρακολούθηση της νόσου<sup>31</sup>. Με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων όπως το 123C<sub>3</sub> -που αναγνωρίζει το NCAM- μπορεί να ταυτοποιηθεί η έκφραση των παραπάνω μορίων προσκόλλησης. Τα μονοκλωνικά αντισώματα 123C<sub>3</sub> χρώννυνται θετικά ανοσοϊστοχημικά στα νευροενδοκρινικά κύτταρα, ενώ δεν εντοπίζονται στο φυσιολογικό πνευμονικό ιστό. Το NCAM μόριο λοιπόν αποτελεί ειδικό δείκτη νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης στον καρκίνο του πνεύμονα.

Το NCAM έχει σταθερή έκφραση στα SCLC και στα καρκινοειδή και πιθανόν -δεδομένου των λίγων μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί- να ανευρίσκεται και στα NSCLC. Πάντως η παρουσία νευροενδοκρινικών δεικτών σε NSCLC πιθανόν να μην σχετίζεται σημαντικά με την πρόγνωση, εμπλέκεται όμως στο θεραπευτικό πεδίο λόγω της αυξημένης χημειοευαισθησίας που παρουσιάζουν οι NSCLC με υψηλή νευροενδοκρινική διαφοροποίηση<sup>32</sup>. Το NCAM είναι αρνητικό σε αδενοκαρκινώματα και πλακώδη καρκινώματα του πνεύμονα. Το

NCAM συνιστά ένα πολύ ευαίσθητο δείκτη των νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης όγκων με ποσοστά 80%, 93% και 58% στα μεγαλοκυτταρικής νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης καρκινώματα (Large Cell 1 NE Carcinomas, LCNEC), στα SCLC και τα καρκινοειδή αντίστοιχα<sup>31</sup>.

Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης (ICAM-1) παίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογενετική και μεταστατική διαδικασία. Τα επίπεδα ICAM-1 στον ορό ασθενών ήταν εμφανώς πιο υψηλά σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα σε σχέση με τους υγιείς. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα είναι ευθέως ανάλογα και με το στάδιο της νόσου. Μετά θεραπευτική παρέμβαση τα επίπεδα του στον ορό δεν φαίνεται να μεταβάλλονται σημαντικά<sup>34</sup>. Σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα καρκίνο πνεύμονα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μεταγίσεις αίματος, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση της έκφρασης του ICAM-1 με τη μεταστατική διαδικασία<sup>35</sup>.

Το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) είναι μια ογκοεμβρυϊκή γλυκοπρωτεΐνη που ανήκει στην IgSF και μεσολαβεί στην κυτταρική προσκόλληση, απαιτεί όμως για τη δράση του τη συνύπαρξη και άλλων μορίων προσκόλλησης. Όσον αφορά στα SCLC, η μείωση της έκφρασης του CEA -το οποίο συμμετέχει μαζί με την E-καντερίνη στη σύνδεση των επιθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα και στο σχηματισμό του κυτταροσκελετού- συνεπάγεται αύξηση της μεταστατικής ικανότητας του όγκου<sup>28</sup>.

Ως γνωστόν η αγγειογένεση παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση του όγκου και στη μεταστατική διαδικασία. Η ανάπτυξη του όγκου με βάση την αγγειογενετική δραστηριότητα μπορεί να διακριθεί σε δύο φάσεις: την προαγγειακή φάση που χαρακτηρίζεται από τοπική επέκταση του όγκου και σπανίως από μεταστατική δραστηριότητα και την αγγειακή φάση που ξεκινά με διήθηση των καρκινικών κυττάρων στα αγγεία ή τους λεμφαδένες και συνοδεύεται από ταχεία εγκατάσταση σε απομακρυσμένα όργανα στόχους. Αντισώματα έναντι ενδοθηλιακών κυτταρικών αντιγόνων, όπως ο παράγοντας VIII και το PECAM παίζουν σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση. Από αυτά τα δύο, το PECAM θεωρείται πιο ευαίσθητος δείκτης της αγγειογενετικής δραστηριότητας και ως εκ τούτου και της μεταστατικής διαδικασίας στα NSCLC<sup>36,37</sup>.

### Σελεκτίνες

Οι σελεκτίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες

με μια περιοχή πλούσια σε λεκτίνη που συνδέονται με υδατανθρακες και μεσολαβούν σε ετεροτυπικές αντιδράσεις μεταξύ κυττάρων του αίματος και ενδοθηλιακών κυττάρων κατά τη διάρκεια της λεμφοκυτταρικής εγκατοίκησης και της λευκοκυτταρικής προσκόλλησης<sup>38</sup>. Τα πιο γνωστά μέλη αυτής της ομάδας μορίων προσκόλλησης είναι η G-selectin (γνωστή και ως GMP-140 ή PADGEM), η E-selectin (γνωστή και ως ELAM-1) και η P-selectin και βρίσκονται σε ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα που φέρουν τον κατάλληλο υποδοχέα. Η L-, P- και E-σελεκτίνη αποτελούν μέλη της ομάδας των ασβεστιοεξααρτώμενων υποδοχέων που εμπλέκονται στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων στις φλεγμονώδεις διαδικασίες<sup>39</sup>. Ειδικότερα η E-σελεκτίνη είναι ένα μόριο προσκόλλησης που ασκεί τη δράση του σε ενδοθηλιακά κύτταρα που ενεργοποιήθηκαν από κυτοκίνη και έτσι, αλληλεπιδρώντας με τα καρκινικά κύτταρα, οδηγείται η μεταστατική διαδικασία. Για να πιστοποιηθεί η σχέση μεταξύ των επιπέδων της E-σελεκτίνης στον ορό και της πρόγνωσης των NSCLC, εκτιμήθηκαν τα επίπεδα στον ορό της E-σελεκτίνης και η έκφραση των δύο υδατανθρακικών αντιγόνων, Sialyl Lewis x (SLX) και Sialyl Lewis a (CA19-9). Διαπιστώθηκε ότι υψηλά επίπεδα E-σελεκτίνης στον ορό ασθενών με NSCLC συνοδεύονται από χειρότερη πρόγνωση, σε σχέση με αυτούς που τα επίπεδα της E-σελεκτίνης ήταν φυσιολογικά. Ιδιαίτερος όταν τα υψηλά επίπεδα στον ορό E-σελεκτίνης συνοδεύονται και από θετικά υδατανθρακικά αντιγόνα (SLX και CA19-9), η πρόγνωση είναι εξαιρετικά πτωχή<sup>40</sup>. Επίσης μελέτες έδειξαν ότι τα υδατανθρακικά αντιγόνα (SLX και CA19-9) παίζουν ρόλο προσδέτη των σελεκτινών και είναι υπεύθυνα για την προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στο ενδοθήλιο. Φαίνεται ότι η E- και η P-σελεκτίνη που βρίσκονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα μεσολαβούν σ' αυτές τις αντιδράσεις. Τα υδατανθρακικά αντιγόνα είναι παρόντα σε διάφορους τύπους καρκίνου, συχνότερα όμως έχουν βρεθεί σε καρκίνο πνεύμονα, στομάχου, παγκρέατος και παχέος εντέρου και ανιχνεύονται είτε στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων είτε στον ορό των ασθενών, γι' αυτό δε έχουν προταθεί και ως σημαντικοί διαγνωστικοί δείκτες του καρκίνου. Τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν ότι οι σελεκτίνες και οι προσδέτες τους παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην εκλεκτική εγκατάσταση των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της όλης μεταστατικής διαδικασίας<sup>41</sup>.

Ένα άλλο μόριο ενδοθηλιακής προσκόλλησης, το Lu-ECAM-1, που παράγεται στα αγγεία των πνευμόνων, μπορεί να ενοχοποιηθεί στη μεταστατική εμφύτευση καρκινικών κυττάρων του κακοήθους μελανώματος στους πνεύμονες.

### CD44

Το CD44 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη της επιφάνειας του κυττάρου που παίζει σημαντικό ρόλο στη λεμφοκυτταρική εγκατοίκηση, την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων, την προσκόλληση με υαλουρονικές και άλλες πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας καθώς και στην κυτταρική μετανάστευση<sup>42</sup>. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο CD44 μεσολαβεί σε προσκολλητικές αντιδράσεις κυττάρου προς κύτταρο (cell-cell) και κυττάρου προς θεμέλια ουσία (cell-matrix)<sup>43</sup>.

Από ερευνητές υποστηρίχθηκε ο πιθανός ρόλος του CD44 στην πρώιμη διάγνωση του καρκίνου. Με χρήση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR), οι Tarin και Matsumura έδειξαν ότι οι νεοπλασματικοί ιστοί παρουσιάζουν υπερέκκριση πολλών ομολόγων μορίων του CD44, ενώ αυτό δεν εμφανίζεται στους φυσιολογικούς ιστούς. Η έκφραση συγκεκριμένου τμήματος του αντίστοιχου γονιδίου φαίνεται να σχετίζεται με την παρουσία μεταστάσεων. Βέβαια ακόμα απαιτούνται περισσότερες μελέτες που να επιβεβαιώνουν τις παρατηρήσεις των ερευνητών<sup>44</sup>. Οι ισότυποι προκύπτουν από αλλαγές στην κατάταξη των διαφόρων εξονίων (π.χ. ο CD44S προκύπτει από αλλαγή στα εξόνια 1S-5S και 6S-10S και ο CD44<sub>v</sub> από την παρεμβολή του εξονίου 1v-10v μεταξύ των 5S και 6S<sup>43</sup>). Με τη χρήση αντισωμάτων αναγνωρίστηκαν οι ισότυποι του CD44 και διατυπώθηκε η άποψη ότι παίζουν ρόλο υποδοχέα της εγκατοίκησης των λεμφοκυττάρων όπως και ρόλο στη λεμφική μεταστατική διαδικασία, μιμούμενα την κυκλοφορία των λεμφοκυττάρων<sup>45</sup>. Οι διάφοροι ισότυποι, κυρίως όμως ο CD44, φαίνεται ότι παί-

ζουν σημαντικό ρόλο στη μεταστατική διαδικασία. Επιπρόσθετα ο CE 44v6 μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη για τους ασθενείς 1ου σταδίου NSCLC όχι όμως και ο CD44S<sup>43</sup>.

Η έκφραση του CD44 συσχετίζεται με την ανάπτυξη νεοπλασμάτων όπως του παχέος εντέρου, του μαστού, του στομάχου, της κύστεως, του προστάτου και του μελανώματος, αλλά όχι και του καρκίνου του πνεύμονα, ούτε στα SCLC ούτε στα NSCLC (εκτός από το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα), ενώ, όπως ήδη ελέγχθη, δυνατόν να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη στον καρκίνο του πνεύμονα.

Ο φυσιολογικός βρογχικός βλεννογόνος εκφράζει ισχυρά το CD44 στη βασική στιβάδα του αναπνευστικού επιθηλίου και στους υποκείμενους ιστούς. Δεν εκφράζεται όμως στο προς την επιφάνεια του αυλού μέρος του επιθηλιακού κυττάρου. Παρόμοια έκφραση συναντάται και στα πλακώδη καρκινώματα του πνεύμονα συμπεριλαμβανομένων και αυτών με λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις. Οι άλλοι τύποι καρκίνου πνεύμονα, όπως π.χ. το αδενοκαρκίνωμα, έχουν ελαττωμένη ή απουσιάζουσα έκφραση<sup>47</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια έκρηξη πληροφοριών γύρω από τα μόρια προσκόλλησης και το ρόλο τους τόσο φυσιολογικά όσο και στη νόσο. Πρόσφατα το ενδιαφέρον εστιάζεται ακόμα περισσότερο στα μόρια προσκόλλησης που θεωρούνται βιοδείκτες στις διάφορες κακοήθειες.

Ο ρόλος διαφόρων μορίων προσκόλλησης στον καρκίνο του πνεύμονα δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Πολλές όμως μελέτες καταδεικνύουν τον πιθανό ρόλο που μπορεί να διαδραματίσουν στη διάγνωση, πρόγνωση και εξέλιξη της νόσου.

### SUMMARY

#### *Adhesion molecules and lung cancer*

*Papalimneou V., Charalambopoulos C.*

*Physiology Laboratory, Medical School of the University of Ioannina, Greece*

*Adhesion molecules can be subdivided into five different classes: Integrins, cadherins, selectins, the immunoglobulin gene superfamily and CD44. These molecules are thought to play a crucial role in*

*carcinogenesis and in the development of metastatic disease. Their role in lung cancer is not yet completely clarified, recent studies suggesting though that some of these adhesion molecules may be potential markers of the development and progress of lung cancer disease. We just focus on research of these molecules, which are some integrins, E-cadherin, ICAM-1, VCAM, NCAM, CEA, some selectins and CD44. Recent data and future perspectives of adhesion molecules are presented. **Pneumon 2001, 14(2): 109-117***

**Key words:** Adhesion molecules, lung cancer

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hynes RQ. Integrins versatility, modulation and signaling in cell adhesion Cell 1992; 69:11-25.
- Eidelman GM, Crossin KL. Cell adhesion molecules, implications for a molecular histology. Ann Rev Biochem 1991; 60:155-190.
- Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. Science 1991; 251:1451-1455.
- Desplaces A, Poupou MF. The metastatic process. Bull Cancer 1994; 81(9):751-754.
- Saiki I. Inhibition of tumor cell adhesion and metastasis. Gan To Kagaku Ryoho 1993; 20(3):363-372.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. Lancet 1989; i:571-573.
- Coman DR. Decreased mutual adhesiveness property of cells from squamous cell carcinoma. Cancer Res 1994; 4:625-629.
- Zetter BR. Adhesion Molecules in tumor metastasis. Semin Cancer Bid 1993; 4(4):219-229.
- Albelda SM. Biology of disease: Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis. Lab Invest 1993; 68:4-17.
- Yamada KM, Kennedy DW, Yamada SS, Gralnick H, Chem WT, Akiyama SK. Monoclonal antibody and synthetic peptide inhibitors of human tumor cell migration. Cancer Res 1990; 50:4485-4496.
- Chen FA, Alosco T, Croy BA. Clones of tumor cells derived from single primary human lung tumor reveal different patients of  $\beta 1$  integrin expression. Cell Adhes Commun 1994; 2:345-357.
- Ruoslahti E, Giancotti F. Integrins and tumor cell dissemination. Cancer Cells 1989; 1:119-126.
- Bredin CG, Sundqvist KG, Hauzeberger D, Klominek J. Integrin dependent migration of lung cancer cells to extracellular matrix components. Eur Respir J 1998; 11(2):400-407.
- Bartolazzi A, Carboni C, Flamini G, Bigoti A, Lauriola L, Natali PG. Expression of alpha 3 beta 1 integrin receptor and its ligands in human lung tumors. Int J Cancer 1995; 22, 64(4):248-252.
- Smythe WR, Wasfi D, Bavana JE, Adbenda SM, Kaiser LP. Loss of alpha-V integrin expression and recurrence in node negative lung carcinoma. Ann Thorac Surg 1997; 64(4):942-953.
- Clarke MR, Landreneau RJ, Finkelstein SD, Wu TT, Ohori P, Yousem SA. Extracellular matrix expression in metastasizing and non-metastasizing adenocarcinoma of the lung. Hum Pathol 1997; 28(1):54-59.
- Hisarawa M, Shijubo N, Inuzaka M, Abe S. Integrin expression and ability to adhere to extracellular matrix and endothelial cells in human lung cancers. Nippon Rinscho 1995; 53(7):1660-1665.
- Kitazawa S, Maeda S. Development of Skeletal Metastases. Clin Orthop 1995; 312:45-50.
- Takeichi M. Cadherins in cancer implications for invasion and metastasis. Curr Opin Cell Biol 1993; 5:806.
- Gumbiner BN, McCreaq PD. Catenins as mediators of the cytoplasmic functions of cadherins. J Cell Sei 1993; Suppl 17:155.
- Watabe M, Magafuchi A, Tsukita S, Takeichi M. Induction of polarized cell-cell association and retardation of growth by activation of the E-cadherin-catenin adhesion system in a dispersed carcinoma line. J Cell Biol 1994; 127:247-256.
- Cioffi M, Gazzero P, Di Finizio B, Vietri MT, Di Macchia C, Puca GA, Molinaro AM. Serum soluble E-cadherin fragments in lung cancer. Tumori 1999; 85(1):32-34.
- Toyohama H, Nuruki K, Ogawa H, Yanagi M, Matsumoto H, Nishijima H, Shimotakahara T, Aikou T, Ozawa M. The reduced expression of E-cadherin,  $\alpha$ -catenin and  $\gamma$ -catenin but not  $\beta$ -catenin in human lung cancer Oncol Rep 1999; 6(1):81-85.
- Peralta Soler A, Kundsén KA, Jauraub MC, Johnson KR, Wheelock MJ, Klein Szauto AJ. N-cadherin and E-cadherin distinguishes pleural mesotheliomas from lung adenocarcinoma. Hum Pathol 1995; 26(12):1363-1369.
- Smythe WR, Williams JP, Wheelock MJ, Johnson KR, Kaiser, Albelda SM. Cadherin and catenin expression in normal human bronchial epithelial and non small lung

- cancer. *Lung Cancer* 1999; 24(3):157-168.
26. Hilada N, Nagao T, Ason A, Koudo Y, Nagao K. Expression of E-cadherin, alpha-catenin, beta-catenin and gamma-catenin in bronchioalveolar carcinoma and conventional pulmonary adenocarcinoma an immunohistochemical study. *Mod Pathol* 1998; 11(11):1039-1045.
  27. Williams CL. Basic science of small cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 1997; 7(1):1-19.
  28. Yoshida H, Kobayashi S, Okada S, Fujimura S. Difference in expression of epithelial adhesion molecules between primary and metastatic lesions in small cell lung cancer. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996; 34(10):1077-1083.
  29. Williams AF, Barclay AN. The immunoglobulin superfamily domains for cell surface recognition. *Ann Rev Immunol* 1998; 6:381.
  30. Jiang Z, Woda BA, Savas L, Flaire AE. Expression of ICAM-1, VCAM-1 and LFA-1 in adenocarcinoma of the lung with observation of the expression of these adhesion molecules in non neoplastic lung tissue. *Mod Pathol* 1998; 11(12):1189-1192.
  31. Takamatsu K, Auerbach B, Schahn RG, Eckhardt M, Joques G, Madry N. Characterization of tumor associated Neural Cell Adhesion Molecules in human serum. *Cancer Res* 1994; 54:2598-2603.
  32. Hage R, Eibers HR, Brutel de la Riviere A, Van den Bosch JM. Molecule expression prognosis in 889 patients with resected non small cell lung cancer. *Chest* 1998; 114:1316-1320.
  33. Lantuejoul S, Moro D, Michailides RJ, Brambilla C, Brambilla E. Neural cell adhesion molecule (NCAM) and NCAM-PSA expression in neuroendocrine lung tumors. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(10):1267-1276.
  34. Taguchi O, Gabazzo EC, Kobayashi T, Yoshida M, Yasui H, Kobayashi H. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with lung cancer. *Intern Med* 1997; 36(1):14-18.
  35. Quigley RL. The effect of leucocytes on adhesion molecules. An explanation of blood transfusion enhancement of tumor growth. *Arch Surg* 1996; 131(4):438-441.
  36. Yuan A, Yang PC, Yu CJ, Lee YC, Yao YT, Chan CL, Lee LN, Kuo SH, Lub KT. Tumor angiogenesis in non small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6pt 1):2157-2162.
  37. Horak ER, Leek R, Klenk N, Le Jeune S, Smith K, Sturart N. Angiogenesis induced by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 1992; 340:1120-1124.
  38. Bevilacqua M, Butcheri E, Furie B. Selectins: a family of adhesion receptors. *Cell* 1991; 67:233.
  39. Martin Satue M, Marrugat R, Cancelas JA, Blanco J. Enhanced expression of alpha (1,3)-fucosyltransferase genes correlates with E-selectin-mediated adhesion and metastatic potential of human lung adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 1998; 58(7):1544-1550.
  40. Tsumatori G, Ozeki Y, Takagi K, Ogata T, Tanaka S. Relation between the serum E selectin level and the survival rate of patients with resected non small cell lung cancers. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90(3):301-307.
  41. Ugorski M, Klopocki AG. Sialosyl-Le(a) and Sialosyl-Le(x) antigens in adhesion of cancer cells and tumor progression. *Postery Hig Med Dosw* 1996; 50(3):209-231.
  42. Aruffe A, Stamenovic I, Molnick M. CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. *Cell* 1990; 61:1303-1313.
  43. Hirata T, Fukuse T, Naiki H, Hitomi S, Wada H. Expression of CD44 variant exon 6 in stage I Non Small Cell Lung Carcinoma as a prognostic factor. *Cancer Res* 1988; 48:1108-1110.
  44. Matsumura Y, Tarin D. Significance of CD44 gene products for cancer diagnosis and disease evaluation. *Lancet* 1992; 340:1053.
  45. Guenther U, Stauder R, Mayer B, Terpe HJ, Finke L, Friedrichs K. Are CD44 variant isoforms involved in human tumor progression? *Cancer Surv* 1995; 24:19-42.
  46. Guenther U, Hofmann M, Rudy W, Reber S, Zoeller M, Hausmann I, Matzku S, Wenzel A, Ponta H, Herrlich P. A new variant glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell* 1991; 65:13-24.
  47. Givchian M, Woerner SM, Lacroix J, Zoeller M, Drings P, Becker H, Kayser K, Ridder R, von Knebel Doeberitz M. Expression of CD44 splice variants in normal respiratory epithelium and bronchial carcinomas: no evidence for altered CD44 splicing in metastasis. *Oncogene* 1996; 12:1137-1144.

## *Διαβρογχικές τεχνικές παρακέντησης του μεσοθωρακίου και διαβρογχική βιοψία με (ιστολογική) βελόνα*

**Ε. Ζέρβας,  
Π. Πανάγου**

Πνευμονολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ

**Λέξεις κλειδιά:** Διαβρογχική αναρρόφηση με λεπτή βελόνα, διαβρογχική βιοψία με λεπτή βελόνα, βρογχοσκόπηση

Αλληλογραφία:  
Π. Πανάγου, Κύπρου 118, 162 32 Βύρωνας, Αθήνα,  
Τηλ.: 76 44 640, Fax: 7494095

Η εργασία παρελήφθη στις 08.02.2000 και εγκρίθηκε στην τελική της μορφή προς δημοσίευση στις 06.07.2001

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Η διαβρογχική αναρρόφηση με λεπτή βελόνα (ΔΑΛΒ) (No 21,22G), αποτελεί μια σχετικά νέα μέθοδο για τη λήψη κυτταρολογικών δειγμάτων μέσω του ευκάμπτου βρογχοσκοπίου, η οποία έχει πλέον καθιερωθεί και χρησιμοποιείται ευρέως. Οι ενδείξεις της μεθόδου αυτής εκτείνονται από τη σταδιοποίηση του βρογχογενούς καρκίνου έως τη διάγνωση των βρογχογενών κύστεων. Εν τούτοις η τεχνική αυτή χαρακτηρίζεται από ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι όμως δεν ισχύουν για την παθολογοανατομική εξέταση ιστού που λαμβάνεται με τη χρήση ιστολογικής βελόνης (No 19G) διά μέσου του ινοβρογχοσκοπίου, από το μεσοθωράκιο ή από τις πύλες. Οι πρώτες ανακοινώσεις με την παραπάνω τεχνική αναφέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα χωρίς επιπλοκές, στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Μολονότι η σύγχρονη τεχνολογία των βελόνων έχει σχεδιάσει το σύστημα ώστε να διαπερνά το τοίχωμα με ευκολία, εν τούτοις, πολλές φορές απαιτείται συνδυασμός απλών τεχνικών για την επιτυχή λήψη υλικού, τεχνικών που περιγράφονται παρακάτω. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ολική διαγνωστική αξία με την ιστολογική βελόνα που αναφέρεται ανέρχεται σε ποσοστό από 52% έως 72%, ενώ εάν συμπεριληφθεί και κυτταρολογική εξέταση από το υλικό έκπλυσης της βελόνας (flush specimen), τότε η συνολική ευαισθησία ανέρχεται στο 86%. Συνοπτικά, αν και η διεθνής εμπειρία από τη χρήση της ιστολογικής βελόνας για διαβρογχική βιοψία είναι περιορισμένη, θεωρείται ότι θα καθιερωθεί στο μέλλον ως μια εξέταση ρουτίνας για τη σταδιοποίηση του βρογχογενούς καρκίνου. Επίσης δύναται να θεωρηθεί εξέταση αναφοράς για τη διάγνωση σαρκοειδώσεως σταδίων I και II, λεμφώματος, καθώς και άλλων καταστάσεων που παρουσιάζουν παθολογία από το μεσοθωράκιο, με αποτέλεσμα την ελάττωση της ανάγκης για μεσοθωρακοσκόπηση στο μέλλον. *Πνεύμων 2001, 14 (2): 118-125*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ρόλος της διαβρογχικής αναρρόφησης με λεπτή βελόνα (ΔΑΛΒ), (No 21,22G) για τη λήψη κυτταρολογικών δειγμάτων μέσω του ευκάμπτου βρογχοσκοπίου έχει πλέον καθιερωθεί και χρησιμοποιείται ευρέως. Οι ενδείξεις της μεθόδου αυτής εκτείνονται από τη σταδιοποίηση του βρογχογενούς καρκίνου έως τη διάγνωση των βρογχογενών κύστεων<sup>1-12</sup>. Εν τούτοις, η τεχνική αυτή χαρακτηρίζεται από ορισμένους περιορισμούς<sup>13-17</sup>. Η κυτταρολογική διάγνωση απαιτεί παρασκεύασμα επεξεργασμένο με επιμέλεια και έμπειρο προσωπικό προκειμένου να είναι επιτυχής η ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Η αξιολόγηση των ευρημάτων της ΔΑΛΒ επιπλέκεται περαιτέρω από προβλήματα υπερδιάγνωσης όπως και από ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Αυτά είναι δυνατόν να συμβαίνουν όταν μια αναρρόφηση μεσοθωρακίου επιμολύνεται από καρκινικά κύτταρα βρογχικών εκκρίσεων ή από λανθασμένη παρακέντηση κακοήθους μη διηθητικής βλάβης κοντά στο μεσοθωράκιο που διαγιγνώσκεται ψευδώς ως N2 νόσος<sup>13,14</sup>. Επιπρόσθετα, μια μικρομετάσταση από τη σύστοιχο παρατραχειακή περιοχή, είναι δυνατόν να ερμηνεύεται επίσης ως ανεγχείρητη νόσος σε άρρωστο με πλακώδες καρκίνωμα, όπου η χειρουργική αντιμετώπιση θα ήταν επωφελής<sup>3</sup>. Σε αρκετές περιπτώσεις, η διαφοροδιάγνωση μεταξύ μικροκυτταρικού καρκίνου, καρκινοειδούς και λεμφώματος είναι δύσκολη, ακόμη και από έμπειρους κυτταρολόγους, ενώ η διάγνωση καλοήθων καταστάσεων σπάνια επιτυγχάνεται με ΔΑΛΒ<sup>18</sup>.

Οι παραπάνω περιορισμοί δεν ισχύουν για την παθολογοανατομική εξέταση ιστού που λαμβάνεται από το μεσοθωράκιο ή από τις πύλες με επεμβατικές τεχνικές μεσοθωρακοσκόπησης ή θωρακοτομής. Στην περίπτωση αυτή βέβαια απαιτείται νοσηλεία στο νοσοκομείο και γενική αναισθησία. Το 1985 οι Wang και συν.<sup>19</sup> έδειξαν ότι πυρήνας (core of tissue) εξωβρογχικού ιστού δύναται με ασφάλεια να ληφθεί για ιστολογική εξέταση από τις παραπάνω περιοχές με τη χρήση τροποποιημένης βελόνης Turner διά μέσου του άκαμπτου βρογχοσκοπίου. Ακριβής διάγνωση κακοήθειας καθώς και καλοήθων καταστάσεων επιτεύχθηκε σε ποσοστό 70% των περιπτώσεων. Μια προηγούμενη μελέτη στη Γαλλία με την ίδια μέθοδο ανέφερε 53% θετικότητα για τη διάγνωση σαρκοείδωσης διαφόρων σταδίων<sup>20</sup>. Παρά ταύτα, η βρογχοσκόπηση με το άκαμπτο έχει σήμερα περιορισμέ-

νες εφαρμογές, γιατί απαιτεί γενική νάρκωση και η πλειοψηφία των Πνευμονολόγων δεν είναι εξοικειωμένοι με την τεχνική.

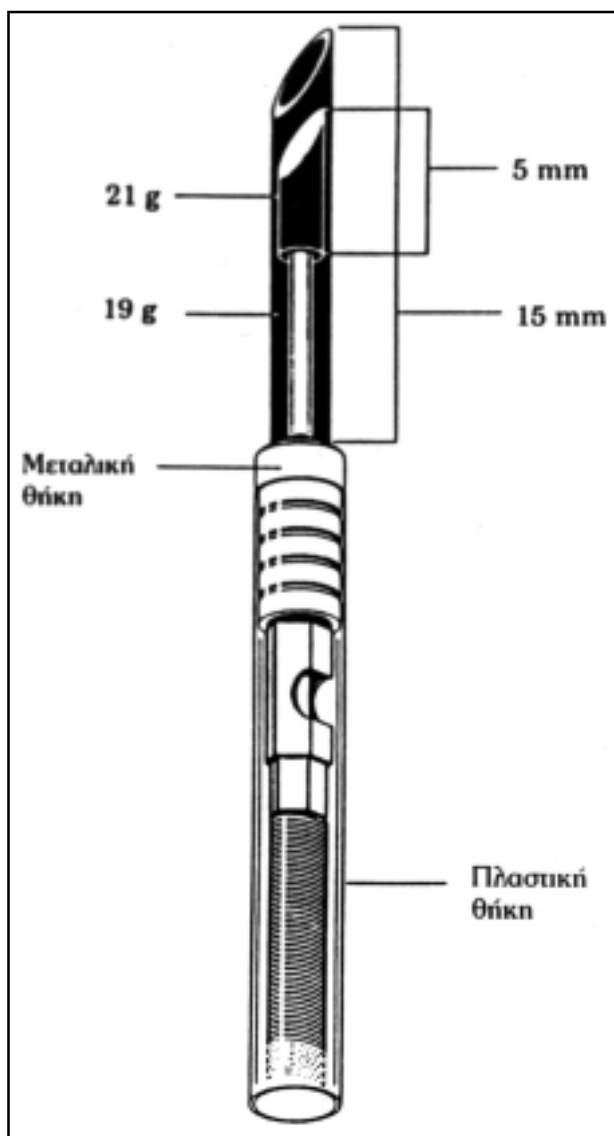
Τελευταία, οι Wang και συν εισήγαγαν μια εύκαμπτη τροποποίηση της παραπάνω βελόνας για τη χρήση της μέσω του ινοβρογχοσκοπίου. Σε πρόδρομη ανακοίνωσή τους ανέφεραν ικανοποιητικά αποτελέσματα χωρίς επιπλοκές, στην πλειονότητα των περιπτώσεων<sup>21</sup>.

## Ιστολογική βελόνα

Η σύγχρονη ιστολογική βελόνα (MW319-1 Mill-Rose Lab, Inc, Mentor, OH) δύναται περιγραφικά να διαιρεθεί σε τρία τμήματα: 1) Περιφερική μεταλλική βελόνα, 2) μεσαίος εύκαμπτος καθετήρας, 3) εγγύς τμήμα με το στόμιο αναρρόφησης. Το περιφερικό άκρο του συστήματος αποτελείται από μια μεταλλική βελόνα με ρύγχος, μήκους 15 χιλιοστών, επαναφερόμενη, No 19, που συνδέεται με ένα λεπτό ελατήριο μήκους 110 εκατοστών (Σχήμα 1). Υπάρχει επίσης μια εσωτερική βελόνα με ρύγχος, μήκους 5 χιλιοστών, No 21, επαναφερόμενη που συνδέεται με οδηγό σύρμα τοποθετημένο εντός του ελατηρίου που ρυθμίζει την κίνηση της βελόνας. Αμφότερες οι βελόνες - με το ελατήριο και το σύρμα - είναι τοποθετημένες εντός εύκαμπτου καθετήρος μήκους 120 εκατοστών, διαμέτρου 2 χιλιοστών. Μια μεταλλική θήκη μήκους 3 χιλιοστών προστατεύει το άνω άκρο του καθετήρα. Το εγγύς άκρο του ελατηρίου ενώνεται με ένα λεπτό μεταλλικό σωλήνα για τη διευκόλυνση της κίνησης της εξωτερικής βελόνας. Η επικοινωνία μεταξύ του αυλού της εξωτερικής βελόνας και του καθετήρα γίνεται μέσω μιας μικρής οπής που βρίσκεται στο εγγύς άκρο του σώματος της βελόνας. Το στόμιο αναρρόφησης είναι κάθετα τοποθετημένο στον αυλό, για να παρέχεται η δυνατότητα τοποθέτησης σύριγγας για αναρρόφηση, ενώ ένα άλλο στόμιο παρέχει έξοδο στο λεπτό μεταλλικό σωλήνα, απ' όπου εξέρχεται και το σύρμα που κινεί την εσωτερική βελόνα. Διαφορετικοί μηχανισμοί ασφαλίζουν την εξωτερική και εσωτερική βελόνα, όταν αυτές είναι σε θέση έκτασης.

## Λήψη δειγμάτων

Πριν από την είσοδο του συστήματος στον αυλό του ινοβρογχοσκοπίου οι βελόνες είναι σε θέση επαναφοράς και το άνω άκρο του οργάνου είναι σε ουδέτερη θέση, διατηρώντας μια ευθεία με το κυρίως σώμα, έτσι



Σχήμα 1. Σχηματική παράσταση του περιφερικού άκρου της ιστολογικής βελόνας.

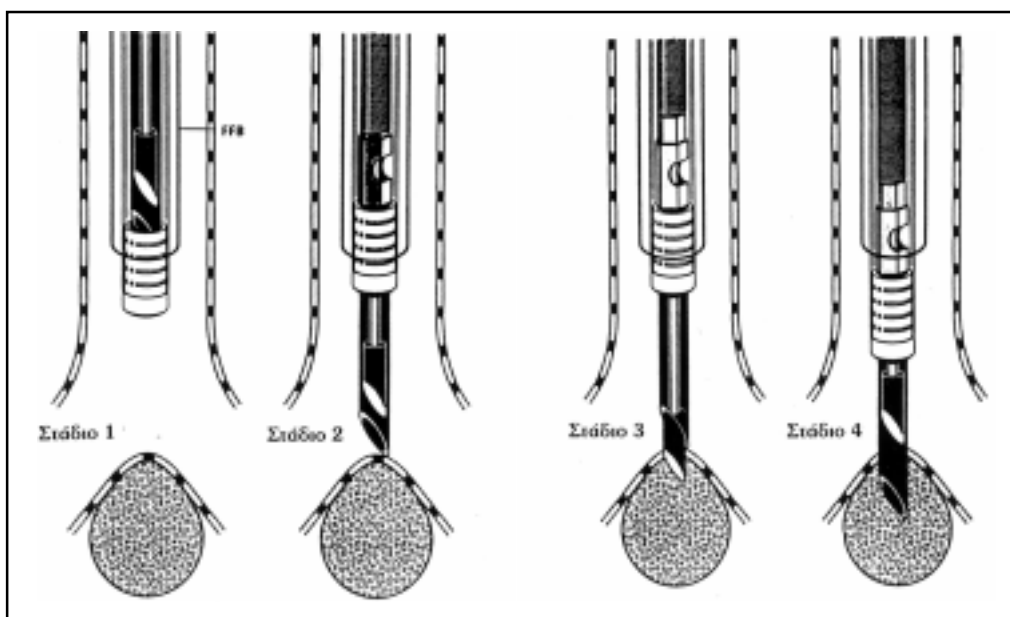
ώστε να αποφεύγεται η βλάβη του καναλιού του οργάνου<sup>17</sup>. Στη θέση παρακέντησης, το σύστημα των βελόνων εξέρχεται και τοποθετείται πέρα από το άπω άκρο του βρογχοσκοπίου με τη No 21 εντός της No 19 βελόνας (Σχήμα 2, στάδια 1 και 2). Ακολούθως η No 21 βελόνα διαπερνά το τραχειοβρογχικό τοίχωμα και αμέσως εφαρμόζεται αναρρόφηση στο εγγύς στόμιο με μια 60 κυβ. εκατ. σύριγγα που περιέχει 3 κυβ. εκατ. φυσιολογικού ορού (Σχήμα 2, στάδιο 3), έτσι ώστε να παρέχεται ασφάλεια ότι η βελόνα δεν έχει εισέλθει σε μεγά-

λο αγγειακό στέλεχος. Επί μη παρουσίας αίματος, αίρεται η αναρρόφηση και η βελόνα No 19 προωθείται για μερικά χιλιοστά διά μέσου του τραχειοβρογχικού τοιχώματος, ενώ η βελόνα No 21 αποσύρεται σε θέση επαναφοράς. Με αυτό τον τρόπο αποφεύγεται η είσοδος τεμαχιδίων ιστού από το τοίχωμα εντός της βελόνας, που τελικά προωθείται σε όλο το μήκος της (15 χιλιοστά), εκτός του τοιχώματος (Σχήμα 2, στάδιο 4).

Μολονότι η σύγχρονη τεχνολογία έχει σχεδιάσει το σύστημα ώστε να διαπερνά το τοίχωμα με ευκολία, εντούτοις, προβλήματα αναφύονται σε αυτή τη φάση της διαδικασίας<sup>23</sup>. Στην προκειμένη περίπτωση απαιτείται η γνώση και η χρήση ορισμένων απλών τεχνικών που θα περιγραφούν κατωτέρω.

### Διαβρογχικές τεχνικές αναρρόφησης ή βιοψίας με βελόνα

Το εγγύς άκρο της μεταλλικής βελόνας θα πρέπει να βρίσκεται εντός ή πλησίον του περιφερικού άκρου του καναλιού του βρογχοσκοπίου, ώστε με αυτό τον τρόπο να παρέχεται σταθερότητα και σχετική ακαμψία στο αδύνατο σημείο της σύνδεσης της βελόνας με τον καθετήρα της. Ακολούθως, ο βοηθός ακινητοποιεί το βρογχοσκόπιο στη μύτη ή το στόμα του ασθενούς, ώστε αυτό να μην παλινδρομεί. Στη συνέχεια ο βρογχοσκόπος, αφού συλλάβει το σύστημα της βελόνας με το δείκτη και τον αντίχειρα, με μια σταθερή γρήγορη και κάθετη κίνηση παρακεντά το τραχειοβρογχικό τοίχωμα (*jabbing method*). Μερικές φορές η τεχνική αυτή δεν είναι επιτυχής, καθώς η βελόνα συναντά αντίσταση και δεν κατορθώνει να διαπεράσει το τοίχωμα. Αυτό οφείλεται στα λυγίσματα του βρογχοσκοπίου, ιδιαίτερα επί διαστοματικής εισαγωγής ή τα λυγίσματα του καθετήρα κοντά στο κανάλι βιοψίας, όταν εφαρμόζεται πίεση<sup>24</sup>. Για το λόγο αυτό συνιστώνται οι επόμενες τεχνικές: Όταν ο πλαστικός καθετήρας που φέρει τη βελόνα ακινητοποιηθεί στο εγγύς άκρο του καναλιού του βρογχοσκοπίου, το σύστημα βελόνας-βρογχοσκοπίου ωθείται έμπροσθεν αποτελώντας μια ενότητα. Η τεχνική αυτή ονομάζεται βελόνα μεταφερόμενη από το βρογχοσκόπιο (*piggy-back method*). Επί υπάρξεως αντίστασης του τοιχώματος και με την τεχνική αυτή, δύναται κάποιος να χρησιμοποιήσει την τεχνική του εθελούσιου βήχα (*intentional cough method*), κατά την οποία παραγγέλλεται στον άρρωστο να βήξει, ενώ η βελόνα κρατείται σταθερά στο σημείο



Σχήμα 2. Σχηματική αναπαράσταση της λήψης ιστολογικού δείγματος.

παρακέντησης, ώστε να επιτυγχάνεται η αυτόματη διόδος της βελόνας στο τοίχωμα<sup>25</sup>. Η τελευταία τεχνική προϋποθέτει την επαφή της μεταλλικής θήκης του καθετήρα με το βλεννογόνο στο σημείο αναφοράς, ενώ η βελόνα είναι σε θέση επαναφοράς.

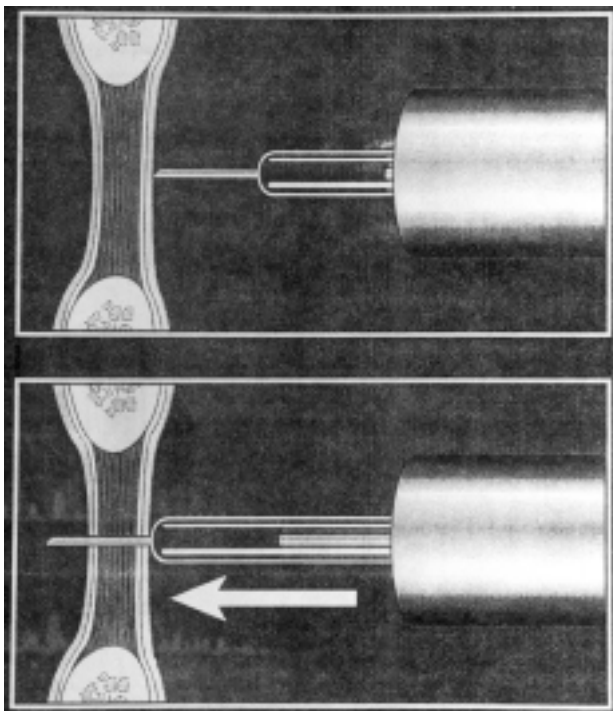
Κρατώντας το βρογχοσκόπιο σταθερά, ώστε να μην παλινδρομήσει, ο βοηθός "οπλίζει" τη βελόνα, η οποία αυτόματα διαπερνά το τοίχωμα (*hub against the wall method*). Σε δύσκολες περιπτώσεις ο συνδυασμός των τεχνικών είναι συνήθως επιτυχής. Συνοπτικά οι παραπάνω τεχνικές φαίνονται στα σχήματα 3, 4, 5 και 6.

Κατόπιν εφαρμόζεται αναρρόφηση και λαμβάνεται τεμάχιο ιστού με 5-6 παλινδρομικές κινήσεις της βελόνας διά μέσου του τοιχώματος. Τελικά το σύστημα της βελόνας εξέρχεται του βρογχοσκοπίου και το υλικό συλλέγεται με έκπλυση της βελόνας με τη βοήθεια του φυσιολογικού ορού που προϋπάρχει στη σύριγγα. Μερικές φορές δυνατόν να χρησιμοποιηθεί η No 21 βελόνα για να σπρώξει το υλικό έξω. Συνιστάται να γίνονται συνήθως δύο παρακέντησεις με την ίδια -μιας χρήσεως- βελόνα στην περιοχή ενδιαφέροντος. Σε ορισμένες περιπτώσεις και για μεγαλύτερη ασφάλεια, σε περιοχές όπου αναμένονται αγγειακά στελέχη, είναι δυνατόν να προηγείται ΔΑΛΒ και στο ίδιο σημείο να έπεται η ιστολογική τεχνική.

Με τη χρήση των παραπάνω τεχνικών και με την ιστολογική βελόνα που περιγράφηκε, οι Wang και συν.<sup>21</sup> πήραν επιτυχώς δείγμα για ιστολογική διάγνωση σε 21 από 25 αρρώστους, θέτοντας διάγνωση στους 18. Το τελικό διαγνωστικό αποτέλεσμα ανήλθε στο 72%, ενώ στους αρρώστους εκείνους από τους οποίους ελήφθη ιστός, το διαγνωστικό αποτέλεσμα υπήρξε επιτυχές σε ποσοστό 85%. Τα υλικά που εξετάστηκαν ελήφθησαν από υποτροπιδικές, παρατραχειακές και πυλαίες περιοχές, ενώ οι διαγνώσεις στις οποίες κατέληξαν, περιλάμβαναν κακοήθειες καθώς και καλοήθειες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων του λεμφώματος και της σαρκωειδώσεως. Δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές και η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ιστολογικής διαδικασίας.

Η εμπειρία από την ομάδα των Mehta και συν.<sup>22,23</sup> στο Cleveland αναφέρει ολική διαγνωστική αξία με την ιστολογική βελόνα σε ποσοστό 32%, ενώ αν εξαιρεθούν οι αποτυχημένες προσπάθειες από έλλειψη εμπειρίας, το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 52%. Σε περιπτώσεις αποτυχίας, η χρήση λεπτής βελόνας No 22 έδωσε διάγνωση σε 2 επιπλέον περιστατικά. Συνοπτικά από την ομάδα αυτή αναφέρονται τα παρακάτω:

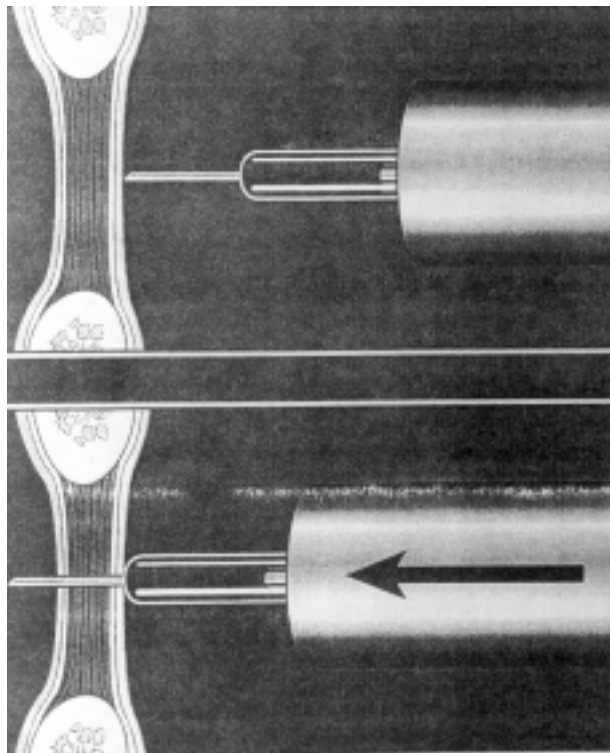
α) Ψευδώς θετικά και υπερδιαγνώσεις δεν παρατηρήθηκαν με την ιστολογική βελόνα (ειδικότητα 100%),



Σχήμα 3. Τεχνική του τρυπήματος (jabbing method).

- β) προηγούμενη εμπειρία με τη λεπτή βελόνα είναι απαραίτητη,
- γ) χρειάζονται το λιγότερο 10 εφαρμογές προτού κάποιος αισθανθεί άνετα με την τεχνική,
- δ) οι παρατραχειακές εφαρμογές είναι πιο δύσκολες συγκρινόμενες με τις υποτροπιδικές ή τις πυλαίες.

Παρομοίως οι Haronik και συν.<sup>26</sup> τονίζουν ότι με εκπαίδευση και εμπειρία, τόσον η διαγνωστική αξία αυτής της μεθόδου (47,6% από 21,4%), όσον και ο ρόλος της στη διάγνωση και σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονας δύνανται να αυξηθούν σημαντικά. Οι Schenk και συν.<sup>27,28</sup> αναφέρουν ότι αν συμπεριληφθεί και κυτταρολογική εξέταση από το υλικό έκπλυσης της βελόνας (flush specimen), τότε η συνολική ευαισθησία ανέρχεται στο 86%. Επίσης ο ανωτέρω ερευνητής αναφέρει ότι αν το κόστος της μεσοθωρακοσκόπησης εκτιμηθεί σε 3.000 δολάρια, τότε σημαντική οικονομία επιτυγχάνεται με τη χρήση της διαβρογχικής βιοψίας που λαμβάνεται με την ιστολογική βελόνα. Αν και ουσιαστικές επιπλοκές δεν έχουν αναφερθεί, εν τούτοις παρουσιάζονται ορισμένα προβλήματα. Όλοι οι ασθενείς επί παραδείγματι παραπονούνται για κάποια ενόχληση κατά τη δίοδο της ιστολογικής βελόνας, που αφορά σ'

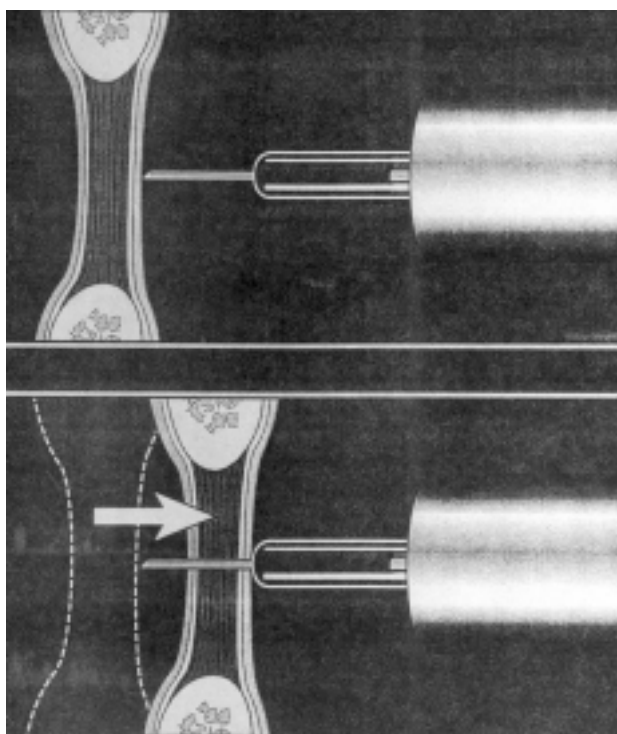


Σχήμα 4. Τεχνική της βελόνας μεταφερόμενης με το βρογχοσκόπιο (piggy back method).

ένα αίσθημα πίεσης στο θώρακα, ενοχλήσεις στη μύτη ή βήχα<sup>24</sup>. Είναι επίσης δυνατόν να παρουσιασθεί μικρού βαθμού (<50 κυβικά εκατοστά) αιμορραγία, είτε ενδοβρογχική είτε εντός της σύριγγας κατά τη διάρκεια της αναρρόφησης, ενώ σπανίως είναι επίσης δυνατόν να παρουσιασθεί αιμομεσοπνευμόνιο<sup>15</sup>.

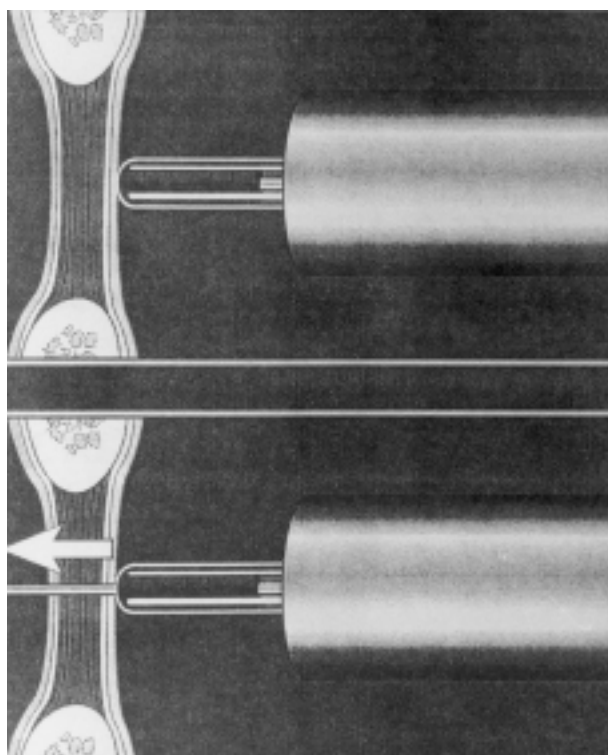
Η εμπειρία μας από τη χρήση της ιστολογικής βελόνας την τελευταία διετία έγκειται στη μεγάλη ευαισθησία για τη διάγνωση σαρκωειδώσεως σταδίου I, όπου το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και οι διαβρογχικές βιοψίες είναι συνήθως αρνητικές. Έχουν μελετηθεί συγκεκριμένα 20 ασθενείς, κυρίως νεαροί ενήλικες, με διαγνωστική επιτυχία της μεθόδου περίπου 50%. Επιπλοκές κατά τη διαδικασία δεν παρουσιάστηκαν. Οι συγγραφείς έχουν επίσης παρατηρήσει (αδημοσίευτα δεδομένα) ότι κατά την τεχνική βιοψίας με ιστολογική βελόνα, η χρήση λεπτού τραχειοσωλήνα παρέχει επιπλέον σταθερότητα στο βρογχοσκόπιο, δρώντας ως εξωτερικός κηδεμόνας, έτσι ώστε να καθίσταται ευχερέστερη η δίοδος της βελόνας διά του τοιχώματος της τραχείας.

Συνοπτικά, αν και η διεθνής εμπειρία από τη χρήση



Σχήμα 5. Τεχνική του εθελούσιου βήχα (intentional cough method).

της τεχνικής είναι περιορισμένη, θεωρείται ότι θα καθιερωθεί στο μέλλον ως μια εξέταση ρουτίνας για τη σταδιοποίηση του βρογχογενούς καρκίνου. Επίσης δύναται να θεωρηθεί εξέταση αναφοράς<sup>24</sup> για τη διάγνωση σαρκωειδώσεως σταδίων I και II, λεμφώματος, καθώς και άλλων καταστάσεων που παρουσιάζουν παθολογία από το μεσοθωράκιο, με αποτέλεσμα να οδηγηθούμε στην ελάττωση της ανάγκης για μεσοθωρακοσκόπηση. Τέλος, όσον αφορά σε περιφερικούς όζους, φαίνεται πιθανός ο περιορισμός της χρήσης των λεπτών μεταλλικών βελονών που δίνουν μόνον κυτταρολογικό υλικό, με την εφαρμογή είτε των ευρύτερων πλαστικών



Σχήμα 6. Τεχνική της επαφής με το τοίχωμα, (hub against the wall method).

βελονών -που έχουν όμως το μειονέκτημα της μη σκιαγραφησεώς τους κατά την ακτινοσκόπηση- είτε ευρύτερων μεταλλικών βελονών, που ομοίως μειονεχτούν λόγω της ανελαστικότητάς τους. Στο εγγύς μέλλον αναμένεται η αντικατάσταση σε σημαντικό βαθμό της ακτινοσκόπησης με τη χρήση ενδοσκοπικών υπερηχητικών τεχνικών και ήδη άρχισαν να περιγράφονται οι πρώτες σχηματομορφές (patterns) περιφερικών βλαβών του πνεύμονα, όπως αυτές απεικονίζονται με τους υπερήχους κατά τη βρογχοσκόπηση.

## SUMMARY

### *Techniques of transbronchial needle aspiration and transbronchial needle biopsy*

**Zervas E., Panagou P.**

*Pulmonary Dept., 401 Army General Hospital, Athens, Greece*

*The role of fine-gauge (21,22-gauge) transbronchial needle aspiration (TBNA) in obtaining cytology specimen through flexible bronchoscope (FB) is well established. Indications extend from staging of bronchogenic carcinoma to diagnosis of bronchogenic cyst. However, the procedure is associated with*

certain limitations. These limitations do not exist with histological examination of the tissue obtained from the mediastinum or hilar areas using histology needle 19G through FB (TBNB). The first studies using this technique report good results, without complications in the majority of patients. Although current technology manufactured the system of needles to penetrate the tracheobronchial wall easily, problems sometimes occur. Therefore a combination of simple techniques, which are described below, is often necessary for a successful procedure. The overall diagnostic yield of TBNB by histology needle ranged from 52% to 72% in several studies. Furthermore, when histology was combined with cytology (flush specimen), the sensitivity increased to 86%. Even though the experience with TBNB is limited, we believe that it carries a great potential for acceptance as a routine staging procedure for bronchogenic carcinoma. It may become a procedure of choice for condition such as type I and II sarcoidosis, lymphoma, and other conditions presenting with mediastinal involvement, thereby limiting the need for mediastinoscopy. *Pneumon 2001, 14(2): 118-125*

**Key words:** Transbronchial needle aspiration (TBNA), transbronchial needle biopsy (TBNB), and bronchoscopy

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Shure D, Fedullo PF. The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 86:693-696.
- Schenk DA, Bower JH, Bryan CL, et al. Transbronchial needle aspiration staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1986, 134:146-148.
- Wang Kp, Brower R, Haponik EF, Siegelman S. Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1983; 84:571-576.
- Shure D, Fedullo PF. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of submucosal and peribronchial bronchogenic carcinoma. *Chest* 1985; 88:49-51.
- Mehta AC, Ahmad M, Nunez C, Golish JA. Newer procedures using the fiberoptic bronchoscope in the diagnosis of lung cancer. *Cleve Clin J Med* 1987, 54:195-1203.
- Shure D, Fedullo PF. Transbronchial needle aspiration of peripheral masses. *Am Rev Respir Dis* 1982; 128:1090-1092.
- Wang Kp, Haponik EF, Britt EF, Khouri N, Erosan Y. Transbronchial needle aspiration of peripheral pulmonary nodules. *Chest* 1984; 86:819-823.
- Wang Kp, Terry PB. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:344-347.
- Givens CD Jr, Marini JJ. Transbronchial needle aspiration of a bronchial carcinoid tumour. *Chest* 1985; 88:152-153.
- Ketai L, Chauncey J, Duque R. Combination of flow cytometry and transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal lymphoma. *Chest* 1985, 88:936 (Letter).
- Barzo P. Transbronchial mediastinal cystography. *Chest* 1988, 93:431-432.
- Schwartz AR, Fishman EK, Wang KP. Diagnosis and treatment of bronchogenic cyst using transbronchial needle aspiration. *Thorax* 1986; 41:326-327.
- Schenk DA, Chasen MH, McCarthy MJ, Duncan CA, Christian CA. Potential false positive mediastinal transbronchial needle aspiration in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 86:649-650.
- Cropp AJ, Dimarco AF, Laukerani M. False positive transbronchial needle aspiration in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1985; 5:696-697.
- Kucera RF, Wolfe GK, Perry ME. Hemomediastinum after transbronchial needle aspiration. *Chest* 1986; 90:466 (Letter).
- Kelly SJ, Wang KP. Transbronchial needle aspiration. *J Thorac Imag* 1987; 2:33-40.
- Mehta AC, Curtis PS, Scalzitti ML, Meeker DP. The high price of bronchoscopy: maintenance and repair of the flexible fiberoptic bronchoscope. *Chest* 1990; 98:448-454.
- Ansaki Y, Asahi Y, Kiyatake K, et al. A case of small pulmonary hamartoma diagnosed by transbronchial needle aspiration cytology. *Jpn J Thorac Dis* 1986; 24:692-697.
- Wang KP, Britt EJ, Haponik EF, Fishman EK, Siegelman SS, Erosan YS. Rigid transbronchial needle aspira-

- tion biopsy for histological specimens. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94:382-385.
20. Pauli G, Pelletier A, Bohner C, Roeslin N, Warter A, Roegel E. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1984; 85:482-484.
  21. Wang KP. Flexible transbronchial needle aspiration biopsy for histology specimens. *Chest* 1985; 88:860-863.
  22. Mehta AC, Nunez C, Stoller JK, Ahmad M. Diagnostic usefulness of transbronchial needle aspiration with an 18 gauge needle. *Chest* 1987; 92:148(S).
  23. Vtehta AC, Kavuru M, Meeker DP, Gephardt GN, Nunez C. Transbronchial needle aspiration for histology specimens. *Chest* 1989; 96:1228-1232.
  24. Mehta AC. Transbronchial needle biopsies. In: ATS eds, *Interventional Pulmonology: Postgraduate course 9*, San Francisco, Ca 1997.
  25. Olsen JD, Thomas DA, Young MB, Perry ME. Cough and transbronchial needle aspiration. *Chest* 1986; 89:315 (Letter).
  26. Haponik EF, Cappellari JO, et al. Education and experience improve TBNA performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1298-2002.
  27. Schenk DA, Straus PH, Patrick JS, et al. Utility of Wang 18 gauge transbronchial histology needle in staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1989; 96:272-274.
  28. Schenk DA, Chambers SL, et al. Comparison of Wang 19 gauge and 22 gauge needles in mediastinal staging of lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1251-1251.

# Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός στην οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Εφαρμογή σε πνευμονολογική κλινική με συσκευή διφασικής θετικής πίεσης (BiPAP)

Β. Τσάρα,  
Ε. Σέρασλη,  
Π. Χατζηβλασίου,  
Ι. Κωνσταντινίδης,  
Π. Χριστάκη

2η Πνευμονολογική Κλινική Γ.Π.Ν. "Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟ-  
ΛΑΟΥ", Θεσσαλονίκη

Λέξεις κλειδιά: Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια,  
μη επεμβατικός αερισμός, διφασική θετική πίεση

Αλληλογραφία:  
Δρ. Β. Τσάρα, ΤΘ 50609 54013 Θεσσαλονίκη, Τηλ:  
350272, fax: 358470, e-mail: bpn@med.auth.gr

Η εργασία παρελήφθη στις 05.09.2000 και εγκρίθηκε στην τελική της μορφή προς δημοσίευση στις 06.07.2001

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερα σε ΜΕΘ, για την αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, με στόχο την αποφυγή της διασωλήνωσης και των επιπλοκών της. Σκοπός της μελέτης είναι η εκτίμηση της δυνατότητας αντιμετώπισης της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό σε πνευμονολογική κλινική. Σε 21 ασθενείς, 16 με οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια και οξέωση (ομάδα Α) και 5 με υποξυγοναιμική αναπνευστική ανεπάρκεια (ομάδα Β), εφαρμόστηκε μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός με συσκευή BiPAP με στόχο την αποφυγή της διασωλήνωσης και τη βελτίωση των  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$  και του pH. Σε 12 ασθενείς της ομάδας Α βελτιώθηκε η  $\text{PaO}_2$  (από  $45,1 \pm 8$  mmHg σε  $62,8 \pm 10,5$  mmHg,  $p < 0,001$ ) η  $\text{PaCO}_2$  (από  $83,5 \pm 15,4$  σε  $65,7 \pm 11,4$  mmHg,  $p < 0,001$ ) και διορθώθηκε η οξέωση (pH από  $7,25 \pm 0,04$  σε  $7,37 \pm 0,06$ ,  $p < 0,001$ ). Στους 5 ασθενείς της ομάδας Β βελτιώθηκε η  $\text{PaO}_2$  (από  $35,4 \pm 6,5$  σε  $63,6 \pm 7,3$  mmHg) υπό τη συσκευή. Τέσσερις ασθενείς της ομάδας Α διακομίστηκαν στη ΜΕΘ. Οι ώρες χρήσης της συσκευής ήταν  $48,9 \pm 35,7$  και  $90,8 \pm 46,7$  και οι ημέρες νοσηλείας ήταν  $11,3 \pm 9,1$  και  $14,8 \pm 8,2$  αντίστοιχα για τις δύο ομάδες των ασθενών. Ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός μπορεί να εφαρμοστεί σε πνευμονολογική κλινική στην αντιμετώπιση της βαριάς οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Ιδιαίτερα στους ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια από χρόνια πνευμονική νόσο (όπως σε έξαρση της ΧΑΠ), βοηθά στη διόρθωση της αναπνευστικής οξέωσης, απομακρύνοντας την ανάγκη της διασωλήνωσης. *Πνεύμων 2001, 14 (2): 126-132*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός (μηΕΜΑ) είναι ένας τρόπος μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής που εφαρμόζεται χωρίς ενδοτραχειακή διασωλήνωση. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για την αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας από διάφορες αιτίες, με καλά αποτελέσματα ως προς τη μείωση του χρόνου νοσηλείας και των επιπλοκών συγκριτικά με την επεμβατική μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Η μέθοδος είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στους ηλικιωμένους ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, για την αποφυγή των άμεσων ή απώτερων κινδύνων της διασωλήνωσης και της επεμβατικής μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής<sup>1</sup>. Ιδιαίτερα στους ασθενείς με ΧΑΠ και υπερχαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, μειώνει την πιθανότητα διασωλήνωσης και τη θνησιμότητα ενώ βελτιώνονται μακροπρόθεσμα οι προϋποθέσεις για επιβίωση<sup>2,3</sup>.

Οι περισσότερες μελέτες για την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής μηΕΜΑ στην αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας έχουν γίνει στις ΜΕΘ ενώ λιγότερες έχουν διεξαχθεί σε κλινικές. Από τις λίγες αυτές μελέτες φαίνεται η δυνατότητα εφαρμογής του μηΕΜΑ εκτός ΜΕΘ, με εξίσου καλά αποτελέσματα και χωρίς μεγάλη εργασιακή επιβάρυνση του νοσηλευτικού προσωπικού<sup>4,5</sup>.

Σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση των αποτελεσμάτων εφαρμογής της μη επεμβατικής μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, στην αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, σε πνευμονολογική κλινική. Από όσο γνωρίζουμε είναι η πρώτη φορά που παρουσιάζεται στην ελληνική βιβλιογραφία ανάλογη μελέτη εφαρμογής της μεθόδου με συσκευή BiPAP, στην αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η μελέτη περιλαμβάνει ασθενείς με Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια (ΟΑΑ) τύπου Ι και ΙΙ, που διακομίστηκαν από το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Γενικού Περιφερειακού Νοσοκομείου "Γ. Παπανικολάου", στη Β' Πνευμονολογική κλινική, κατά τις γενικές εφημερίες του νοσοκομείου σε χρονικό διάστημα 9 μηνών (Ιανουάριος-Σεπτέμβριος 1999). Κριτήρια εφαρμο-

γής του μηΕΜΑ για την ΟΑΑ τύπου ΙΙ ήταν η παρουσία αναπνευστικής οξέωσης με τιμή pH  $\leq 7,30$  και για την τύπου Ι η βαριά ανθεκτική υποξυγοναιμία. Κριτήριο αποκλεισμού ήταν η παρουσία αιμοδυναμικής αστάθειας και κώματος.

Είκοσι ένας ασθενείς, 13 άνδρες και 8 γυναίκες, χωρίστηκαν ανάλογα με την τιμή της PaO<sub>2</sub> της PaCO<sub>2</sub> και pH εισόδου, σε ομάδα Α: οξεία υπερχαπνική (τύπου ΙΙ) αναπνευστική ανεπάρκεια, 16 ασθενείς με χρόνια πνευμονική νόσο, και ομάδα Β: οξεία υποξυγοναιμική (τύπου Ι) αναπνευστική ανεπάρκεια, 5 ασθενείς, 4 λόγω εκτεταμένης πνευμονίας και ένας με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών, η κατάσταση και η κατηγορία υποκείμενης νόσου φαίνονται στον πίνακα 1.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

Χρησιμοποιήθηκε συσκευή παροχής διαφασικής θετικής πίεσης (BiPAP Respironics, Quandum Healthdyne, DC Bennett) με ρινική ή ρινοστοματική μάσκα (Respironics ή Miraze ResMed). Οι συσκευές αυτές δίδουν θετική πίεση στην εισπνοή/εκπνοή (διαφασική), έχουν τη δυνατότητα ρύθμισης αριθμού αναπνοών (S/T τύπος λειτουργίας) ή όχι (S τύπος λειτουργίας) και τη δυνατότητα ρύθμισης της εισπνευστικής (IPAP), ανεξάρτητα από την εκπνευστική πίεση (EPAP). Το προσωπικό της κλινικής είναι εξοικειωμένο με τη χρήση των συσκευών αυτών καθώς χρησιμοποιούνται από καιρό για τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στο σπίτι σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια<sup>6,7</sup>.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά και μερικές πιέσεις αερίων αίματος των ασθενών, προ της εφαρμογής BiPAP

| Τύπος αναπνευστικής ανεπάρκειας | Τύπος ΙΙ      | Τύπος Ι              |
|---------------------------------|---------------|----------------------|
| Νόσος                           | ΧΑΠ/Άλλο: 9/7 | Πνευμονία/ Άλλο: 4/1 |
| Αριθμός ασθενών                 | 16            | 5                    |
| Φύλο (άνδρες/γυναίκες)          | 11/5          | 2/3                  |
| Ηλικία (έτη)                    | 72,6±6        | 65±10,1              |
| PO <sub>2</sub> mmHg            | 44,9±7,8      | 35,4±4               |
| PCO <sub>2</sub> mmHg           | 80,9±14,6     | 36,6±6,5             |
| pH                              | 7,25±0,04     | 7,47±0,07            |
| Χρόνια οξυγονοθεραπεία          | 8             | —                    |

Οι πιέσεις (εισπνευστική, εκπνευστική) στη συσκευή ρυθμίστηκαν βήμα-βήμα, με παρακολούθηση του  $\text{SaO}_2$  (παλμικό οξύμετρο Critikon Johnson, Nelcor Puritan Bennett), των ζωτικών σημείων και με μέτρηση των αερίων αίματος. Επίσης για την τελική ρύθμιση των πιέσεων χρησιμοποιήθηκαν οι ενδείξεις από την ειδική ενσωματωμένη οθόνη των συσκευών, του αναπνεόμενου όγκου (Vt), του χρόνου εισπνοής/εκπνοής (I/E), της αναπνευστικής συχνότητας (RR) και της μέγιστης ροής του ασθενούς υπό τη συσκευή BiPAP.

Οι πιέσεις στη συσκευή άρχισαν από: IPAP 6-8  $\text{cmH}_2\text{O}$ , EPAP 2-4  $\text{cmH}_2\text{O}$  και κυμάνθηκαν: IPAP 10-20  $\text{cmH}_2\text{O}$  και EPAP 2-6  $\text{cmH}_2\text{O}$ . Η αύξηση των πιέσεων ήταν σταδιακή, ανά 2  $\text{cmH}_2\text{O}$  πρώτα της IPAP και μετά της EPAP, ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων, την ανοχή και τη συνεργασία των ασθενών με τη συσκευή.

Παράλληλα χορηγήθηκε φαρμακευτική αγωγή (βρογχοδιασταλτικά, διουρητικά, αντιβίωση) και  $\text{O}_2$ . Η χορήγηση  $\text{O}_2$  έγινε στο κύκλωμα της συσκευής BiPAP με ειδικό υποδοχέα ή στις υποδοχές της μάσκας. Οι ασθενείς ενθαρρύνονταν για τη συνεχή εφαρμογή μηΕΜΑ τις πρώτες 2 ώρες που αποτελούν το κρίσιμο χρονικό διάστημα για τη συνέχιση της προσπάθειας<sup>1,8</sup>.

Ο μηΕΜΑ εφαρμόστηκε τις πρώτες ημέρες τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας όσο και τη νύκτα με διαστήματα διακοπής για τη λήψη φαρμάκων, τροφής ή νερού και για τη φυσικοθεραπεία, στη συνέχεια με τη βελτίωση της κατάστασης στη διάρκεια της νύκτας, μέχρι την πλήρη αποδέσμευση.

Εκτιμήθηκαν οι τιμές των  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , pH με την εφαρμογή μηΕΜΑ άμεσα τις 2 πρώτες ώρες και στη συνέχεια, οι ώρες χρήσης της συσκευής BiPAP και η διάρκεια νοσηλείας των ασθενών. Επιτυχής έκβαση θεωρήθηκε η βελτίωση της κατάστασης το πρώτο 2ωρο εφαρμογής BiPAP, με αποφυγή της διασωλήνωσης και μεταφοράς στη ΜΕΘ και η επιβίωση.

Η στατιστική εκτίμηση των αποτελεσμάτων έγινε με χρήση του λογισμικού πακέτου SPSS student version 6.0 for Windows με εφαρμογή του paired t test και του Pearson correlation coefficient.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δεκαεπτά ασθενείς (80,9%) βελτιώθηκαν και αποδεσμεύθηκαν από τη χρήση μηΕΜΑ κατά τη διάρκεια

της νοσηλείας τους. Τέσσερις ασθενείς (19%) μεταφέρθηκαν στη ΜΕΘ για την εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού. Οι λόγοι αποτυχίας ήταν η μη ανοχή της εφαρμογής της μάσκας σε 3 ασθενείς και η αδυναμία αποβολής των εκκρίσεων σε έναν ασθενή. Όλοι οι ασθενείς επιβίωσαν.

1. Οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια ή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια σε έδαφος χρόνιας (ομάδα Α): Δεκαέξι ασθενείς με ηλικία από 67-73 έτη είχαν υποκείμενη νόσο: ΧΑΠ 10, Κυφοσκολίωση 2, Νόσο Κινητικού Νευρώνα 1, μετά TB 1, Υποαερισμό/Παχυσαρκία 2. Οι πιέσεις στη συσκευή BiPAP ρυθμίστηκαν: IPAP  $15,8 \pm 1,6 \text{ cmH}_2\text{O}$ , EPAP  $5,09 \pm 0,8 \text{ cmH}_2\text{O}$ . Χορηγήθηκε συγχρόνως  $\text{O}_2$  σε ροή 3-7 l/min από την ειδική υποδοχή του κυκλώματος σύνδεσης της μάσκας, ώστε  $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ . Τέσσερις από τους ασθενείς (2 με ΧΑΠ, 1 παχυσαρκία-υποαερισμό και 1 μετά TB αναπνευστική ανεπάρκεια) μεταφέρθηκαν στη ΜΕΘ το πρώτο δίωρο της εφαρμογής μηΕΜΑ λόγω επιδείνωσης της κατάστασής τους. Στους υπόλοιπους 12 ασθενείς στο πρώτο δίωρο υπό μηΕΜΑ, βελτιώθηκαν η  $\text{PaO}_2$  από  $45,1 \pm 8,07 \text{ mmHg}$  σε  $62,8 \pm 10,5 \text{ mmHg}$  και το pH από  $7,25 \pm 0,04$  σε  $7,37 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ). Στο ίδιο διάστημα η  $\text{PaCO}_2$  μειώθηκε από  $83,5 \pm 15,4 \text{ mmHg}$  σε  $65,7 \pm 11,4 \text{ mmHg}$  ( $p < 0,001$ ). Το σύνολο των ωρών εφαρμογής της συσκευής BiPAP ήταν  $48,9 \pm 35,7$  ώρες και οι ημέρες νοσηλείας  $11,3 \pm 9,1$ .

2. Οξεία υποξυγοναιμική αναπνευστική ανεπάρκεια (ομάδα Β): Οι 5 ασθενείς, ηλικίας από 58-82 έτη, είχαν βαριά επίμονη υποξυγοναιμία, εξαιτίας χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (1 υπερήλικας) και εκτεταμένης πνευμονίας (4 μέσης ηλικίας). Οι ασθενείς με πνευμονία, διακομίστηκαν στην κλινική από επарχιακά νοσοκομεία επειδή είχαν επιβαρημένη αναπνευστική λειτουργία και δεν παρουσίασαν κλινική βελτίωση με την αγωγή που είχε χορηγηθεί.

Οι πιέσεις στις συσκευές BiPAP δεν είχαν διαφορά από αυτές της ομάδας Α, αλλά η ροή του οξυγόνου ήταν μεγαλύτερη ( $8-16 \text{ l/min}$ ) για τη διατήρηση  $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ . Υπό μηΕΜΑ βελτιώθηκε η  $\text{PaO}_2$  από  $35,4 \pm 4 \text{ mmHg}$  σε  $63,6 \pm 7,3 \text{ mmHg}$ . Η  $\text{PaCO}_2$  και pH δεν παρουσίασαν αξιόλογη μεταβολή. Οι συνολικές ώρες χρήσης της συσκευής BiPAP ήταν  $90,8 \pm 46,7$  ώρες και οι ημέρες νοσηλείας  $14 \pm 8,2$ .

Οι ασθενείς με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια παρουσίασαν άμεσα μεγάλη βελτίωση στο pH και λιγότερη αλλά στατιστικά σημαντική στη  $\text{PaCO}_2$  με την εφαρμογή μηΕΜΑ. Η βελτίωση στις μερικές πιέσεις αερίων αίματος και στο pH διατηρήθηκαν μέχρι και την έξοδο των ασθενών (Πίνακας 2). Οι τιμές των αερίων αίματος εξόδου είναι υπό λήψη  $\text{O}_2$  σε ροή 1-3 l/min.

Οι ασθενείς με υποξυγοναιμική αναπνευστική ανεπάρκεια παρουσίασαν βελτίωση στην  $\text{PaO}_2$  χωρίς σημαντική μεταβολή του pH και της  $\text{PaCO}_2$ , μέχρι την έξοδό τους, όπως φαίνεται στον πίνακα 2 (οι τιμές αερίων αίματος εξόδου είναι χωρίς λήψη  $\text{O}_2$ ). Κανένας από τους ασθενείς αυτούς δε χρειάστηκε επεμβατικό μηχανικό αερισμό σε ΜΕΘ. Οι ημέρες νοσηλείας ήταν ελαφρώς περισσότερες σε σχέση με τους ασθενείς με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά, ενώ οι ώρες χρήσης της συσκευής ήταν σημαντικά περισσότερες ( $p < 0,05$ , Πίνακας 2). Παρά τη διαφορά της διάρκειας εφαρμογής μεταξύ των δύο ομάδων, δεν βρέθηκε συσχέτιση των ωρών χρήσης με καμιά από τις παραμέτρους που μετρήθηκαν.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια είτε από έξαρση χρόνιας πνευμονικής νόσου είτε από άλλη αιτιολογία, είναι συχνή αιτία εισαγωγής ασθενών στις πνευμονολογικές κλινικές. Σε αρκετές περιπτώσεις χρειάζεται επεμβατική μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, που πολλές φορές είναι δύσκολο να υλοποιηθεί, είτε λόγω της μεγάλης ηλικίας των ασθενών είτε λόγω ένδειας κλινών στις ΜΕΘ.

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι ο μη επεμβατι-

κός μηχανικός αερισμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά στις πνευμονολογικές κλινικές για την αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα στους ασθενείς με χρόνια επιβάρυνση της αναπνευστικής λειτουργίας και μεγάλη ηλικία. Οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας βρίσκονται συνήθως υπό χρόνια οξυγονοθεραπεία και η επεμβατική μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, όταν βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση από έξαρση της νόσου, συνοδεύεται από μεγάλη θνησιμότητα, με ανάλογη αύξηση του κόστους νοσηλείας και με σημαντικές επιπτώσεις στην αναπνευστική λειτουργία μακροπρόθεσμα<sup>9,10</sup>. Η παραμονή των ασθενών αυτών στις ΜΕΘ είναι συνήθως μακρά με αναγκαία πολλές φορές τη διενέργεια τραχειοστομίας και σημαντικές επιπλοκές (λοιμώξεις, κατακλίσεις κ.λπ.), που επιβαρύνουν την άμεση και μακροπρόθεσμη πρόγνωση τους. Στις περιπτώσεις αυτές, η έγκαιρη εφαρμογή μη επεμβατικής μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, φαίνεται ότι πλεονεκτεί σε σύγκριση με τον επεμβατικό μηχανικό αερισμό αλλά και με τη φαρμακευτική αγωγή, τουλάχιστον για τους ασθενείς με ΧΑΠ, ως προς τις ημέρες νοσηλείας και την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα<sup>10,11</sup>.

Οι ασθενείς μας, ήταν μεγάλης ηλικίας, ειδικά αυτοί με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια ( $> 70$  έτη) που παρουσίαζαν σοβαρή οξέωση ( $\text{pH} < 7,3$ ) και κατακράτηση  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ : 65-109 mmHg), παράλληλα με την υποξυγοναιμία. Η βελτίωση της αναπνευστικής οξέωσης στο πρώτο διάστημα της εφαρμογής της συσκευής BiPAP, απέτρεψε τη μεταφορά στη ΜΕΘ στην πλειοψηφία των ασθενών. Οι 4 ασθενείς που δεν παρουσίασαν βελτίωση στην οξέωση (παραμονή  $\text{pH} < 7,3$ ) δεν είχαν διαφορά ως προς την ηλικία ή τη βαρύτητα της

Πίνακας 2. Αέρια αίματος, ώρες χρήσης BiPAP και ημέρες νοσηλείας ασθενών πριν, υπό μηΕΜΑ και κατά την έξοδο

|                     | Ομάδα Α (n=12) |             |             | Ομάδα Β (n=5) |            |            |
|---------------------|----------------|-------------|-------------|---------------|------------|------------|
|                     | Έναρξη         | 2 ώρες      | Έξοδος      | Έναρξη        | 2 ώρες     | Έξοδος     |
| $\text{PO}_2$ mmHg  | 45,1±8,0**     | 62,8±10,5** | 66,5±13,4** | 35,4±4        | 63,6±7,3** | 63,3±12,1  |
| $\text{PCO}_2$ mmHg | 83,5±15,4**    | 65,7±11,4** | 52,8±9,2**  | 36,6±6,5      | 36,1±3,3#  | 36,5±1,4#  |
| pH                  | 7,25±0,04**    | 7,37±0,06** | 7,43±0,03** | 7,47±0,07     | 7,47±0,04# | 7,46±0,01# |
| Ώρες χρήσης         |                |             | 48,9±35,7●  |               |            | 90,8±46,7● |
| Ημέρες νοσηλείας    |                |             | 11,3±9,1#   |               |            | 14,8±8,2#  |

\*\*p < 0,001, ● p < 0,05, # p: ns

Συνθήκες λήψης  $\text{PO}_2$ ,  $\text{PCO}_2$ : έναρξη χωρίς  $\text{O}_2$ , 2 ώρες: υπό BiPAP και  $\text{O}_2$ , έξοδος: ομάδα Α με  $\text{O}_2$  ροή 1-2 lit/min, ομάδα Β χωρίς  $\text{O}_2$

αρχικής κλινικής εικόνας. Οι αιτίες για την αποτυχία της εφαρμογής μηΕΜΑ στους 4 ασθενείς της πρώτης ομάδας ήταν η δυσανεξία της μάσκας και η δυσκολία αποβολής των εκκρίσεων, που είναι συχνό πρόβλημα για τους ασθενείς αυτής της κατηγορίας. Αυτό μαζί με την παρουσία πνευμονίας θεωρείται επιβαρυντικός παράγοντας στην επιτυχή έκβαση της εφαρμογής μηΕΜΑ<sup>10,12</sup>. Κανένας από τους ασθενείς της πρώτης ομάδας δεν είχε ευρήματα πνευμονίας, η κατάστασή τους όμως ήταν βαριά, καθώς η πλειοψηφία τους ήταν σε συνεχή βρογχοδιασταλτική αγωγή και 8 υπό χρόνια οξυγονοθεραπεία, χωρίς να μπορούμε να καθορίσουμε την ποιότητά της ως προς τις συνθήκες εφαρμογής.

Κριτήριο επιτυχίας της μεθόδου στην οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, θεωρείται η άμεση βελτίωση του pH ενώ σημαντική πτώση της  $\text{PaCO}_2$  εμφανίζεται αργότερα μετά το πρώτο δίωρο εφαρμογής. Τις μεταβολές αυτές παρατηρήσαμε στους 12 ασθενείς της ομάδας Α. Η αρχική τιμή του pH δεν είναι απαγορευτική για την έναρξη εφαρμογής της μη επεμβατικής μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, αν δεν ισχύουν τα κριτήρια αποκλεισμού, αντίθετα δεν αποτελεί ισχυρό κριτήριο για την άμεση και προσεκτική έναρξη της διαδικασίας καθώς οι ασθενείς με  $\text{pH} < 7,30$  έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες αποτυχίας και μεγαλύτερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα από τους ασθενείς με  $\text{pH} > 7,30$ <sup>5,10,11</sup>. Η παράλληλη χορήγηση  $\text{O}_2$  είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της  $\text{PaO}_2$  η οποία μπορεί να γίνει με μεγαλύτερη ασφάλεια σε υψηλές ροές χωρίς τον κίνδυνο επιδείνωσης της οξέωσης, καθώς ο αερισμός είναι μεγαλύτερος υπό τη συσκευή<sup>13</sup>.

Στην οξεία υποξυγοναιμική αναπνευστική ανεπάρκεια από εκτεταμένη πνευμονία ή άλλες καταστάσεις από άγνωστη αιτία, αλλά με επικίνδυνη για τη ζωή αναπνευστική δυσχέρεια και επίμονη υποξυγοναιμία, ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός βοηθά στη βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων και της κλινικής εικόνας<sup>14,15</sup>. Οι ασθενείς μας με εκτεταμένη πνευμονία, είχαν σημαντική υποξυγοναιμία που δε βελτιώθηκε αποτελεσματικά παρά τη συνεχή χορήγηση  $\text{O}_2$  με τις συνθήκες αύξησης της  $\text{FiO}_2$  που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική (μάσκα Venturi ή επανεισπνοής). Η εφαρμογή της συσκευής BiPAP αύξησε την οξυγόνωση και παρά τις περισσότερες ώρες εφαρμογής, δεν χρειάστηκε ει-

σαγωγή σε ΜΕΘ για κανέναν από τους ασθενείς.

Τα κριτήρια εφαρμογής μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού, δεν είναι στερεότυπα για τις δυο κατηγορίες της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Βασικές προϋποθέσεις ευνοϊκές για την έκβαση είναι η γρήγορη έναρξη και η έγκαιρη αξιολόγηση της δυνατότητας συνεργασίας των ασθενών. Έτσι χρειάζεται προσοχή και παρακολούθηση των ασθενών στο πρώτο διάστημα της εφαρμογής, ιδιαίτερα κατά τα πρώτα 24ωρα. Η άμεση εφαρμογή του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού έχει ως αποτέλεσμα τη γρήγορη αναστροφή της αναπνευστικής οξέωσης και τη βελτίωση της κατάστασης στην πλειοψηφία των ασθενών<sup>16,17</sup>. Ο συνολικός χρόνος της εφαρμογής του μηΕΜΑ δεν είναι δεδομένος ούτε μπορεί να προκαθοριστεί, αλλά οι ώρες χρήσης μειώνονται με τη σταθεροποίηση της κατάστασης του ασθενούς. Οι δύο ομάδες των ασθενών μας είχαν διαφορά στο χρόνο χρήσης του μη ΕΜΑ αλλά δεν βρέθηκε συσχέτιση των ωρών χρήσης με καμιά από τις παραμέτρους που μετρήθηκαν ( $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$  και pH).

Οι ημέρες νοσηλείας των ασθενών έχουν σχέση με το οικονομικό κόστος που θεωρείται λιγότερο για τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό και δε χρειάζονται νοσηλεία σε ΜΕΘ, όπου το κόστος είναι αυξημένο<sup>11</sup>. Χρειάζεται να υπάρξουν σχετικές συγκριτικές μελέτες και στη χώρα μας, για την εκτίμηση του οικονομικού οφέλους από την εφαρμογή της μεθόδου στα διάφορα νοσοκομειακά τμήματα. Εμπειρικά μπορούμε να εκτιμήσουμε ότι οι μέρες νοσηλείας των ασθενών μας, δεν ξεπερνούν σημαντικά τη συνηθισμένη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με χρόνια πάθηση.

Ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός, είναι μέθοδος εύκολη και ασφαλής για μεγάλη κατηγορία ασθενών. Χρειάζεται όμως στενή παρακολούθηση του ασθενή κατά το πρώτο διάστημα αλλά και τις πρώτες ημέρες για τη γρήγορη αντιμετώπιση τυχόν υποτροπής. Επιπλέον η εξοικείωση με τις συσκευές και η εκπαίδευση όχι μόνο του ιατρικού αλλά και του νοσηλευτικού προσωπικού είναι απαραίτητη για τη γνώση των δυνατοτήτων και των ειδικών ρυθμίσεων των συσκευών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τη σωστή αξιολόγηση και παρακολούθηση του ασθενούς για την έγκαιρη και αποτελεσματική εφαρμογή.

## SUMMARY

***Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. Application in a Pulmonary Department with a bi-level positive airway pressure (BiPAP) device******Tsara V., Serasli E., Chatzivlassiou P., Konstantinides J., Christaki P.******2nd Pulmonary Dpt. "G. Papanikolaou" General Hospital, Thessaloniki, Greece***

*Non-invasive mechanical ventilation (NIMV) has been recently applied to patients with acute respiratory failure (ARF) complicating chronic pulmonary disease or other medical disorders mainly in ICUs. This study aims at evaluating the efficacy of NIMV in patients with ARF in a Pulmonary Department of a general hospital. Twenty-one patients with hypercapnic respiratory failure (Group A, 16 pts) or hypoxaemic respiratory failure (Group B, 5 pts) were treated with NIMV via a nasal or facial mask connected to a BiPAP ventilatory device, in order to avoid intubation and improve gas exchange. In 21 patients of group A,  $PaO_2$  improved (from  $45,1 \pm 8$  to  $62,8 \pm 10,5$  mmHg,  $p < 0,001$ ),  $PaCO_2$  decreased (from  $83,5 \pm 15,4$  to  $65,7 \pm 11,4$  mmHg,  $p < 0,001$ ) and pH improved (from  $7,25 \pm 0,04$  to  $7,37 \pm 0,06$ ,  $p < 0,001$ ). Four patients failed to improve and were transferred to the ICU in order to receive invasive mechanical ventilation.  $PaO_2$  improved in all patients of group B (from  $35,6 \pm 6,5$  to  $63,6 \pm 7,3$  mmHg under NIMV). None of them needed invasive mechanical ventilation. The mean duration of NIMV was  $48,9 \pm 35,7$  h in group A versus  $90,8 \pm 46,7$  h in group B. The mean length of hospitalization was  $11,3 \pm 9,1$  and  $14,8 \pm 8,2$  days respectively. NIMV could be introduced in every day clinical practice in the treatment of ARF in a Pulmonary Department. Especially in cases of acute exacerbations of chronic respiratory insufficiency as in COPD, it can reduce the need of intubation and subsequent invasive mechanical ventilation. **Pneumon 2001, 14 (2): 126-132***

**Key words:** Acute respiratory failure, non-invasive ventilation, bi-level positive airway pressure.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Muir JF, Cuvelier A, Verin E, Tengang B. Noninvasive mechanical ventilation and acute respiratory failure: indications and limitations. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52, 1:56-60.
2. Benhamou D, Girault C, Faure C, Portier F, Muir JF. Nasal mask ventilation in acute respiratory failure. Experience in elderly patients. *Chest* 1992 Sep; 102(3):912-17.
3. Meduri GU, Abou-Shala N, Fox RC, Jones CB, Leeper KV, Wunderic RG. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1991; 100:445-54.
4. Bott J, Carroll MP, Conway JH et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airway disease. *Lancet* 1993; 341:1555-57.
5. Plant PK, Owen JL, Elliot MW. Early use of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicenter randomized controlled trial. *Thorax* 2000; 55:1931-35.
6. Τσάρρα Β, Πασχίδου Β, Χριστάκη Π. Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής κατ' οίκον σε ασθενείς με νευρομυϊκή πάθηση. *Ελληνική Ιατρική* 1997; 63(1):51-55.
7. Τσάρρα Β, Μανουσάκη Α, Φιλανδριανός Α, Κωνσταντινίδης Θ, Χριστάκη Π. Μακροχρόνια νυκτερινή μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στη χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια. *Πνεύμων* 1997; 10(2):113-16.
8. Ambrosino N. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. *ERJ* 1996; 9:795-807.
9. 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. *Intensive Care Med* 1999; 25:452-457.
10. Vitaca M, Clini E, Rubini F, Nava S, Foglio K, Ambrosino N. Noninvasive mechanical ventilation in severe chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure: short and long term prognosis. *Intensive Care Med* 1996; 22:94-100.

11. Confalonieri C, Parigi P, Scartabelliani A et al. Noninvasive mechanical ventilation improves the immediate and long-term outcome of COPD patients with acute respiratory failure. *ERJ* 1996; 9:422-27.
12. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, et al. Non invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive airway disease: correlation for success. *Thorax* 1995; 50:755-57.
13. Meecham-Jones DJ, Paul EA, Grahame-Clark C, Wedzicha JA. Nasal ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: effect of ventilator mode on arterial blood gas tension. *Thorax* 1994; 49:1222-24.
14. Patrick W, Webster K, Ludwig L, Roberts D, Wiebe P, Younes M. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1005-11.
15. Confalonieri C, Potena A, Carbone G, Della Porta R, Tolley EA, Meduri UG. Acute respiratory failure in patients with severe community acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1585-91.
16. Alsous E, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Non-invasive ventilation: experience in a community teaching hospital. *Intensive Care Med* 1999; 25:458-463.
17. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax* 2000; 55:550-54.

# Συνήθειες ύπνου φοιτητών στη διάρκεια της εξεταστικής περιόδου

Μ. Μπάστα,  
Σ. Σχίζα,  
Ε. Παρασκάκης,  
Ν. Τζανάκης,  
Ν. Σιαφάκας

Εργαστήριο Ύπνου και Πνευμονολογικό Τμήμα Παν/  
μίου Κρήτης

Λέξεις κλειδιά: Συνήθειες ύπνου, διαταραχές  
ύπνου, φοιτητές, εξεταστική περίοδος

Αλληλογραφία:  
Σχίζα Σοφία, Ιατρός, Πνευμονολογική Κλινική Πα-  
νεπιστημιακό Νοσοκομείο 71110 Ηράκλειο, Κρή-  
τη, Τηλ. 81 392 433, Fax: 81 542 650, E-mail:  
sschiza@her.forthnet.gr

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Τα τελευταία χρόνια επιστημονικό ενδιαφέρον πα-  
ρουσιάζουν οι μελέτες του ύπνου και η κατανομή του στη διάρ-  
κεια του 24ώρου. Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή των  
συνηθειών ύπνου των φοιτητών Ιατρικής στη διάρκεια της εξε-  
ταστικής περιόδου. Ένα ερωτηματολόγιο 14 ερωτήσεων και  
ωριαίου διαγράμματος ύπνου συμπληρώθηκε σε καθημερινή βάση  
από 493 φοιτητές Ιατρικής, προ και κατά τη διάρκεια των εξετά-  
σεων. Το υλικό αποτέλεσαν 202 φοιτητές και 291 φοιτήτριες μέ-  
σης ηλικίας  $22,9 \pm 1,87$  ( $x \pm SD$ ), που φοιτούσαν στο πρώτο ως το  
6ο έτος σπουδών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρή-  
της. Η μέση διάρκεια βραδινού ύπνου προ των εξετάσεων ήταν  
 $7,21 \pm 1,02$  ώρες, ενώ κατά τις εξετάσεις ήταν  $6,14 \pm 0,63$  ώρες, στα-  
τιστικά σημαντικά μειωμένη ( $p < 0,001$ ). Επίσης στατιστικά ση-  
μαντική διαφορά εμφάνισε και η ώρα έναρξης νυκτερινού ύπνου  
που στην προ εξεταστική περίοδο ήταν  $1,29 \pm 1,21$  το πρωί, ενώ  
κατά την εξεταστική ήταν  $02,28 \pm 0,58$  ( $p < 0,02$ ). Οι ώρες μελέτης  
πριν τις εξετάσεις ήταν  $3,45 \pm 1,63$ , ενώ μετά αυξήθηκαν σε  
 $5,98 \pm 2,02$  ώρες ( $p < 0,001$ ). Σε 36% των ημερών προ εξεταστικής  
οι φοιτητές ανέφεραν ότι ένιωθαν υπνηλία κατά την αφύπνιση  
και τη διάρκεια της ημέρας, ενώ κατά την εξεταστική περίοδο το  
ποσοστό αυξήθηκε σε 44% ( $p < 0,003$ ). Κατά τη διάρκεια των εξε-  
τάσεων η μέση διάρκεια ύπνου των φοιτητών μειώνεται, ενώ η  
έναρξη του βραδινού ύπνου μετατίθεται σε πλέον προχωρημένες  
πρωινές ώρες και περίπου στις μισές μέρες της εξεταστικής πε-  
ριόδου οι φοιτητές, όταν αφυπνίζονται, αισθάνονται κουρασμέ-  
νοι. Συμπερασματικά, οι εξετάσεις επηρεάζουν τις συνήθειες  
ύπνου των φοιτητών. *Πνεύμων 2001, 14 (2): 133-138*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εργασία παρελήφθη στις 08.03.2000 και εγκρί-  
θηκε στην τελική της μορφή προς δημοσίευση  
στις 06.07.2001

Μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα τελευταία χρό-

νια οι μελέτες του ύπνου και η κατανομή του στη διάρκεια του εικοσιτετραώρου. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα σημαντικό ρόλο στην αρχιτεκτονική και ποιότητα του ύπνου παίζουν: (α) η ηλικία, (β) το φύλο, (γ) η σωματική και ψυχική υγεία του ατόμου, (δ) οι δραστηριότητες του (πόσο κοντά στον ύπνο είναι), (ε) το περιβάλλον που ζει και οι συνθήκες διαβίωσης και οι διατροφικές συνήθειες (κατανάλωση φαγητού, ποτού και καφεϊνών που πωτών προ του ύπνου)<sup>1-9</sup>.

Είναι γνωστό, ότι καταστάσεις άγχους και έντασης επηρεάζουν αρνητικά την υγιεινή του ύπνου<sup>10-12</sup>. Μελέτες για τις συνήθειες ύπνου παιδιών τόσο κατά τη διάρκεια της σχολικής περιόδου, όσο και των διακοπών, έδειξαν διαφορές στις συνήθειες του ύπνου μεταξύ των δύο αυτών χρονικών περιόδων<sup>13</sup>. Οι συνήθειες του ύπνου των φοιτητών κάτω από ειδικές συνθήκες άγχους, όπως είναι η εξεταστική περίοδος, έχουν μελετηθεί ελάχιστα μέχρι σήμερα<sup>10,14</sup>. Η παρούσα μελέτη σκοπό έχει την καταγραφή των συνηθειών ύπνου των φοιτητών Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης προ και κατά τη διάρκεια της εξεταστικής περιόδου ώστε να διαπιστωθούν πιθανές διαφορές στην υγιεινή και κατανομή του ύπνου μεταξύ των δύο περιόδων.

## ΜΕΘΟΔΟΣ - ΥΛΙΚΟ

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη διανεμήθηκαν 600 έντυπα, συλλέχθηκαν 504 και τελικά αξιολογήθηκαν τα δεδομένα από 493 φοιτητές Ιατρικής του Παν/μίου Κρήτης που είχαν συμπληρώσει τα έντυπα σωστά επί συνόλου 732 εγγεγραμμένων φοιτητών (67,3%). Τα άτομα αυτά φοιτούσαν από το 1ο μέχρι το 6ο έτος σπουδών, 202 (41%) ήταν άνδρες και 291 (59%) γυναίκες με μέση ηλικία  $22,9 \pm 1,8$  ( $x \pm SD$ ) και BMI μέσα στις φυσιολογικές τιμές (Πίνακας 1). Στους φοιτητές διανεμήθηκε έντυπο που περιείχε καθημερινό 24ωρο διάγραμμα ύπνου καθώς και 14 ερωτήσεις που αφορούσαν συνήθειες ύπνου των συγκεκριμένων ημερών, καθώς και στοιχεία τρόπου και ποιότητας ζωής. Αναλυτικότερα οι φοιτητές έπρεπε να συμπληρώσουν αριθμητικά τον αριθμό ωρών μελέτης, την κατανάλωση της ποσότητας αλκοόλ και καφεΐνης, τις συνήθειες προ του ύπνου (διάβασμα λογοτεχνικών βιβλίων, παρακολούθηση τηλεόρασης κ.λπ.), πιθανή χρήση αγχολυτικών, διεγερτικών ή υπναγωγών φαρμάκων, το χρόνο μεταξύ κατάκλισης και έλευσης του

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά.

| Φύλο         | Σωματικό βάρος<br>(kgr) | Μέση ηλικία<br>(yrs $\pm$ SD) |
|--------------|-------------------------|-------------------------------|
| Άνδρες       | $78 \pm 14$             | $22,9 \pm 1,8$                |
| Γυναίκες     | $64 \pm 13$             |                               |
| Σύνολο       | 493                     |                               |
| Έτος σπουδών | Αριθμός φοιτητών        |                               |
| A            | 79 (16%)                |                               |
| B            | 92 (19%)                |                               |
| Γ            | 65 (13%)                |                               |
| Δ            | 91 (18%)                |                               |
| E            | 76 (16%)                |                               |
| ΣΤ           | 90 (18%)                |                               |

ύπνου, αν είχαν εφιάλτες, αν ροχάλιζαν, αν ένιωθαν ξεκούραστοι κατά την αφύπνιση, αν παρουσίαζαν υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας ή του διαβάσματος και τέλος αν ήταν μέρα εξέτασης. Το έντυπο συμπληρωνόταν καθημερινά για συνολικό διάστημα 6 εβδομάδων: τρεις εβδομάδες προ της εξεταστικής περιόδου και τρεις εβδομάδες κατά τη διάρκεια της εξεταστικής περιόδου του Ιουνίου. Ακολούθησε συλλογή των εντύπων και επεξεργασία τους. Υπολογίστηκε η ώρα έναρξης και η διάρκεια μεσημεριανού και βραδινού ύπνου. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ( $x$ )  $\pm$  μια σταθερή απόκλιση (SD) και αξιολογήθηκαν στατιστικά με τη μέθοδο του student t test για ζεύγη δειγμάτων προ και κατά τη διάρκεια των εξετάσεων, τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και ανάλογα με το φύλο. Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν μεταβολές όταν το  $p < 0,05$ .

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα και η στατιστική ανάλυσή τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p < 0.05$ ) παρουσίασαν τέσσερις από τις παραμέτρους που μελετήθηκαν. Στο σχήμα 1 παρουσιάζονται η μέση διάρκεια του βραδινού και του μεσημεριανού ύπνου, καθώς και η ολική διάρκεια του ύπνου στο 24ωρο προ και κατά τη διάρκεια των εξετάσεων. Αναλυτικότερα η μέση διάρκεια βραδινού ύπνου μειώθηκε από  $7,21 \pm 1,02$  ώρες προ εξεταστικής σε  $6,14 \pm 0,63$  ώρες κατά την εξεταστική περίοδο ( $p < 0.0014$ ). Η έναρξη του βραδινού ύπνου μετατέθηκε από  $01,29 \pm 01,21$  π.μ. προ

Πίνακας 2. Αποτελέσματα

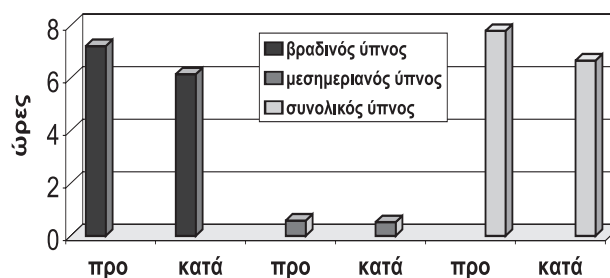
| Εξεταστική περίοδος                                            | ΠΡΟ                | META               | p      |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Διάρκεια βραδινού ύπνου                                        | 7,21 ± 1,02        | 6,14 ± 0,63        | <0,001 |
| Έναρξη βραδινού ύπνου                                          | 01,29 π.μ. ± 01,21 | 02,28 π.μ. ± 01,18 | <0,02  |
| Διάρκεια μελέτης (h)                                           | 3,45 ± 1,63        | 5,98 ± 2,02        | <0,001 |
| Υπνηλία (% των ημερών)                                         | 36                 | 44                 | <0,003 |
| Διάρκεια μεσημεριανού ύπνου (min)                              | 35                 | 32                 | 0,1    |
| Αριθμός καφεϊνούχων ποτών/ημέρα                                | 1,63               | 1,76               | 0,45   |
| Αριθμός αλκοολούχων ποτών/ημέρα                                | 0,5                | 0,5                | 0,75   |
| Διάβασμα πριν τον ύπνο                                         | 0,2                | 0,17               | 0,15   |
| Τηλεόραση πριν τον ύπνο                                        | 0,41               | 0,33               | 0,5    |
| Μin μέχρι την έλευση του ύπνου                                 | 8,5                | 9                  | 0,3    |
| Εφιάλτες                                                       | 0,38               | 0,24               | 0,6    |
| Αίσθημα ξεκούρασης κατά την αφύπνιση                           | 0,6                | 0,52               | 0,3    |
| Λήψη υπναγωγών, διεγερτικών, ηρεμιστικών φαρμάκων (% φοιτητών) | 2                  | 3                  | 0,7    |

εξεταστικής στις 02,28±00,58 π.μ. κατά τη διάρκειά της ( $p<0.032$ ). Οι ώρες ημερήσιας μελέτης αυξήθηκαν από 3,45±1,94 ώρες προ εξεταστικής, σε 5,89±2,02 ώρες στη διάρκεια των εξετάσεων. Τέλος, το αίσθημα κόπωσης κατά την αφύπνιση προ των εξετάσεων απαντάται στο 36% των ημερών, ενώ κατά την εξεταστική ανέρχεται στο 44% αυτών ( $p<0.035$ ).

Στις παραμέτρους που αφορούν την υπνηλία κατά τη διάρκεια της μέρας, την κατανάλωση αλκοόλ και καφεΐνης, τη λήψη διεγερτικών, αγχολυτικών, υπναγωγών φαρμάκων, τη δυσκολία έναρξης ύπνου, τους εφιάλτες, το ροχαλητό καθώς και τη διάρκεια, έναρξη και συχνότητα του μεσημεριανού ύπνου δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p<0.05$ ). Ανάλυση όλων των παραμέτρων ανάλογα με το φύλο, απέδειξε ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ φοιτητών και φοιτητριών.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής αποδεικνύουν, ότι η μέση διάρκεια του βραδινού ύπνου μειώνεται από 7,21 h την περίοδο πριν τις εξετάσεις, σε 6,14 h κατά τη διάρκεια των εξετάσεων και είναι σύμφωνα με τιμές που βρέθηκαν σε άλλες μελέτες<sup>13-16</sup>. Η εξεταστική περίοδος αποτελεί κατάσταση αυξημένης έντασης, άγχους και περιορισμού του ελεύθερου χρόνου. Οι φοιτητές προκειμένου να ανταπεξέλθουν, περιορίζουν τη διάρκεια του βραδινού τους ύπνου. Στην παρούσα μελέτη δεν βρέ-



Σχήμα 1. Διάρκεια ύπνου.

θηκαν διαφορές στην παράμετρο αυτή σε σχέση με το φύλο, σε αντίθεση με άλλες που παρουσιάζουν τις γυναίκες να κοιμούνται λιγότερες ώρες από τους άνδρες<sup>14</sup>.

Η ώρα έναρξης του βραδινού ύπνου μετατίθεται περίπου μια ώρα αργότερα κατά τις εξετάσεις σε σχέση με αυτήν προ των εξετάσεων. Η τιμή της παραμέτρου κατά την περίοδο προ της εξεταστικής διαφέρει από τιμές άλλων μελετών<sup>13,15</sup>. Σε μελέτη σε παιδιά 10 - 14 ετών οι ώρες έναρξης ύπνου κυμαίνονται από 22.00 μέχρι 23.00 και στις διακοπές που δεν υπάρχει το άγχος για το σχολείο παρατηρείται καθυστέρηση στην ώρα έναρξης<sup>13</sup>. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε έφηβους μαθητές διαπιστώθηκε το αντίθετο και παρατηρήθηκε καθυστέρηση της ώρας έναρξης του βραδινού ύπνου από 11,12 τις καθημερινές σε 11,44 τα Σαββατοκύριακα που ήταν μέρες ελεύθερες, χωρίς υποχρεώσεις<sup>15</sup>. Κάτι ανάλογο αναφέρεται και σε άλλη μελέτη σε γενικό πληθυσμό μεταξύ ημερών με και χωρίς υποχρεώσεις<sup>15</sup>. Έχει παρατηρηθεί, ότι στην Ελλάδα λόγω των καιρικών συν-

θηκών και των κοινωνικών συνθηκών η ώρα έναρξης του βραδινού ύπνου πραγματοποιείται πιο πρωινές ώρες από ότι συμβαίνει σε χώρες της βόρειας Ευρώπης και Αμερικής. Σε μελέτη που διεξήχθη στο γενικό πληθυσμό της Κρήτης, βρέθηκε ότι το 27,7% του δείγματος είχε ώρα έναρξης βραδινού ύπνου μετά τις 2.00 π.μ.<sup>16</sup>. Στην παρούσα μελέτη, πιθανότερα η μετάθεση της ώρας έναρξης βραδινού ύπνου κατά την εξεταστική περίοδο γίνεται για να εξυπηρετήσει τις αυξημένες ανάγκες για μελέτη.

Η διάρκεια της μελέτης αυξάνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της εξεταστικής από 3,45 ώρες σε 5,89 ώρες, αποτέλεσμα αναμενόμενο λόγω των αυξημένων απαιτήσεων. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί, ότι οι φοιτητές ακόμη και προ εξεταστικής περιόδου τείνουν να αφιερώνουν αρκετές ώρες για διάβασμα.

Στατιστικά σημαντική διαφορά προ και κατά τη διάρκεια της εξεταστικής παρουσιάζει το αίσθημα κόπωσης κατά την πρωινή έγερση. Προ των εξετάσεων στο 36% των ημερών αναφέρεται κόπωση κατά την πρωινή έγερση, ενώ κατά την εξεταστική το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 44%, γεγονός που συμφωνεί και με τη μελέτη των Shur - Fen Gan, όπου το 64% των μαθητών αναφέρουν ανεπαρκή ύπνο και το 46,5% κόπωση<sup>14</sup>.

Η μείωση της διάρκειας του βραδινού ύπνου και η μετατόπισή του σε πιο πρωινές ώρες, και οι αυξημένες υποχρεώσεις λόγω περισσότερων ωρών διαβάσματος, δικαιολογούν τη σημαντική αύξηση στο ποσοστό των ημερών με αίσθημα κόπωσης κατά την έγερση.

Παρά τις στατιστικά σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους που αναφέρθηκαν, δεν υπάρχουν ουσιαστικές αλλαγές που να επηρεάζουν σημαντικά τους βιολογικούς ρυθμούς των φοιτητών. Μια πιθανή εξήγηση για το φαινόμενο αυτό είναι η ιδιαιτερότητα που έχει το πρόγραμμα σπουδών της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Κρήτης που περιλαμβάνει υποχρεωτικές παρακολούθησεις μαθημάτων, προσόδους κατά τη διάρκεια του έτους και το σύστημα των κύκλων σπουδών που συνθέτουν ένα απαιτητικό πρόγραμμα και αναγκάζουν τους φοιτητές να μελετούν κατά τη διάρκεια όλου του εξαμήνου. Γι' αυτό το λόγο οι αλλαγές που παρατηρούνται και σχετίζονται με το βραδινό ύπνο, την ώρα έναρξης ύπνου και την υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας δε θεωρούνται σημαντικές για τη ζωή των φοιτητών.

Μη στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν στις

υπόλοιπες παραμέτρους που εξετάστηκαν.

Η κατανάλωση καφεΐνης και αλκοολούχων ποτών δε φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά αντίθετα με μελέτη των Shur - Fen Gau, όπου παρατηρείται σαφής αύξησή τους. Η μέση τιμή κατανάλωσης καφέ (1,62 καφέδες/ημέρα προ και 1,76 καφέδες/ημέρα κατά την εξεταστική) που βρέθηκαν στη μελέτη αυτή δε διαφέρει από τιμές στο γενικό πληθυσμό (1.6 καφέδες/ημέρα)<sup>14,17-18</sup>.

Η χρήση διεγερτικών, αγχολυτικών και υπναγωγών φαρμάκων τη χρονική περίοδο διεξαγωγής της μελέτης είναι εξαιρετικά περιορισμένη. Μόνο πέντε φοιτητές έκαναν χρήση υπναγωγών φαρμάκων για μια ή δύο φορές και δεκατρείς φοιτητές - έντεκα από τους οποίους ήταν εργαζόμενοι - χρησιμοποίησαν για μια -δύο φορές διεγερτικά φάρμακα. Πιθανή εξήγηση του χαμηλού ποσοστού της παρούσας μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι έλαβαν μέρος νέα και υγιή άτομα και ότι η χρονική περίοδος των τριών εβδομάδων της εξεταστικής πιθανόν είναι πολύ βραχεία για να δημιουργήσει την ανάγκη για τη χρήση τέτοιων φαρμάκων.

Αυξημένα ποσοστά στη χρήση τέτοιων ουσιών έχουν αναφερθεί σε έφηβους με χρόνια έλλειψη ύπνου και εκσεσημασμένα υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας<sup>14,17-18</sup>.

Η δυσκολία έναρξης ύπνου στην παρούσα μελέτη δε φαίνεται να επηρεάζεται από την εξεταστική, αντίθετα με μελέτες που αναφέρουν δυσκολία έναρξης ύπνου σε μαθητές και σε συνάρτηση με το φύλο και την ηλικία<sup>19,14</sup>. Πιθανά η κόπωση από τις αυξημένες ώρες μελέτης, η σχετική μείωση της διάρκειας του βραδινού ύπνου και η μετατόπιση της ώρας έναρξης του αργότερα στην παρούσα μελέτη να αντισταθμίζουν το άγχος που αποτελεί και τον κύριο παράγοντα δυσκολίας έναρξης ύπνου.

Οι επιπτώσεις εμφανίζονται σε χαμηλότερα ποσοστά από αυτά άλλων μελετών με παρόμοιες ηλικιακές ομάδες γενικού πληθυσμού, όπου τα ποσοστά ανέρχονται μέχρι και στο 29,2%<sup>14</sup>.

Το ροχαλητό δε φαίνεται να επηρεάζεται από την εξεταστική, αφού από 5,6% προ παρουσιάζεται σε 5,11% κατά τη διάρκεια της εξεταστικής, ποσοστό αρκετά χαμηλό σε σχέση με το 18,5% που βρέθηκε σε μελέτη με μαθητές, καθώς και σε μελέτη στο γενικό πληθυσμό της Κρήτης<sup>14-16,20</sup>. Πιθανόν αυτό να οφείλεται στο φυσιολογικό BMI, τη νεαρή ηλικία και την περιορισμέ-

νη χρήση αλκοόλ και υπναγωγών φαρμάκων των φοιτητών που συμμετείχαν στη μελέτη.

Τέλος, η διάρκεια του μεσημεριανού ύπνου παραμένει σταθερή (35 min προ και 31 min κατά τη διάρκεια της εξεταστικής). Η τιμή αυτή είναι αρκετά χαμηλότερη από τη μέση διάρκεια 107 min που βρέθηκε σε μελέτη στο γενικό πληθυσμό της Κρήτης, όπου φαίνεται ότι ο μεσημεριανός ύπνος σε χώρες με μεσογειακό κλίμα αποτελεί σταθερή συνήθεια του πληθυσμού<sup>16</sup>. Πιθανή εξήγηση γι' αυτό ίσως είναι η νεαρή ηλικία των εξετασθέντων φοιτητών και ο μεγάλος αριθμός υποχρεώ-

σεων που έχουν στην περίοδο της παρούσας μελέτης. Επίσης έχει βρεθεί ότι ο μεσημεριανός ύπνος βελτιώνει την απόδοση και την προσοχή, παράγοντες απαραίτητους για τις εξετάσεις<sup>15</sup>.

Συμπερασματικά, η εξεταστική περίοδος που χαρακτηρίζεται από αυξημένες ανάγκες και άγχος, επιδρά στην αρχιτεκτονική και στην κατανομή του ύπνου των φοιτητών κατά τη διάρκεια του 24ώρου, περιορίζοντας τη διάρκειά του και μεταθέτοντας την ώρα έναρξής του με αποτέλεσμα αύξηση του ποσοστού κόπωσης κατά την αφύπνιση.

## SUMMARY

### *Sleep habits of students during the examination period*

**Basta M., Schiza S., Paraskakis E., Tzanakis N., Siafakas N.**

*Sleep Laboratory and Pulmonary Department, University of Crete, Greece*

*Sleep studies and distribution of sleep during the day arouse high scientific interest. The aim of the study was to record the sleep habits of medical students of the University of Crete before and during the examination period. A questionnaire consisting of 14 questions and a 24 - hour daily diagram was daily filled by 493 medical students before and during the examination period. The students attended from the first to the fifth year of the medical studies, and 202 were male and 291 female. Four parameters were statistically significant ( $p < 0.05$ ). The mean duration of night sleep was reduced from  $7.21 \pm 1.02$  h before the examination to  $6.14 \pm 0.63$  during the examination period ( $p < 0.001$ ). The bed time was delayed from  $1.29 \pm 01.21$  a.m. before the examination to  $02.28 \pm 00.58$  a.m. ( $p < 0.02$ ). The hours of daily study were increased from  $3.45 \pm 1.63$  hours before the examinations to  $5.98 \pm 2.02$  hours during the examinations ( $p < 0.001$ ). Feeling sleepy during the day was increased from 36% of the days before the exams to 44% of the days during them ( $p < 0.003$ ). During the examination period mean duration of the students sleep was reduced, while bed time was delayed and students report tiredness at awakening in almost half of the days of this period. In conclusion examinations seem to effect the sleep habits of the students. **Pneumon 2001, 14 (2): 133-138***

**Key words:** *Sleep habits, sleep disturbances, students, examination period*

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tune GS. Sleep and wakefulness in normal human adults. *Br Med J* 1968 May; 2:600, 269-71.
2. Carskadon MA, Harvey K, Dement WC. Sleep loss in young adolescents. *Child Dev*, 1981; April, 4(3):299-312.
3. Klink M, Quan SF. Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest* 1987; Apr, 91(4):540-546.
4. Akerstdt T, Hume K, Minors D, Waterhouse J. Good sleep, its timing and physiological sleep characteristics. *J Sleep Res* 1997; Dec, 6:4, 221-9.
5. Belcher TL. Environmental change affect sleep patterns: a case study. *Percept Mot Skills*, Jun 1995; 80 (3 Pt2), 1089-90.
6. Richardson GS, Wyatt JK, Sullivan JP, Orav EJ, Ward AE, Wolf MA, Czeisler CA. Objective assessment of sleep and alertness in medical house staff and the impact of protected time for sleep. *Sleep* 1996; July, 19(9):718 -726.

7. Liu X, Uchiyama M, Okawa M, Kurita H. Prevalence and correlates of self-reported sleep problems among Chinese Adolescents Sleep, 2000; 23(2):27-34.
8. Liu X, Sun Z, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Okawa M. Prevalence and correlates of sleep problems in chinese school children. Sleep 2000; 23(8):1053-1062.
9. Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The children's sleep habits questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school aged children. Sleep 2000; 23(8):1043-1051.
10. Noel NE, Cohen DJ. Changes in substances use during times of stress: college students the week before exams. J Drug Edu 1997; 27:4,363-372.
11. Steptoe A, Wardle J, Pollard TM, Canaan L, Davies GL. Stress, social support and health related behavior: a study of smoking ,alcohol consumption and physical exercise Psychosom Res 1996 Aug; 41(2), 171 -180.
12. Fuller KH, Waters W, Binks PG, Anderson T. Anxiety and sleep/generalized anxiety and sleep architecture: a polysomnographic investigation. Sleep 1997; Febr, 20(5):370-376.
13. Szymezac JT, Jasinka M, Pawlak E, Zwierzykowska M. Annual and weekly changes in the sleep-wake rhythm of school children. Sleep May 1993; 16 (5):433-435).
14. Shur-Fen Gau, Wei-Tsuen Soong. Sleep problems of junior high school students in Tapei. Sleep Jun 1995; 18 (8) :667 -673.
15. Gillberg M, Kecklund G, Axelsson J, Akerstedt T. The effects of a short daytime nap after restricted night sleep. Sleep, April 1996; 19(7):570-575.
16. Schiza S, Paraskakis M, Simantiraki M, Tzanakis N, Bouros D, Siafakas NM. Sleep habits in the general greek population. Am Rev Resp Dis 1999; A562, San Diego.
17. Dement WC, Seidel W, Caraskadon M. Daytime alertness, insomnia and benzodiazepines. Sleep 1982; 5 (Suppl 1):S28-45.
18. Leger D. The cost of sleep-related accidents: a report for the national commission on sleep disorders research. Sleep 1994; Feb, 17:1,84-93.
19. Bixler E, Kales A, Soldatos CS, Kales CED, Healey S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. J Psychiatry 1979; 136(10):1257-1262.
20. Ficker JH, Wiest GH, Lehnert G, Meyer M, Hahn E. Are snoring medical students at risk of failing their exams? Sleep 1999; 22(2):205-209.

# Περιορισμός της εκπνευστικής ροής κατά την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως σε ασθενείς με σαρκοείδωση και σε υγιείς μάρτυρες

Α. Παπαμιχαλόπουλος<sup>1</sup>,  
Σ. Νανάς<sup>2</sup>,  
Ε. Πούλιου<sup>2</sup>,  
Α. Σαμακοβλή<sup>2</sup>,  
Β. Διονυσοπούλου<sup>1</sup>,  
Θ. Κυπριανού<sup>2</sup>,  
Δ. Σακελλαρίου<sup>2</sup>,  
Ε. Κωσταδήμα<sup>1</sup>,  
Γ. Τρακόπουλος<sup>1</sup>,  
Χ. Ρούσσος<sup>2</sup>

<sup>1</sup>10η Πνευμονολογική Κλινική Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, <sup>2</sup>Μονάδα Νοσημάτων Θώρακος & Κλινική Εντατικής Θεραπείας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου

**Λέξεις κλειδιά:** Σαρκοείδωση, άσκηση, ανάκαμψη, περιορισμός της εκπνευστικής ροής, αναπνευστική απόκριση

Αλληλογραφία:

Α. Παπαμιχαλόπουλος, 10η Πνευμονολογική Κλινική Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, Μεσογείων 152, 11527 Αθήνα, Τηλ.: 7778611/ Εσωτ.1451

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Η δύσπνοια και η μειωμένη ανοχή στην κόπωση αποτελούν συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με σαρκοείδωση. Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η διερεύνηση της αναπνευστικής απόκρισης και της κινητικής του οξυγόνου κατά τη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως (ΚΑΔΚ) σε ασθενείς με σαρκοείδωση και υγιείς μάρτυρες. Μελετήθηκαν 39 διαδοχικοί ασθενείς με σαρκοείδωση και 11 υγιείς μάρτυρες, που υπεβλήθησαν σε μέγιστη ΚΑΔΚ σε κυλιόμενο τάπητα. Υπολογίσθηκε η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ( $VO_2$ μεγ) και η κλίση της καμπύλης κατανάλωσης του οξυγόνου κατά την πρόωμη φάση της ανάκαμψης (κλίση- $VO_2/t$ ). Για τη διαπίστωση του περιορισμού της εκπνευστικής ροής (ΠΕΡ) κατά την άσκηση χρησιμοποιήθηκε η καμπύλη ροής-όγκου σε σχέση με την καμπύλη μεγίστων ροών ηρεμίας. Κατά τη μέγιστη κόπωση παρατηρήθηκε ΠΕΡ στο 53% των ασθενών με σαρκοείδωση, που ήταν ανεξάρτητη του σταδίου της νόσου και της θεραπείας με κορτικοειδή ενώ δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν από τους υγιείς μάρτυρες ( $p<0.001$ ). Η  $VO_2$ μεγ, η αναπνευστική εφεδρεία κατά το μέγιστο της κόπωσης και η κλίση  $VO_2/t$ , στους ασθενείς με σαρκοείδωση ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες από εκείνες των υγιών μαρτύρων ( $23,0\pm 6,0$  ml/kg/min vs  $34,5\pm 7,6$  p<0,001,  $28\pm 17$  vs  $36\pm 12$  p<0,05 και  $0,9\pm 0,4$  vs  $1,1\pm 0,6$  p<0,05 αντιστοίχως). Συμπερασματικά, τα δεδομένα αυτά συμβάλλουν στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, που ενδεχομένως ενέχονται στη μειωμένη ανοχή στην κόπωση, που παρατηρείται στους ασθενείς με σαρκοείδωση. *Πνεύμων 2001, 14 (2): 139-146*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εργασία παρελήφθη στις 28.08.2000 και εγκρίθηκε στην τελική της μορφή προς δημοσίευση στις 06.07.2001

Η σαρκοείδωση είναι πολυσυστηματική νόσος άγνωστης αιτιολογίας, που εντοπίζεται συνήθως ενδοθωρακικά και σπανιότερα σε άλλες ανατο-

μικές θέσεις. Παθολογική κινητική του οξυγόνου και αναπνευστική απόκριση κατά την άσκηση<sup>1-3</sup> έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σαρκοείδωση. Μειωμένη ανοχή στην κόπωση έχει αναφερθεί ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογικές τις συνήθεις λειτουργικές παραμέτρους της αναπνοής<sup>3,4</sup>. Για τον καθορισμό της βαρύτητας της νόσου η μέτρηση των δεικτών των λειτουργικών παραμέτρων της αναπνοής αυξάνει την ευαισθησία, εάν οι μετρήσεις γίνουν κατά τη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως (ΚΑΔΚ) παρά κατά την ηρεμία<sup>5</sup>. Επειδή τόσο η διαταραχή της μηχανικής του πνεύμονα όσο και η διαταραχή της ανταλλαγής των αερίων αποτελούν στοιχεία της παθοφυσιολογικής έκφρασης της νόσου, η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως (ΚΑΔΚ) φαίνεται απαραίτητη για τον ακριβή καθορισμό της λειτουργικής κατάστασης γενικά και της πνευμονικής προσβολής ειδικότερα στους ασθενείς με σαρκοείδωση<sup>6</sup>.

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η διερεύνηση της αναπνευστικής απόκρισης στην άσκηση και η συσχέτισή της με την κινητική του οξυγόνου σε ασθενείς με σαρκοείδωση και υγιείς μάρτυρες.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 39 διαδοχικοί ασθενείς με σαρκοείδωση. Η διάγνωση έγινε με την ανεύρεση του χαρακτηριστικού σαρκοειδικού κοκκιώματος με βιοψία λεμφαδένα, δέρματος ή διαβρογχική, αφού αποκλείστηκαν άλλα κοκκιωματώδη νοσήματα<sup>7</sup>.

Ασθενείς με συνυπάρχον νόσημα ή αδυναμία εκτέλεσεως ΚΑΔΚ αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Σε όλους τους ασθενείς έγινε ακτινογραφία θώρακος, λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας, προσδιορισμός του μεταπρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης στον ορό (SACE), προσδιορισμός του ασβεστίου αίματος και ούρων 24ώρου. Μεταξύ των ασθενών με σαρκοείδωση 24 δεν έπαιρναν καμιά θεραπεία ενώ 15 ήταν υπό κορτικοειδή. Επίσης από τους 39 ασθενείς οι 23 είχαν φυσιολογικές τις συνήθεις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων (PFTs > 75% προβλ.). Ένδεκα υγιείς εθελοντές με φυσιολογική ΚΑΔΚ για την ηλικία και το φύλο τους χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Στον πίνακα 1 φαίνονται τα χαρακτηριστικά των

δύο ομάδων.

## Λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων

Η σπιρομέτρηση και η καμπύλη ροής-όγκου έγινε σε καθιστή θέση με σπιρόμετρο κλειστού κυκλώματος (Sensormedics) σύμφωνα με τις οδηγίες της ATS<sup>8</sup>.

Η διαχυτική ικανότητα (DLco) των πνευμόνων μετρήθηκε με τη μέθοδο της μιας αναπνοής<sup>9</sup>.

## Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως (ΚΑΔΚ) έγινε σε κυλινδρικό τάπητα (Marquette Electronics 2000) κατά το πρωτόκολλο Bruce ή τροποποιημένο Naughton. Γινόταν καταγραφή ανά λεπτό 12 ΗΚΓραφικών απαγωγών με χρήση του συστήματος MAX 1 (Marquette Electronics). Μέτρηση της αρτηριακής πίεσεως γινόταν κάθε δύο λεπτά με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο με παράλληλη συνεχή καταγραφή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξύμετρο. Αυτοεκτίμηση του βαθμού της δύσπνοιας γινόταν με τη χρήση της κλίμακας Borg<sup>10</sup>.

Η κατανάλωση του οξυγόνου (VO<sub>2</sub>), η παραγωγή διοξειδίου (VCO<sub>2</sub>) και η ροή μετρήθηκαν με τη μέθοδο αναπνοή-αναπνοή με τον καταγραφέα Vmax 229 (Sensormedics) και η κλίση της καμπύλης κατανάλωσης του οξυγόνου (κλίση-VO<sub>2</sub>/t) κατά την πρώιμη φάση της ανάκαμψης με τη χρήση ειδικού λογισμικού<sup>11</sup>. Το σύστημα

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά 39 ασθενών με σαρκοείδωση και 11 μαρτύρων

|                                           | Ασθενείς<br>mean ± SD | Μάρτυρες<br>mean ± SD |
|-------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Ηλικία (έτη)                              | 44±13                 | 30±5**                |
| Φύλο (άνδρες/γυναίκες)                    | 11/28                 | 2/9                   |
| Στάδιο (0, I, II, III)                    | 0/7/18/14             | ME                    |
| FEV <sub>1</sub> (% προβλ.)               | 89±18                 | 107±18**              |
| FEV <sub>1</sub> /FVC (%)                 | 77±9                  | 85±6**                |
| FVC (% προβλ.)                            | 97±17                 | 108±20                |
| fb (αναπνοές/min) (ηρεμίας)               | 21±5                  | 19±3                  |
| DL <sub>CO</sub> (% προβλ.)               | 89±27                 | 99±20                 |
| Καρδιακός δείκτης (l/min/m <sup>2</sup> ) | 3,1±1,3               | 3,3±0,8               |
| SpO <sub>2</sub> (%)base                  | 97±1,9                | 99±0,3                |
| SpO <sub>2</sub> (%)max                   | 97±2,2                | 98±1                  |

ME: μη εφαρμόσιμο, \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, SpO<sub>2</sub>: κορεσμός αιμοσφαιρίνης

ήταν βαθμονομημένο με πρότυπο αέριο γνωστής συγκέντρωσης πριν από κάθε δοκιμασία. Οι μετρήσεις έγιναν στην όρθια θέση πριν, κατά τη διάρκεια της άσκησης και τα πρώτα 10 λεπτά μετά το πέρας της δοκιμασίας, κατά τη φάση της ανάκαμψης σε καθιστή θέση. Ως βασική  $\dot{V}O_2$  θεωρήθηκε ο μέσος όρος των τιμών που μετρήθηκαν για δύο λεπτά προ της έναρξης της δοκιμασίας. Ως  $\dot{V}O_{2\text{μεγ}}$  θεωρήθηκε η μέση τιμή των μετρήσεων που έγιναν για 20 sec πριν από το τέλος της δοκιμασίας. Ο αναερόβιος ουδός (AT) υπολογίστηκε με τη μέθοδο V-slope<sup>12</sup> και το αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε με ταυτόχρονη γραφική παράσταση του αναπνευστικού ισοδυνάμου για το διοξείδιο ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ) και το οξυγόνο ( $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ) σε σχέση με το χρόνο.

Η αναπνευστική απόκριση υπολογίστηκε ως η κλίση της σχέσης  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  από την έναρξη της άσκησης έως τον αναερόβιο ουδό (AT). Η καρδιακή παροχή μετρήθηκε με τη μέθοδο της ασετυλίνης.

### Καμπύλη ροής-όγκου και περιορισμός της εκπνευστικής ροής<sup>13-16</sup>

Κατά το μέγιστο της ΚΑΔΚ ο ασθενής ή ο υγιής μάρτυρας εκτελούσε μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια για να καταστεί δυνατή η τοποθέτηση της καμπύλης ροής-όγκου κατά την άσκηση επάνω στη μέγιστη καμπύλη ροής-όγκου, που είχε καταγραφεί κατά την ηρεμία (Σχήμα 1). Περιορισμός της εκπνευστικής ροής θεωρήθηκε όταν η καμπύλη ροής-όγκου κατά την άσκηση εφάπτετο της μέγιστης καμπύλης ροής-όγκου κατά την ηρεμία (Σχήμα 2).

### Στατιστική ανάλυση

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή και μέση απόκλιση. T-test και  $\chi^2$  χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

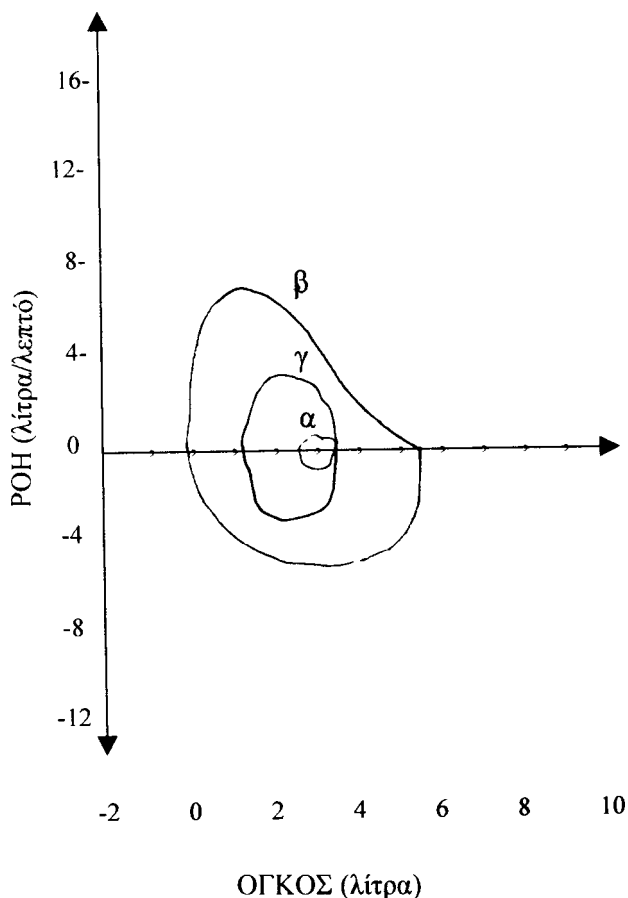
Κατά τη μέγιστη κόπωση παρατηρήθηκε ΠΕΡ στο 53% των ασθενών με σαρκοείδωση, που ήταν ανεξάρτητη του σταδίου της νόσου, ενώ δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν από τους υγιείς μάρτυρες ( $p < 0,001$ ) (Σχήμα 3).

Στους ασθενείς με σαρκοείδωση η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, η αναπνευστική εφεδρεία κατά το μέγιστο της κόπωσης και η κλίση  $\dot{V}O_2/t$  ήταν στατιστικώς

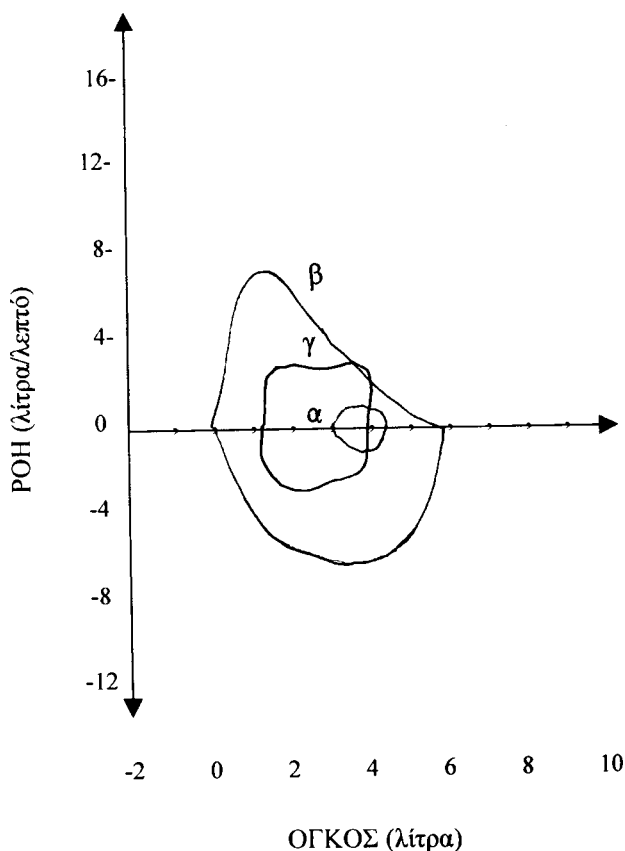
σημαντικά χαμηλότερες από εκείνες των υγιών μαρτύρων ( $23,0 \pm 6,0$  ml/kg/min vs  $34,5 \pm 7,6$  ml/kg/min,  $p < 0,001$ ), ( $26 \pm 17$  vs.  $36 \pm 12$ ,  $p < 0,05$ ), ( $0,9 \pm 0,4$  vs  $1,1 \pm 0,6$   $p < 0,05$ ) αντιστοίχως (Πίνακας 2). Ο επιπολασμός του ΠΕΡ ήταν επίσης ανεξάρτητος της λήψης ή μη κορτικοειδών και των φυσιολογικών ή μη λειτουργικών δοκιμασιών των πνευμόνων (Πίνακες 3, 4).

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην εργασία αυτή κατά το μέγιστο της κόπωσης παρατηρήθηκε περιορισμός της εκπνευστικής ροής (ΠΕΡ) στο 53% των ασθενών με σαρκοείδωση, ενώ δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν από τους υγιείς μάρτυρες.



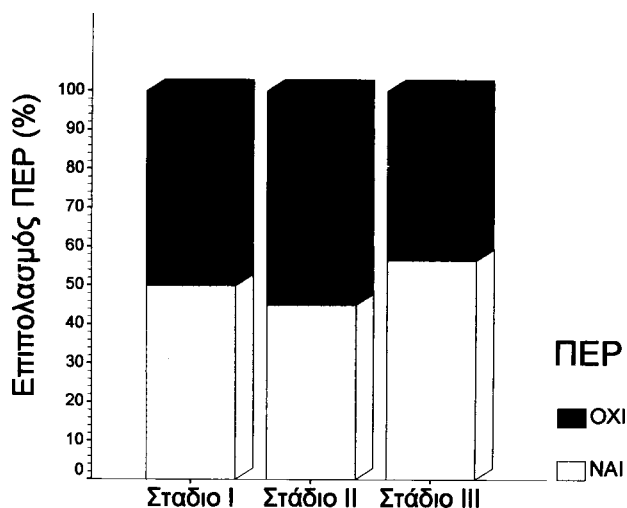
Σχήμα 1. α: Καμπύλη Ροής-Όγκου πριν από την άσκηση κατά την ήρεμη αναπνοή (Tidal Breathing). β: Μέγιστη καμπύλη Ροής-όγκου (MFVL) πριν από την άσκηση. γ: Καμπύλη Ροής-όγκου (Tidal Breathing) κατά τη μέγιστη κόπωση. Δεν παρατηρείται περιορισμός της εκπνευστικής ροής.



Σχήμα 2. α: Καμπύλη ροής-όγκου πριν από την άσκηση κατά την ήρεμη αναπνοή (Tidal Breathing). β: Μέγιστη καμπύλη Ροής-όγκου (MFVL) πριν από την άσκηση. γ: Καμπύλη ροής-όγκου (Tidal Breathing) κατά τη μέγιστη κόπωση. Παρατηρείται περιορισμός της εκπνευστικής ροής, η καμπύλη γ εφάπτεται της καμπύλης β.

Ο επιπολασμός του ΠΕΡ ήταν επίσης ανεξάρτητος της λήψης ή μη κορτικοειδών και των φυσιολογικών ή μη λειτουργικών δοκιμασιών των πνευμόνων. Στους ασθενείς με σαρκοείδωση η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, η αναπνευστική εφεδρεία κατά το μέγιστο της κόπωσης και η κλίση- $\text{VO}_2/t$  ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες από εκείνες των υγιών μαρτύρων.

Η τάση της νόσου να προκαλεί λειτουργικές διαταραχές του τύπου του περιοριστικού συνδρόμου με ελαττωμένη ενδοτικότητα επισκιάζει σε μεγάλο βαθμό την πραγματική έκταση της προσβολής των αεραγωγών. Είναι όμως πλέον ευρέως αποδεκτό ότι η προσβολή των μικρών αεραγωγών αποτελεί σταθερό χαρακτηριστικό της πνευμονικής προσβολής στη σαρκοείδωση<sup>17</sup>. Οι Levinson και συν<sup>18</sup> μελέτησαν 18 σαρκοειδικούς ασθενείς



Σχήμα 3. Επιπολασμός του περιορισμού της εκπνευστικής ροής κατά την άσκηση σε υγιείς μάρτυρες και ασθενείς με σαρκοείδωση, ανάλογα με το στάδιο της νόσου.

με χαρακτηριστικό περιοριστικό σύνδρομο και διαπίστωσαν ότι η σαρκοείδωση, από μόνη της, ανεξάρτητα από το κάπνισμα, συνοδεύεται από λειτουργικές διαταραχές των αεραγωγών. Σε μια μελέτη 107 ασθενών με σαρκοείδωση οι Harrison και συν<sup>19</sup> ανέφεραν ότι η συχνότερη λειτουργική διαταραχή που παρατηρήθηκε ήταν ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στην ελάττωση της διαμέτρου των αεραγωγών από κοκκιώματα ή ινώδη ιστό μέσα και γύρω από τους βρόγχους και τα βρογχιόλια<sup>20</sup>.

Η άσκηση αποτελεί ένα από τα πολλά μη φαρμακολογικά μη ανοσολογικά ερεθίσματα που μπορούν να προκαλέσουν οξεία απόφραξη των αεραγωγών σε ασθενείς με άσθμα<sup>21</sup>. Η ένταση του φαινομένου αυτού σχετίζεται με το επίπεδο της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (BYA)<sup>22</sup>, που εξαρτάται από την υποκείμενη φλεγμονή<sup>23</sup>. Η BYA μπορεί να αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα, που μπορεί να συμμετέχει στον ΠΕΡ. Αυξημένη BYA έχει παρατηρηθεί στο 50% των σαρκοειδικών ασθενών στο στάδιο I και II της νόσου<sup>24</sup>. Οι Laitinen και συν.<sup>25</sup> σε βιοψίες βρογχικού βλεννογόνου που έκαναν σε 6 σαρκοειδικούς ασθενείς με αυξημένη BYA στην ισταμίνη, παρατήρησαν διάφορους βαθμούς βλάβης στο βρογχικό επιθήλιο, που δεν ανευρέθησαν στους υγιείς μάρτυρες. Στους ασθενείς αυτούς η BYA ήταν παρόμοια με τη συνήθως συναντούμενη σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα. Σε πρόσφατη μελέτη οι Oehrη και συν.<sup>26</sup>

Πίνακας 2. Δείκτες καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως σε ασθενείς με σαρκοείδωση και υγιείς μάρτυρες.

|                                           | Ασθενείς με σαρκοείδωση | Υγιείς μάρτυρες |
|-------------------------------------------|-------------------------|-----------------|
|                                           | $x \pm SD$              | $x \pm SD$      |
| Αριθμός ασθενών                           | 39                      | 11              |
| VO <sub>2</sub> μεγ (l/min)               | 1,8±0,6                 | 2,1±0,4         |
| VO <sub>2</sub> μεγ (ml/kg/min)           | 23,2±5,8                | 34,5±7,6***     |
| VO <sub>2</sub> μεγ (% pred)              | 71±18                   | 93±19***        |
| AT (ml/kg/min)                            | 18±6                    | 23,6±5,5**      |
| Καρδιακή συχνότητα (σφύξεις/min)          | 165±18                  | 184±10***       |
| f <sub>b</sub> (αναπνοές/min) peak        | 37±9                    | 41±6            |
| SpO <sub>2</sub> μεγ (%)                  | 97±2                    | 98±1            |
| VE μεγ (l/min)                            | 63,3±17,8               | 75,2±15,9       |
| Αναπνευστική εφεδρεία (%)                 | 28±17                   | 36±12*          |
| Κλίση VE/VCO <sub>2</sub>                 | 28,7±4,0                | 26,0±3,1*       |
| Κλίση VE/VO <sub>2</sub>                  | 24,0±5,3                | 17,3±3,2**      |
| Κλίση HR/VO <sub>2</sub>                  | 3,0±1,3                 | 2,8±0,8         |
| Κλίση-VO <sub>2</sub> /t                  | 0,9±0,4                 | 1,1±0,6*        |
| Καρδιακός δείκτης (l/min/m <sup>2</sup> ) | 3,1±1,3                 | 3,3±0,8         |

AT= anaerobic threshold (αναερόβιος ουδός), \*: p<0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001, Αναπνευστική εφεδρεία: (MVV-VEpeak/MVV)\*100, MVV=FEV<sub>1</sub>\*35

Πίνακας 3. Δείκτες καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως σε σαρκοειδικούς ασθενείς με ή χωρίς θεραπεία με κορτικοειδή

|                                          | Με κορτικοειδή |            | Χωρίς κορτικοειδή |            |
|------------------------------------------|----------------|------------|-------------------|------------|
|                                          | ΠΕΡ            | Χωρίς ΠΕΡ  | ΠΕΡ               | Χωρίς ΠΕΡ  |
|                                          | $x \pm SD$     | $x \pm SD$ | $x \pm SD$        | $x \pm SD$ |
| Αριθμός                                  | 10             | 5          | 7                 | 17         |
| Ηλικία (χρ)                              | 51±12          | 37±8       | 45±11             | 41±13      |
| FEV <sub>1</sub> (% προβλ.)              | 82±21          | 99±15      | 84,3±20           | 96±12      |
| FVC (% προβλ.)                           | 87±19          | 104±22     | 99±21             | 99±11      |
| FEV <sub>1</sub> /FVC (%)                | 77±7           | 82±5       | 71±8              | 81±6       |
| fb (αναπνοές/min)                        | 22±3           | 23±5       | 22±6              | 20±5       |
| VE ηρεμίας (l/min)                       | 12±3,2         | 13,6±1,6   | 12,7±2,5          | 12±2,7     |
| Αναπνευστική εφεδρεία (%)                | 25,4±17        | 30,4±16    | 14,3±15,8         | 32±15      |
| VE μεγ (l/min)                           | 51,4±7         | 72±4,2     | 66,5±12,6         | 67,2±17,2  |
| Κλίση VE/VCO <sub>2</sub>                | 29±3,7         | 27,7±6,7   | 28,4±3,5          | 28,6±3,4   |
| Κλίση VE/VO <sub>2</sub>                 | 27±5           | 22,3±5,5   | 24,4±5,5          | 23±4,6     |
| Κλίση HR/VO <sub>2</sub>                 | 3,8±1,6        | 3,4±1,1    | 2,5±1             | 3,1±1      |
| VO <sub>2</sub> μεγ (% προβλ)            | 61±19          | 65±11      | 74±15             | 73,6±15,3  |
| VO <sub>2</sub> μεγ (l/min)              | 1,5±0,3        | 1,8±1,9    | 1,9±0,7           | 1,9±0,6    |
| VO <sub>2</sub> μεγ (ml/kg/min)          | 17,2±3,4       | 23,2±5,7   | 23,6±5,3          | 25,5±4,2   |
| AT (ml/kg/min)                           | 12,8±3,8       | 16,7±2,8   | 19,6±8,3          | 18,6±5,4   |
| Καρδιακή συχνότητα ηρεμίας (σφύξεις/min) | 102±13         | 104±10     | 101±17            | 93±17      |
| Καρ. συχν. μεγ (σφύξεις/min)             | 161±17         | 176±12     | 163±14            | 171±19     |
| Καρδ. δείκτ. (l/min/m <sup>2</sup> )     | 2,7±1,4        | 1,9±0,1    | 3,5±1,2           | 3±0,7      |

AT= anaerobic threshold (αναερόβιος ουδός): p<0,01, \*\*\*: p<0,001, Αναπνευστική εφεδρεία: (MVV-VEpeak/MVV)\*100, MVV=FEV<sub>1</sub>\*35

Πίνακας 4. Δείκτες καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως σε σαρκοειδικούς ασθενείς με ΠΕΡ και χωρίς ΠΕΡ και με PFTs>75(%προβλ.).

|                                                   | ΠΕΡ            | Χωρίς ΠΕΡ      |
|---------------------------------------------------|----------------|----------------|
|                                                   | $x \pm SD$     | $x \pm SD$     |
| Αριθμός                                           | 12             | 11             |
| Ηλικία (χρ)                                       | 48 $\pm$ 11    | 39 $\pm$ 12    |
| FEV <sub>1</sub> (% προβλ.)                       | 85 $\pm$ 19    | 96 $\pm$ 12    |
| FVC (% προβλ.)                                    | 95 $\pm$ 20    | 100 $\pm$ 19   |
| FEV <sub>1</sub> /FVC (%)                         | 74 $\pm$ 8     | 82 $\pm$ 5     |
| fb(αναπνοές/min)                                  | 21 $\pm$ 5     | 20 $\pm$ 5     |
| VE ηρεμίας (l/min)                                | 12,3 $\pm$ 2,8 | 12 $\pm$ 2,5   |
| Αναπνευστική εφεδρεία (%)                         | 22,6 $\pm$ 17  | 32,3 $\pm$ 16  |
| VE μεγ (l/min)                                    | 60,3 $\pm$ 16  | 68 $\pm$ 18,3  |
| Κλίση VE/VCO <sub>2</sub>                         | 28,6 $\pm$ 3,6 | 28,5 $\pm$ 4,1 |
| Κλίση VE/VO <sub>2</sub>                          | 25 $\pm$ 5,8   | 22,8 $\pm$ 4,5 |
| Κλίση HR/VO <sub>2</sub>                          | 3 $\pm$ 1,3    | 3 $\pm$ 1,2    |
| VO <sub>2</sub> μεγ (% προβλ.)                    | 72 $\pm$ 19    | 71 $\pm$ 17    |
| VO <sub>2</sub> μεγ (l/min)                       | 1,8 $\pm$ 0,6  | 1,9 $\pm$ 0,6  |
| VO <sub>2</sub> peak(ml/kg/min)                   | 22 $\pm$ 5,8   | 25 $\pm$ 5,3   |
| AT (ml/kg/min)                                    | 17,4 $\pm$ 6,9 | 19 $\pm$ 4,7   |
| Καρδιακή συχνότητα ηρεμίας (σφύξεις/min)          | 101 $\pm$ 15   | 94 $\pm$ 15    |
| Καρδιακή συχνότητα peak (σφύξεις/min)             | 162 $\pm$ 17   | 169 $\pm$ 18   |
| Καρδιακός δείκτης ηρεμίας (l/min/m <sup>2</sup> ) | 3 $\pm$ 1,3    | 3,2 $\pm$ 14,2 |

AT= anaerobic threshold (αναερόβιος ουδός): p<0,01, \*\*\*:p<0,001, Αναπνευστική εφεδρεία: (MVV-VEpeak/MVV)\*100, MVV=FEV<sub>1</sub>\*35

βρέθηκαν αυξημένο αριθμό μαστοκυττάρων στο βρογχο-κυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με σαρκοειδωση οι οποίοι παρουσίαζαν BYA.

Το ποσοστό των σαρκοειδικών ασθενών με ΠΕΡ κατά την άσκηση ήταν παρόμοιο τόσο στην ομάδα που ήταν υπό αγωγή με κορτικοειδή όσον και στην ομάδα, που δεν ήταν υπό κάποιου είδους αγωγή. Αυτό πιθανώς να σημαίνει ότι τα κορτικοειδή δεν επηρεάζουν τον ΠΕΡ κατά την άσκηση και ενδεχομένως και άλλες παραμέτρους ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες. Οι Bousey και συν.<sup>27</sup> κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η σαρκοειδωση, γενικώς τείνει να προκαλεί λειτουργικές διαταραχές, που ανθίστανται στη θεραπεία με κορτικοειδή. Οι Sharma και συν.<sup>28</sup> μελέτησαν την πορεία ασθενών με σαρκοειδωση, με ή χωρίς θεραπεία με κορτικοειδή, χρησιμοποιώντας τις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων, και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, παρά το γεγονός ότι η πλειονότητα των ασθενών τελικά παρουσίαζε αποκατάσταση της ακτινολογικής εικόνας, η βελτίωση

των λειτουργικών παραμέτρων της αναπνοής ήταν ασυνήθης. Οι ερευνητές αυτοί υπέθεσαν ότι η ουλοποίηση των περιβρογχικών κοκκιωμάτων πιθανώς να οδηγεί σε περαιτέρω στένωση των αεραγωγών.

Συμπερασματικά, ποσοστό 53% των ασθενών με σαρκοειδωση παρουσίασαν ΠΕΡ κατά την άσκηση, ανεξάρτητα από τη θεραπεία με κορτικοειδή και τις φυσιολογικές ή μη, συνήθεις λειτουργικές δοκιμασίες. Ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής κατά την άσκηση στους ασθενείς με σαρκοειδωση συμβάλλει στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, που ενδεχομένως ενέχονται στη μειωμένη ανοχή στην κόπωση, η οποία παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς και προσθέτει πληροφορίες με ενδεχόμενη κλινική σημασία, οι οποίες δεν είναι δυνατόν να αποκαλυφθούν με τις συνήθεις λειτουργικές δοκιμασίες κατά την ηρεμία. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διευκρίνιση της κλινικής σημασίας του φαινομένου, που πιθανώς να σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου.

## SUMMARY

**Expiratory flow limitation during cardiopulmonary exercise test in patients with sarcoidosis and in healthy subjects**

**Papamichalopoulos A., Nanas S., Pouliou E., Samakovli A., Dionysopoulou V., Kyprianou Th., Sakellariou D., Kostadima E., Trakopoulos G., Roussos Ch.**

*10<sup>th</sup> Pulmonary Dpt, Athens Chest Hospital, Thoracic Diseases Unit and Intensive Care Clinic, Medical School, University of Athens, Greece*

*Dyspnoea and exercise intolerance are common clinical manifestations in patients with sarcoidosis. The aim of this study was to explore the ventilatory response to exercise and oxygen kinetics during maximal exercise in patients with sarcoidosis as compared to healthy subjects. Thirty nine consecutive patients with sarcoidosis and 11 healthy volunteers underwent maximal cardiopulmonary exercise test (CPET) on a treadmill. Maximal oxygen consumption ( $VO_2$  peak) and the first degree slope for oxygen consumption during early recovery ( $VO_2/t$ -slope) were measured. Tidal flow-volume loop during exercise was utilized to identify expiratory flow limitation (EFL). At peak exercise, EFL was observed in 53% of patients with sarcoidosis and in none of the healthy subjects ( $p < 0.001$ ). The presence of EFL in patients with sarcoidosis was independent of the stage of the disease and the treatment with corticosteroids.  $VO_2$  peak, breathing reserve and  $VO_2/t$ -slope were lower in patients with sarcoidosis ( $23.0 \pm 6.0$  ml/kg/min vs  $34.5 \pm 7.6$  ml/kg/min  $p < 0.001$ ,  $28 \pm 17$  vs  $36 \pm 12$   $p < 0.05$  and  $0.9 \pm 0.4$  vs  $1.1 \pm 0.6$   $p < 0.05$  respectively). In conclusion our data constitute a useful approach to the understanding of the pathophysiological mechanisms which might be involved in exercise intolerance in patients with sarcoidosis. **Pneumon 2001, 14 (2): 140-147***

**Keywords:** Sarcoidosis, exercise, recovery, expiratory flow limitation, ventilatory response

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sietsema KF, Kraft M, Ginzton L, Sharma OP. Abnormal oxygen uptake responses to exercise in patients with mild pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1992; 102:838-45.
2. Miller A, Brown LK, Sloane MF, Bhuptani A, Teirstein AS. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest* 1995; 107:323-29.
3. Gibbons WJ, Levy RD, Nava S, Malcolm I, Marin JM, Tardif C, Magder S, Lisbona R, Cosio MG. Subclinical cardiac dysfunction in sarcoidosis. *Chest* 1991; 100:44-50.
4. Matthews JI, Hooper RG. Exercise testing in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1983; 83:75-81.
5. Bradvik I, Wollmer P, Bloom-Bulow B, Albrechtsson U. Lung mechanics and gas exchange during exercise in sarcoidosis. *Chest* 1991; 99:572-578
6. Karetzky M, McDonough M. Exercise and resting pulmonary function in sarcoidosis. *UMDJN Newark Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases* 1996; 13:43-49.
7. Moller DR. Systemic sarcoidosis. In: Fishman AP (ed), *Pulmonary Diseases and Disorders* 3rd ed. McGraw-Hill 1998; 1055-1068.
8. American Thoracic Society. Standardization of spirometry 1995 update. *Am Rev Respir Dis* 1995; 152:1107-1136.
9. American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity. Recommendations for a standard technique. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1299-1307.
10. Borg GA. Physiological bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14:377-381.
11. Nanas S, Nanas J, Kassiotis Ch, Alexopoulos G, Samakovli A, Kanakakis J, Tsolakis E, Roussos Ch. Respiratory muscles performance is related to oxygen kinetics during maximal exercise and early recovery in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; 100:503-508.
12. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986; 60:2020-2027.

13. Olafsson S, Hyatt RE. Ventilatory mechanics and expiratory flow limitation during exercise in normal subjects. *J Clin Invest* 1969; 48:564-573.
14. Potter WA, Olafsson S, Hyatt RE. Ventilatory mechanics and expiratory flow limitation during exercise in patients with obstructive lung disease. *J Clin Invest* 1971; 50:910-919.
15. Jones NL. Mechanics of breathing during exercise. In: Jones NL(ed) *Clinical Exercise Testing*, fourth edition, Saunders 1997, p. 27.
16. Jonson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise. The exercise flow-volume loop. *Chest* 1999; 116:488-503.
17. Badr A, Sharma OP. Pulmonary function. In: James DG (ed) *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Marcel Dekker 1994; Vol 73: 247-266.
18. Levison RS, Metzger LF, Stanley NN, Kelsen SG, Altose MD, Cherniack NS, Brody JS. Airway function in sarcoidosis. *Am J Med* 1977; 62:51-59.
19. Harrison BDW, Shaylor JM, Stokes TC, Wilkes AR. Airflow limitation in sarcoidosis-a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 1991; 85:59-64.
20. Muller-Quernheim J, Pfeifer S, Mannel D, Strausz J, Ferlinz R. Lung-restricted activation of the alveolar macrophage/monocyte system in pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145:187-192.
21. McFadden ER. Exercise-induced airway obstruction. *Clin Chest Med* 1995; 16:671-682.
22. Mussaffi H, Springer C, Godfrey S. Increased bronchial responsiveness to exercise and histamine after allergen challenge in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:48-52.
23. Holgate ST, Beasley R, Twentyman OP. The pathogenesis and significance of bronchial hyperresponsiveness in airway disease. *Clin Sci* 1987; 73:561-572.
24. Bechtel JJ, Tramell S, Dantzker DR, Bower JS. Airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:759-761.
25. Laitinen LA, Haahtela T, Kava T, Laitinen A. Non-specific bronchial reactivity and ultrastructure of the airway epithelium in patients with sarcoidosis and allergic alveolitis. *Eur J Respir Dis* 1983; suppl131:267-284.
26. Oehr MB, Skoeld CM, van Hage-Hamsten M, Sigurdardottir O, Zetterstrom O, Eklund A. Sarcoidosis patients have bronchial hyperreactivity and signs of mast cell activation in their bronchoalveolar lavage. *Respiration* 1995; 62:136-142.
27. Boushy SF, Kurtzman RS, Martin ND, Lewis BM. The course of pulmonary function in sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1965; 62:939-955.
28. Sharma OP, Colp C, Williams MH. Course of pulmonary sarcoidosis with and without corticosteroid therapy as determined by pulmonary function studies. *Am J Med* 1966; 47:541-551.

# Μεταστατικό αδеноκαρκίνωμα σπληνός: ένα ασυνήθιστο αίτιο χρόνιου βήχα

Χ. Παπαγώρας,  
Ν. Παιτανικολάου,  
Θ. Ιγνατιάδης,  
Ε. Ζαχαριάδης

Ευρωκλινική Αθηνών

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς, η οποία τρία χρόνια μετά από ολική υστερεκτομή για Ca ενδομητρίου παρουσίασε παροξυσμικό βήχα που χαρακτηριζότο ως χρόνιος, ενώ ο διαγνωστικός έλεγχος αποκάλυψε μονήρη μετάσταση στο σπλήνα. Μετά γενόμενη σπληνεκτομή ο βήχας παρουσίασε πλήρη ύφεση. Μελετάται η παθοφυσιολογία του αντανακλαστικού του βήχα και παρουσιάζεται ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με το συγκεκριμένο περιστατικό. *Πνεύμων 2001, 14 (2): 147-150*

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα 51 ετών, μη καπνίστρια, υποβλήθηκε σε ολική υστερεκτομή μετά εξαρτημάτων τον Αύγουστο του 1996 λόγω καρκίνου ενδομητρίου. Ακολούθησε τοπική ακτινοβολία, ο δε ανά εξαμήνο έλεγχος απέβαινε αρνητικός και η ασθενής ήταν ελεύθερη συμπτωμάτων.

Το Μάιο του 1999 στην ασθενή παρουσιάσθηκε βήχας ξηρός παροξυσμικός, επιτεινόμενος με την κατάκλιση. Χορηγήθηκε μεταξύ άλλων και αντιασθματική αγωγή με σαλβουταμόλη-βουσεδονίδη, χωρίς να σημειωθεί βελτίωση.

Κατά τις αρχές Αυγούστου και ενώ ο βήχας συνεχιζόταν με τους ίδιους χαρακτήρες, η ασθενής παρουσίασε για πρώτη φορά πυρετό 38,8°C. Ο πυρετός ήταν καθημερινός, απογευματινός με ρίγος και η ασθενής εισήχθη στις 26 Αυγούστου στο Νοσοκομείο για έλεγχο.

Κλινικά η ασθενής είχε όψη πάσχουσας, ήταν ωχρή και η ομιλία της διεκόπτετο συχνά από βήχα. Το αναπνευστικό ψιθύρισμα ήταν φυσιολογικό και χωρίς να ακούγονται μουσικοί ή μη μουσικοί ήχοι, δεν υπήρχε οίδημα κάτω άκρων ή διατεταμένες σφαγίτιδες, δεν υπήρχε εξάνθημα ούτε ψηλαφητοί λεμφαδένες. Στη βαθιά εισπνοή διδόταν η εντύπωση ψηλάφησης του σπλήνα. Τα κύρια ευρήματα του παρακλινικού ελέγχου ήταν: α) υπόχρωμη και μικροκυτταρική αναιμία (Hct=23%) με φυσιολογικές τις άλλες σειρές, β) υπόπυκνη χωροκατακτητική εξεργασία με κεντρική τήξη

**Λέξεις κλειδιά:** Χρόνιος βήχας, υποδοχείς βήχα, αντανακλαστικό βήχα, μονήρης σπληνική μετάσταση

Αλληλογραφία:  
Χαράλαμπος Α. Παπαγώρας, 28ης Οκτωβρίου 50,  
Αγία Παρασκευή, Τηλ. 6542012, e-mail: hrapagoras@euroclinic.gr

Η εργασία παρελήφθη 29.02.2000 και εγκρίθηκε στην τελική της μορφή προς δημοσίευση στις 06.07.2001



Εικόνα 1. Χωροκατακτητική εξεργασία σπληνός και σπληνομεγαλία.

στο σπλήνα και σπληνομεγαλία στη CT άνω κοιλίας (Εικόνα 1), ενώ δεν υπήρχαν παθολογικά διογκωμένοι λεμφαδένες ενώ τα υπόλοιπα συμπαγή όργανα της άνω και κάτω κοιλίας ήταν φυσιολογικά.

Παρά τον πυρετό που συνεχίζονταν καθημερινά, η ασθενής πρόβαλε το βήχα ως το πιο εξαντλητικό σύμπτωμα. Η ακτινογραφία και η CT θώρακος ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Η σπироμέτρηση έδειχνε μια ήπια διαταραχή αερισμού περιοριστικού τύπου ( $FEV_1 = 2,70 \text{ L}$  (97% της προβλ.),  $FVC = 2,70 \text{ L}$  (80% της προβλ.)). Υπήρχε ιστορικό αλλεργικής ρινίτιδας, όμως η ΩΡΛ εκτίμηση ήταν αρνητική και η βαρύτητα της κατάστασής της δεν επέτρεπε τη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών αλλεργίας ή δοκιμασίας βρογχικής πρόκλησης. Η βρογχοσκόπηση δεν ανέδειξε ύποπτα ενδοβρογχικά ευρήματα.

Ο έλεγχος συμπληρώθηκε με ενδοσκόπηση όλου του πεπτικού, σπινθηρογράφημα οστών, βιοψία μυελού, μαστογραφία και όλες οι εξετάσεις ήταν χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα. Παρά τις επιφυλάξεις εκ μέρους των χειρουργών για τις μετεγχειρητικές συνέπειες του βήχα επί συνέχισής του, αποφασίστηκε και διενεργήθηκε σπληνεκτομή. Επρόκειτο για ένα μαλακό όγκο στον ένα πόλο του σπληνός περιφερικά, διαστάσεων 7,5x7x6 εκ. που ιστολογικά χαρακτηρίστηκε ως μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα. Βιοψίες παραοριστικών λεμφαδένων, από την περιοχή της σπληνικής αρτηρίας και του αλλοτριού τριπόδα, ήταν αρνητικές. Αμέσως μετά το χειρουργείο και σε όλη τη μετεγχειρητική περίοδο, η οποία ήταν ομαλή, η

ασθενής δεν έβηξε. Εξήλθε σε καλή κατάσταση, υποβάλλεται σε χημειοθεραπεία και ισχυρίζεται ότι δεν έβηξε έκτοτε ποτέ ξανά.

#### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πρόκληση του βήχα στηρίζεται σε ένα περίπλοκο αντανakλαστικό τόξο (προσαγωγές ίνες - "κέντρο βήχα" απαγωγές ίνες), η κινητοποίηση του οποίου αρχίζει με τη διέγερση των υποδοχέων του βήχα. Πρόκειται για νευρικές απολήξεις που εντοπίζονται στο επιθήλιο κατά μήκος του μεγαλύτερου μέρους του αναπνευστικού συστήματος<sup>1-4</sup>.

Είναι πολυάριθμοι στο λάρυγγα, στο οπίσθιο τοίχωμα της τραχείας, στην κύρια τρόπιδα και στις διακλαδώσεις των μεγάλων βρόγχων, αραιώνουν στους περιφερικότερους αεραγωγούς και δεν εντοπίζονται πέρα από τα αναπνευστικά βρογχιόλια.

Πέραν του κατώτερου αναπνευστικού η υπέρξη υποδοχέων βήχα έχει ιστολογικά αποδειχθεί μόνο στο φάρυγγα<sup>5</sup>. Η πρόκληση όμως βήχα μετά από μηχανική διέγερση των έξω ακουστικών πόρων και τυμπανικών υμένων, των παραρρινίων κόλπων, του διαφράγματος, του υπεζωκότα και του περικαρδίου, ενισχύει την άποψη ότι υποδοχείς βήχα υπάρχουν και σ' αυτά τα μέρη.

Διακρίνονται σε μηχανικούς υποδοχείς, οι οποίοι διεγείρονται με την επαφή και την πίεση του τοιχώματος και σε χημικούς υποδοχείς. Θεωρείται ότι όλοι οι υποδοχείς του βήχα που βρίσκονται έξω από το κατώ-

τερο αναπνευστικό είναι μηχανικοί υποδοχείς και γίνονται λιγότερο ευαίσθητοι όταν υπόκεινται σε συνεχή διέγερση<sup>6</sup>. Παράδειγμα αυτής της προσαρμογής των μηχανικών υποδοχέων του βήχα στη συνεχή πίεση είναι οι ασθενείς που ανέχονται παρατεταμένη διασωλήνωση της τραχείας χωρίς αναισθησία καθώς και παιδιά που έχουν εισροφήσει και οργανώσει ξένο σώμα<sup>7-15</sup>.

Η νεύρωση σημαντικού αριθμού υποδοχέων του βήχα πραγματοποιείται διά μέσου κλάδων του πνευμονογαστρικού (ΠΓ). Και ενώ οι πνευμονικοί κλάδοι του ΠΓ προσάγουν στο "κέντρο του βήχα" ερεθίσματα από τη διέγερση των τραχειοβρογχικών και υποζωκοτικών υποδοχέων<sup>16</sup>, υπάρχουν και άλλοι κλάδοι του ΠΓ που εμπλέκονται στο βήχα (όπως οι ωπικοί, οι φαρυγγικοί, οι άνω λαρυγγικοί, οι γαστρικοί) εκ των οποίων οι καρδιακοί και οισοφαγικοί κλάδοι άγουν ερεθίσματα από τον οισοφάγο και το διάφραγμα. Σε αντίθεση με τους πειραματικούς φυσιολόγους που πιστεύουν ότι ο βήχας είναι αποκλειστικά φαινόμενο του ΠΓ, κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι το τρίδυμο, το γλωσσοφαρυγγικό και τα φρενικά νεύρα μεταφέρουν ερεθίσματα από υποδοχείς βήχα που εντοπίζονται στη μύτη και τους παραρρινίους κόλπους, στο περικάρδιο και το διάφραγμα αντίστοιχα. Επομένως φαίνεται, ότι στο διάφραγμα υπάρχουν μηχανικοί υποδοχείς βήχα, από τους οποίους εκπορεύονται ερεθίσματα προς το κέντρο του βήχα διά μέσου φρενικών νεύρων και κυρίως, κλάδων του ΠΓ.

Ο βήχας είναι ένα από τα πιο συχνά συμπτώματα που οδηγούν τον ασθενή στον ιατρό. Οι πιο συχνές αιτίες χρόνιου βήχα σε ένα μη καπνιστή, που δεν παίρνει αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και έχει φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος, είναι το βρογχικό άσθμα, το PNDS (post nasal drip syndrome) και η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση<sup>18</sup>.

Για τον ασθενή μας με το ιστορικό του νεοπλάσματος περιλήφθηκε στη διαφοροδιάγνωση και το ενδεχόμενο της ενδοβρογχικής μετάστασης ή άλλης ενδοβρογχικής εξεργασίας (π.χ. TBC), και ακόμη το ενδεχόμενο ο βήχας να είναι μέρος κάποιας παρανεοπλασματικής συνδρομής.

Η άμεση και πλήρης ύφεση του βήχα μετά την εξαίρεση του σπλήνα που έφερε τη μάζα, μας οδήγησε, αφού μελετήσαμε όλες τις ανατομικές και λειτουργικές παραμέτρους του μηχανισμού πρόκλησης του βήχα, στο

συμπέρασμα ότι ο χρόνιος βήχας της ασθενούς πιθανότατα οφειλόταν σε μηχανικό ερεθισμό υποδοχέων βήχα στο διάφραγμα από την υποκείμενη μάζα.

Ανατρέχοντας τη βιβλιογραφία, στην προσπάθεια να συνδυάσουμε το χρόνιο βήχα της ασθενούς με τη μάζα στο σπλήνα και τη σπληνεκτομή, διαπιστώσαμε ότι στο Medline υπάρχουν καταχωρημένες μόνο 13 περιπτώσεις μονήρων μεταστάσεων στο σπλήνα από καρκίνους του γυναικείου γεννητικού συστήματος, στις τέσσερις από τις οποίες η πρωτοπαθής εστία ήταν στο ενδομήτριο<sup>19</sup>.

Η συχνότητα των μεταστάσεων στο σπλήνα από διάφορα νεοπλάσματα συμπαγών οργάνων είναι περίπου 30%<sup>20</sup>. Οι περισσότερες από αυτές είναι μεταστάσεις στο πλαίσιο γενικευμένης καρκινωμάτωσης με τον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα και το μελάνωμα να είναι οι πιο συχνές πρωτοπαθείς εστίες<sup>21</sup>, ενώ οπισθοπεριτοναϊκοί όγκοι και ο καρκίνος του παγκρέατος μπορούν να φθάσουν στο σπλήνα με επέκταση κατά συνέχεια ιστού.

Ως κλινικές εκδηλώσεις μονήρους μετάστασης στο σπλήνα έχουν περιγραφεί: Επώδυνη σπληνομεγαλία, σημεία υπερσπληνισμού με διόγκωση του σπλήνα και παγκυτοπενία, θρομβοπενία, σοβαρή αιμολυτική αναιμία, ενώ η διόγκωση του σπλήνα μπορεί να αποτελεί απλώς απεικονιστικό εύρημα.

Ειδικότερα, για τις περιπτώσεις ασθενών με μονήρη μετάσταση στο σπλήνα από καρκίνους του γυναικείου γεννητικού συστήματος που έχουν καταγραφεί, το χρονικό διάστημα από την αρχική διάγνωση ως τη διάγνωση της μετάστασης κυμαίνεται από 20-40 μήνες και, όπως και στην ασθενή μας, έτσι και στις περιπτώσεις που έχουν δημοσιευθεί, διεγχειρητικά δεν βρέθηκε νόσος σε παρακείμενα όργανα ενώ πολλαπλές βιοψίες επιχώριων λεμφαδένων ήταν ιστολογικά αρνητικές. Αυτή η διαπίστωση έρχεται σε αντίθεση με το συνηθισμένο πρότυπο διασποράς όπου συνήθως οι λεμφαδενικές μεταστάσεις προηγούνται της προσβολής του οργάνου, πιθανότατα δε έχουμε να κάνουμε με απευθείας αιματογενή διασπορά<sup>23</sup>.

Η τάση, όπως προκύπτει από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και την παρακολούθηση της πορείας των λιγοστών περιπτώσεων που έχουν δημοσιευθεί, είναι η επιθετική αντιμετώπιση με σπληνεκτομή και μετεγχειρητική συμπληρωματική θεραπεία (ΧΜΘ ή ακτινοβολία), όταν έχουμε να κάνουμε με μονήρη μετάσταση στο σπλήνα.

## SUMMARY

*Metastatic adenocarcinoma of the spleen: an uncommon cause of chronic cough**Papagoras Ch., Papanicolaou N., Ignatiades Th., Zachariades E.**Euroclinic, Athens, Greece*

*We present a case of a female patient who had undergone a complete hysterectomy for endometrial cancer. Three years after the operation she presented with a chronic paroxysmal cough and diagnostic investigation revealed a single metastatic lesion of the spleen. A splenectomy was performed and surprisingly the cough was completely abolished. Pathophysiology of the cough reflex is reviewed and medical literature search on relevant cases with splenic metastasis is presented. **Pneumon 2001, 14(2): 147-150***

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Schappert SM. National ambulatory medical care survey: 1991: Summary. In: Vital and Health Statistics No. 230. US Department of Health and Human Services, March 29; 1993:1-20.
- Das RM, Jeffrey PK, Widdicombe JG. The epithelial innervation of the lower respiratory tract of the cat. *J Anat* 1978; 26:123-31.
- Elftman AG. The afferent and parasympathetic innervation of the lungs and trachea of the dog. *Am J Anat* 1943; 72:1-27.
- Honjin R. On the nerve supply of the lung of the mouse with special reference to the structure of the peripheral vegetative nervous system. *J Comb Neurol* 1956; 105:587-625.
- Gaylor JB. The intrinsic nervous mechanism of the human lung. *Brain* 1934; 57:143-60.
- Bucher K. Pathophysiology and pharmacology of cough. *Pharmacol Rev* 1958; 10:43-58.
- Clerf LJ. Cough as a symptom. *Med Clin North Am* 1947; 31:1393-9.
- Bickerman HA. Bronchial drainage and the phenomena of cough. In: Gordon BL, ed. *Clinical cardiopulmonary* 3rd ed. New York: Grune & Stratton, 1960; 494-506.
- Ishrat-Husain S. Rhinolith - a rare cause of chronic cough. *Can Med Assoc J* 1967; 97:540-1.
- Lillie HI, Thornell WC. Arnold's nerve reflex cough syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1944; 53:770-3.
- Wolff AP, May M. The tympanic membrane: a source of the cough reflex. *JAMA* 1973; 223:1269.
- Banyai AL. Fifteen years' experience with carbon dioxide in the management of cough. *Chest* 1947; 13:1-19.
- Widdicombe JG. Receptors in the trachea and bronchi of the cat. *J Physiol Lond* 1954; 123:71-104.
- Coleridge HM, Coleridge JCG, Baker DG, et al. Comparison of the effects of histamine and prostaglandin on afferent C-fiber endings and irritant receptors in the intrapulmonary airways. *Med Biol* 1978; 99:291-305.
- Korpas J, Tomori Z. Cough and other Respiratory reflexes. Basel, Switzerland: Karger, 1979.
- Widdicombe JG. Respiratory reflexes. In: Fenn WO, Rahn H, eds. *Handbook of physiology: Respiration* (vol. 1). Baltimore: Williams & Wilkins, 1964; 585-630.
- Larsell O, Burget GE. The effects of mechanical and chemical stimulation of the tracheobronchial mucous membrane. *Am J* 1924; 70:311-21.
- Managing Cough as a Defense Mechanism and as a Symptom: A Consensus Panel Report of the American College of Chest Supplement. *Chest Supplement to Chest*, Volume 114/Number 2/August, 1998.
- Giuliani A, Caporale A, Di Bari M, Demoro M, Mingazzini P. Isolated splenic metastasis from endometrial carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1999 Mar; 18(1):93-6.
- Gilks CB, Acker BD, Clement PB. Recurrent endometrial adenocarcinoma: presentation as a splenic mass mimicking malignant lymphoma. *Gynecol Oncol* 1989 May; 33(2):209-11.
- Klein B, Stein M, Kuten A. Splenomegaly and solitary spleen metastasis in solid tumors. *Cancer* 1987; 60:100-102.
- Marymant JH, Gross S. Patients of metastatic cancer in the spleen. *Am J Clin Pathol* 1963; 40:58-60.

# Κυψελιδικού και διαμέσου τύπου διηθήματα σε ασθενή με ήπια δύσπνοια στην κόπωση

Α. Κοπανάκης<sup>1</sup>,  
Γ. Βλαχογιώργος<sup>1</sup>,  
Χ. Μερμίγκης<sup>1</sup>,  
Κ. Τσακανίκα<sup>2</sup>,  
Σ. Σάρκος<sup>1</sup>,  
Ν. Ταμβάκης<sup>3</sup>,  
Α. Πετρουλάκης<sup>4</sup>,  
Ν. Καραγιαννίδης<sup>1</sup>,  
Β. Πολυχρονόπουλος<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Γ' Πνευμονολογικό Τμήμα Γ.Π.Ν. "Σισμανόγλειο",  
<sup>2</sup>Μονάδα Lavage Γ.Π.Ν. "Σισμανόγλειο", <sup>3</sup>Παθολογοανατομικό Τμήμα Γ.Π.Ν. "Σισμανόγλειο", <sup>4</sup>Τμήμα Αξονικού Τομογράφου Γ.Π.Ν. "Σισμανόγλειο"

**Λέξεις κλειδιά:** Κυψελιδική πρωτεΐνωση, βρογχοσκόπηση, πνευμονικά διηθήματα

Αλληλογραφία:

Βλάσης Πολυχρονόπουλος, Αχιλλέως 14, 153 42  
Αγία Παρασκευή, Τηλ.: 6014276

Η εργασία παρελήφθη στις 10.11.2000 και εγκρίθηκε στην τελική της μορφή προς δημοσίευση στις 06.07.2001

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς ηλικίας 25 ετών καπνίστριας, 2 πακέτα/day από 16 ετών, η οποία προσήλθε στην κλινική μας λόγω δύσπνοιας κατά την κόπωση από 4μήνου. Με βάση το ιστορικό και την υπολογιστική τομογραφία υπεβλήθη σε βρογχοσκόπηση όπου το BAL και η διαβρογχική βιοψία έθεσαν τη διάγνωση της κυψελιδικής πρωτεΐνωσης. Πρόκειται για σπάνια νόσο που χαρακτηρίζεται από εναπόθεση άμορφου, αδιάλυτου πρωτεϊνικού υλικού στις κυψελίδες και τα βρογχιόλια. Η βρογχοσκόπηση με το BAL και τη διαβρογχική βιοψία θεωρείται ως η βασική διαγνωστική μέθοδος. *Πνεύμων 2001, 14(2): 151-155.*

## ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Γυναίκα 25 ετών εισάγεται στην κλινική μας για διερεύνηση δύσπνοιας κατά την κόπωση από 4μήνου περίπου. Η ασθενής προ έτους παρουσίασε παραγωγικό βήχα και ένα επεισόδιο αιμόφυρτων πτυέλων. Ετέθη από ιδιώτη ιατρό σε αντιβιοτική αγωγή. Λόγω εμμονής της κλινικής εικόνας υπεβλήθη αρχικά σε ακτινογραφία θώρακος και κατόπιν σε CT θώρακος όπου διαπιστώθηκαν κυψελιδικού και διαμέσου τύπου διηθήματα άμφω. Με δική της πρωτοβουλία δεν συνέχισε το διαγνωστικό έλεγχο. Μετά από ένα χρόνο παρουσίασε ήπια δύσπνοια κατά την κόπωση με βαθμιαία επιδείνωση και για το λόγο αυτό προσήλθε για νέα διαγνωστική διερεύνηση.

**Συνήθειες και τρόπος ζωής:** Ιδιωτική υπάλληλος σε καφετέρια (δουλεύει και νυχτερινές ώρες), ανύπαντρη, άτεκνη, δεν αναφέρει χρήση αλκοόλ, καπνίστρια από 9 χρόνια: 2 πακέτα/ημέρα. **Ατομικό αναμνηστικό:** Ετεροζυγώτης μεσογειακής αναιμίας. **Οικογενειακό αναμνηστικό:** ουδέν.

**Φυσική εξέταση:** Η ασθενής είναι περιπατητική σε καλή γενική κατάσταση, με κανονικό σωματικό βάρος. **Αναπνευστικό σύστημα:** Ακροαστικώς: κ.φ., επικρουστικώς: κ.φ., χωρίς κυάνωση, χωρίς πληκτροδακτυλία. **Λοιπά συστήματα:** Χωρίς παθολογικά ευρήματα.

### Εργαστηριακά ευρήματα

α) Αέρια αίματος ( $\text{FiO}_2$ : 21%):  $\text{PO}_2$ : 90 mmHg,  $\text{pCO}_2$ : 36 mmHg, pH: 7,39,  $\text{HCO}_3^-$ : 21,6 mmol/lit.

β) Εργαστηριακές εξετάσεις:

Γενική αίματος: Ht: 34%, Hb: 10,7 gr/dl, Λευκά: 5.000 κκχ, (Π: 54%, Λ: 36,5%, Β: 0,5%, Η: 3%, Μ: 6%). PLT: 223.000 κκχ. ΤΚΕ: 5 mm (1<sup>η</sup> ώρα). Γεν. σύρων: κ.φ.

Βιοχημικός έλεγχος: Σάκχαρο: 4,2 mmol/lit (76 mg/dl), Ουρία: 3,1 mmol/lit (18,7 mg/dl), Κρεατινίνη: 72 μmol/lit (0,81 mg/dl), Ολική χολερυθρίνη: 0,7 mg/dl, Άμεση χολερυθρίνη: 0,25 mg/dl, SGPT: 14 IU/L, SGOT: 20 IU/L, LDH: 299 IU/L, CPK: 61 IU/L, Na: 140 mmol/lit (140 mEq/L), K: 3,8 mmol/lit (3,8 mEq/L). Χρόνος προθρομβίνης: PT: 13,4" με χρόνο μάρτυρα: 11,9". INR: 1,14

γ) Mantoux: αρνητική.

### ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ

Κυψελιδικού και διαμέσου τύπου διηθήματα μέσων και άνω πνευμονικών πεδίων άμφω. Εικόνα που παρουσιάζεται παρόμοια στις Ro θώρακος, στις οποίες υποβάλλεται η ασθενής από τον Απρίλιο του 1998 και ανά τρίμηνο (Εικόνα 1).

### ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση θα γίνει μεταξύ των παρακάτω νόσων:

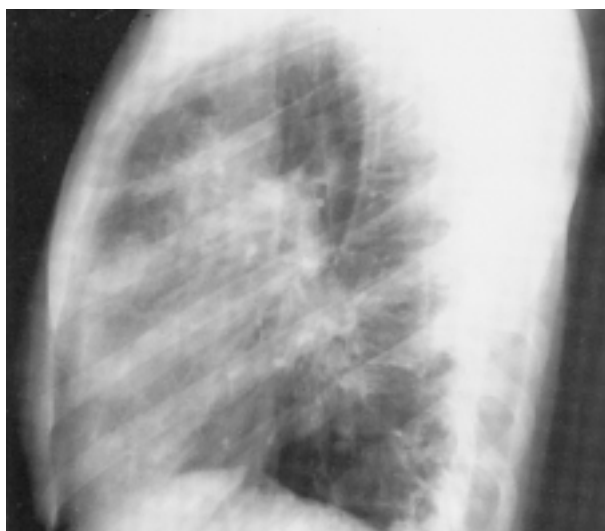
1. Υπέρ του ηωσινόφιλου κοκκιώματος συνηγορούν η

ηλικία, το κάπνισμα, το φύλο και η χρονιότητα. Εναντίον της διαγνώσεως είναι ότι δεν υπήρχε εμφάνιση δικτυοζωδών σκιάσεων με τήξεις, αλλά κυρίως κυψελιδικού τύπου όπως επίσης και ότι δεν παρουσιάστηκε αυτόματος πνευμοθώρακας στην ασθενή.

2. Υπέρ της διαγνώσεως της σαρκοείδωσης συνηγορούν η ηλικία, η χρονιότητα, η θέση και τα στοιχεία από την ακτινογραφία θώρακος, ενώ αντίθετο αυτής είναι η CT θώρακος που δεν παρουσίαζε διογκωμένους λεμφαδένες και η παραμονή της ίδιας εικόνας επί 2 χρόνια.
3. Υπέρ της συγγενούς ελλείψεως α1 αντιθρυψίνης είναι η νεαρή ηλικία, η χρονιότητα και τα στοιχεία βρογχίτιδας, ενώ κατά αυτής είναι η ηπιότητα με την οποία παρουσιάζεται η νόσος στη συγκεκριμένη ασθενή.
4. Υπέρ της αλλεργικής κυψελιδίτιδας είναι η χρονιότητα και οι εξάρσεις των συμπτωμάτων, όμως για την ασθενή δεν υπήρχε επαγγελματική έκθεση που να δικαιολογεί τη νόσο.
5. Υπέρ της κυψελιδικής πρωτεΐνωσης είναι η ηλικία και το ιστορικό καπνίσματος, ενώ κατά της διαγνώσεως είναι η ήπια εμφάνιση των συμπτωμάτων.
6. Υπέρ της κοκκιωμάτωσης Wegener είναι η ηλικία και η χρονιότητα των συμπτωμάτων, όμως ποτέ στο ιστορικό δεν παρουσιάστηκε αιμόπτυση.

### ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

Η ασθενής υποβλήθηκε στις ακόλουθες εξετάσεις:  
α. Αέρια αίματος



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος (face-profil)

Αέρια αίματος στην ηρεμία:  $pO_2$ : 90 mmHg,  $pCO_2$ : 36 mmHg, pH: 7,39,  $HCO_3^-$ : 21,6 mmol/lit.

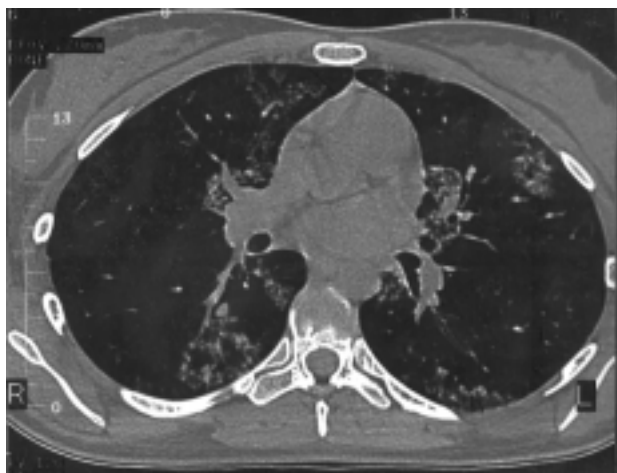
Αέρια αίματος στην κόπωση:  $pO_2$ : 104 mmHg,  $PCO_2$ : 36 mmHg, pH: 7,33,  $HCO_3^-$ : 19 mmol/lit.

β. Διαχτυτική ικανότητα αερίων και δυναμικοί όγκοι  
DLCO CORR: 18,65 (62% του προβλεπόμενου).  
FEV<sub>1</sub>: 2.950 (προβλεπόμενο 3.200), FVC: 3.300 (προβλεπόμενο 4.130). Δείκτης Tiffenau: 89%.

γ. Υπολογιστική τομογραφία θώρακος (CT) (Εικόνα 2). Η εξέταση έγινε με τεχνική υψηλής ευκρίνειας. Σημειούται η ύπαρξη διάσπαρτων βρογχοπνευμονικών διηθημάτων με ακανόνιστη γεωγραφική κατανομή σε αμφοτέρους τους πνεύμονες. Τα ανωτέρω διηθήματα είναι μικτού τύπου με συνύπαρξη κυψελιδικών και διαμέσου τύπου σκιάσεων και δεν είναι παθολογικές. Δεν παρατηρήθηκαν παθολογικά διογκωμένοι μεσοθωρακικοί και πυλαίοι λεμφαδένες. Οι αξονικές τομογραφίες στις οποίες υπεβλήθη ο ασθενής κατά τον Απρίλιο του 1998 και το Μάρτιο του 1999 δείχνουν παρόμοια εικόνα.

δ. Βρογχοσκόπηση

Λάρυγγ-τραχεία-τρόπις: κατά φύση. Αριστερό βρογχικό δένδρο: λίγες βλεννώδεις εκκρίσεις διάχυτες στα τοιχώματα, με φυσιολογικά όλα τα στόμια. Δεξιό βρογχικό δένδρο: ίδια εικόνα με αριστερά. Ο βλεννογόνος επισκοπείται φυσιολογικός. Έγινε lavage στους βασικούς του κάτω αριστερού λοβού με 4 x 60 cc. Αναρροφήθηκαν 130 cc υγρού του οποίου η εμφάνιση (θολή, γαλακτώδης όψη) είναι συμβατή με κυψελιδική πρωτεΐνωση (Εικόνα 3).



Εικόνα 2. Υπολογιστική τομογραφία θώρακος.

Η εργαστηριακή εικόνα του lavage ήταν η ακόλουθη (Εικόνα 4): Πολλά στρογγυλά ή οβάλ σωματίδια μη κυτταρικά τα οποία ήταν θετικά στη χρώση PAS. Αφρώδη μακροφάγα, τα οποία και αυτά είχαν στο κυτταρόπλασμα τους PAS-θετικά έγκλειστα. Ελάχιστα λεμφοκύτταρα. Κυτταρικά ράκη. Όλα τα ανωτέρω παρατηρούνται αποκλειστικά στην κυψελιδική πρωτεΐνωση, την οποία και χαρακτηρίζουν.

Διαβρογχική βιοψία (Εικόνα 5): Οι κυψελιδικοί χώροι πληρούνται από κοκκίωδες ηωσινόφιλο PAS-θετικό υλικό. Επιπλέον παρατηρούνται μέσα στους κυψελιδικούς χώρους χοληστερινικοί κρύσταλλοι και ελάχιστα αφρώδη ιστιοκύτταρα. Τα ανωτέρω ιστολογικά ευρήματα συνηγορούν υπέρ ιδιοπαθούς (πρωτοπαθούς) πνευμονικής κυψελιδικής πρωτεΐνωσης.

δ. Κολλαγονικός έλεγχος: αρνητικός. SACE: κατά φύση. Ca ορού: 2,4 mmol/lit (φ.τ: 2,15-2,55). Ca ούρων 24ώρου: 4,31 mmol/24ωρο (φ.τ.: 2,5 - 6,0 mmol/24ωρο).

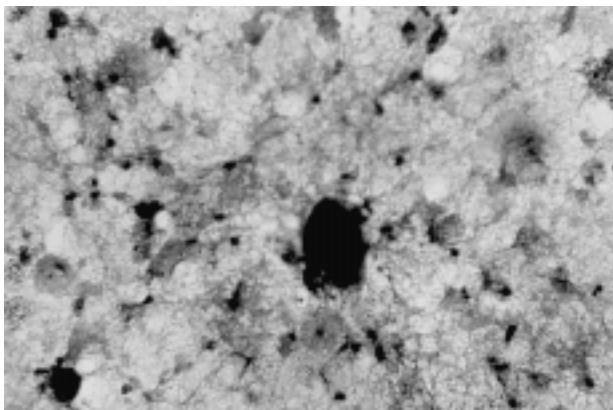
Με βάση τα ανωτέρω η τελική διάγνωση ήταν **κυψελιδική πρωτεΐνωση**.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το παρόν περιστατικό, πέραν της σπανιότητας, παρουσιάζεται διότι θέλουμε να σημειώσουμε την εξαιρετικά ήπια κλινική εμφάνιση της νόσου στη συγκεκριμένη περίπτωση. Η ηπιότητα των κλινικών συμπτωμάτων της ασθενούς που παρουσιάζουμε δεν είναι ο κανόνας, όπως και ο πλήρης λειτουργικός έλεγχος που ήταν φυσιολογικός, εξαιρουμένης της διάχυσης που βρέθηκε στα



Εικόνα 3. Μακροσκοπική εικόνα BAL.



Εικόνα 4. Μικροσκοπική εικόνα BAL (βλέπε κείμενο).



Εικόνα 5. Διαβρογχική βιοψία (βλέπε κείμενο).

κατώτερα φυσιολογικά όρια.

Η κυψελιδική πρωτεΐνωση αποτελεί σπάνια νοσολογική οντότητα, αγνώστου αιτιολογίας, η οποία πρωτοπεριγράφηκε το 1958 και χαρακτηρίζεται από εναπόθεση άμορφου, αδιάλυτου πρωτεϊνικού υλικού (πλούσιου σε φωσφολιπίδια) στις κυψελίδες και στα βρογχιόλια. Η συχνότητα της νόσου είναι 1 περιστατικό ανά 1 εκατομμύριο άτομα και αφορά συνήθως σε άνδρες (2-3 φορές συχνότερα από γυναίκες). Παρατηρείται συνήθως σε άτομα ηλικίας 20 έως 50 ετών. Διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή μορφή. Η τελευταία απαντά σε συνδυασμό με καταστάσεις ανοσοκαταστολής (AIDS και αιματολογικά νοσήματα όπως λευχαιμίες, αληθή πολυκυτταραιμία, ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα), λοιμώξεις (νοκάрдια, πνευμοκύστη carinii, μυκοβακτηρίδιο), νεοπλασίες και έκθεση σε εισπνεόμενες κόνεις αλουμινίου και πυριτίου.

Η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη. Ως πιθανότερος παθογενετικός μηχανισμός θεωρείται η διαταραχή του μεταβολισμού του επιφανειοδραστικού παράγοντα (αυξημένη παραγωγή ή διαταραχές στην κάθαρση).

Παθολογοανατομικώς διαπιστώνονται διάχυτες λευκόφαιες οζώδεις μάζες. Η μικροσκοπική ανάλυση δείχνει πλήρωση των κυψελιδικών χώρων από ηωσινόφιλο υλικό που χρωματίζεται με τη χρώση PAS, η εικόνα της διαβρογχικής βιοψίας της ασθενούς που παρουσιάστηκε ήταν τυπική για τη νόσο.

Κλινικά, το πλέον συχνό σύμπτωμα της κυψελιδικής πρωτεΐνωσης είναι η δύσπνοια κατά την κόπωση. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν βήχα ο οποίος συνήθως δεν είναι παραγωγικός. Σπάνια παρατηρούνται θωρακικός

πόνος, αιμόπτυση, απώλεια βάρους και αίσθημα αδυναμίας και καταβολής. Ο πυρετός υποδηλώνει συνυπάρχουσα λοίμωξη. Κατά την κλινική εξέταση συχνά δεν παρατηρούνται σημαντικά παθολογικά ευρήματα. Τρίζοντες ρόγχοι απαντώνται σε ποσοστό 40-85%. Όταν υπάρχει υποξυγοναιμία (λόγω εκτεταμένου shunt) μπορεί να παρατηρηθεί πληκτροδακτυλία και κυάνωση. Στη συγκεκριμένη ασθενή η δύσπνοια κατά την κόπωση ήταν ήπια, ενώ συνήθως σε ασθενείς με κυψελιδική πρωτεΐνωση είναι έντονη, παρουσιάστηκε δε και για μικρό χρονικό διάστημα βήχας προ έτους, ο οποίος ήταν παραγωγικός, με ένα επεισόδιο αιμόφυρτων πτυέλων.

Πάντως πρέπει να τονιστεί ότι συχνά υπάρχει διάσταση ανάμεσα στα ήπια συμπτώματα και κλινικά σημεία και τα σημαντικά ακτινολογικά ευρήματα.

Η ακτινογραφία θώρακος δεν είναι τυπική στις περιπτώσεις κυψελιδικής πρωτεΐνωσης. Συνήθως παρατηρούνται αμφοτερόπλευρα, διάχυτα κυψελιδικού τύπου διηθήματα. Ενίοτε τα ευρήματα θυμίζουν πνευμονικό οίδημα χωρίς όμως παρουσία γραμμών Kerley B. Δεν παρατηρείται πυλαία αδενίτιδα ή υπεζωκοτική συλλογή (εκτός από περιπτώσεις στις οποίες συνυπάρχει λοίμωξη ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια). Τα κυψελιδικά διηθήματα μπορεί να συνενώνονται προς μεγαλύτερα οζώδους εμφανίσεως και με την πάροδο του χρόνου η ακτινογραφία θώρακος να εμφανίζει δικτυοοζώδη εικόνα. Στο συγκεκριμένο περιστατικό η ακτινολογική εικόνα απεικόνιζε κυψελιδικού και διαμέσου τύπου διηθήματα.

Στη νόσο δεν υπάρχουν ειδικά παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα (με εξαίρεση ίσως την αυξημένη τιμή LDH, σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, τόσο στον ορό

όσον και στο BAL). Στην περίπτωση μας και η LDH ήταν φυσιολογική.

Στο λειτουργικό έλεγχο παρουσιάζεται κατά κανόνα ελάττωση των TLC και VC (εικόνα περιοριστικού συνδρόμου). Χαρακτηριστική είναι η ελάττωση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων (DLCO), ευρήματα τα οποία αφορούσαν και στη συγκεκριμένη ασθενή σε ήπιο όμως βαθμό. Ο έλεγχος αερίων αίματος δείχνει υποξυγοναιμία κατά την κόπωση ή κατά την ηρεμία (λόγω shunt), όμως η ασθενής μας στην κόπωση είχε άνοδο του O<sub>2</sub>.

Κάθε ασθενής ύποπτος για κυψελιδική πρωτεϊνώση πρέπει να υποβάλλεται σε BAL και διαβρογχική βιοψία. Η διάγνωση της νόσου μπορεί να τεθεί από τη μακροσκοπική εμφάνιση του BAL που εμφανίζει χαρακτηριστική γαλακτώδη όψη στη συντριπτική πλειοψηφία, όπως και στο συγκεκριμένο περιστατικό. Κατά τη μικροσκόπηση του υλικού αυτού παρατηρούνται μεγάλα αφρώδη μακροφάγα των οποίων το κυτταρόπλασμα χρωματίζεται έντονα ροζ με τη χρώση PAS. Η διαβρογχική βιοψία μπορεί επίσης να θέσει τη διάγνωση αποτρέ-

ποντας την ανοιχτή βιοψία πνεύμονος η οποία γίνεται επί διαγνωστικών αμφοβολιών. Πράγματι η διάγνωση τέθηκε και εδώ με το lavage και τη διαβρογχική βιοψία.

Η θεραπεία αφορά σε συμπτωματικούς ασθενείς με σημαντικές λειτουργικές διαταραχές και συνίσταται σε θεραπευτικό BAL δηλαδή ολική έκπλυση των πνευμόνων με φυσιολογικό ορό. Η διαδικασία αυτή απαιτεί γενική αναισθησία και χρήση σωλήνα διπλού αυλού (ο ένας πνεύμονας αερίζεται και ο άλλος εκπλύνεται). Η κλινικοακτινολογική βελτίωση εμφανίζεται άμεσα ή εντός λίγων εβδομάδων. Επί ασυμπτωματικών ασθενών συνιστάται διακοπή καπνίσματος και τακτικός κλινικοεργαστηριακός έλεγχος και αυτό ακολουθήθηκε και στην ασθενή μας.

Στο 75-95% των περιπτώσεων παρατηρείται σημαντική βελτίωση μετά τη θεραπευτική βρογχοκυψελιδική έκπλυση. Το 1/3 αυτών εμφανίζει αργότερα υποτροπή η οποία επίσης απαντά σε νέο θεραπευτικό lavage. Επιβάρυνση μπορεί να εμφανιστεί ως επιπλοκή λοιμώξεων κυρίως από νοκάρδια αλλά και κρυπτόκοκκο, CMV κ.λπ.

## SUMMARY

### *Alveolar and interstitial filtrates in a patient with mild dyspnoea on exertion*

**Kopanakis A., Vlachogiorgos G., Mermigis Ch., Tsakanika K., Sarkos S., Tamvakis N., Petroulakis A., Karagiannidis N., Polychronopoulos V.**

*3rd Pulmonary Dpt, BAL Unit, Pathology Dpt, CT Dpt, "Sismanoglion" Hospital, Athens, Greece*

*A case of a 25 year old female with a smoking habit of 2 packs per day since the age of 15 years, who was admitted to our hospital complaining for dyspnoea on exertion since 4 months is presented. On the basis of history and the findings of the HRCT we performed fiberoptic bronchoscopy where the BAL and transbronchial biopsy set the diagnosis of alveolar proteinosis. It is a rare disease that is characterized by a deposit of a formless, insoluble protein molecule, in alveoli and bronchioles. Fiberoptic bronchoscopy with BAL and transbronchial biopsy remain the basic diagnostic methods. The differential diagnosis includes eosinophil granuloma, sarcoidosis, congenital absence of  $\alpha_1$ -antitrypsin, extrinsic alveolitis and vasculitis. **Pneumon 2001, 14(2):151-155.***

**Key words:** *Alveolar proteinosis, bronchoscopy, pulmonary filtrates*

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κλινική Πνευμονολογία Δ. Πολυζωγόπουλου, Β. Πολυχρονόπουλου 1991, 1651 -1663.
2. Diseases of the Chest, Fraser Pare 1994, 815-819.
3. Condonnier C, Fleury-Feith J, et al. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. Am J Resp Care Med 1994; 149:788-794.
4. Hoffmen R, Royers R. Pulmonary alveolar proteinosis. Philadelphia PA, JP Lippincott, 1991; 449-471.
5. Prakash UB, Berhem SS et al. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: experience with 34 cases and a review: Mayo Clinic Proc 1987; 62: 499-518.

## Πολλαπλές αμφοτερόπλευρες οζώδεις πνευμονικές σκιάσεις σε ασυμπτωματικό άνδρα

Χ. Κωτούλας<sup>1</sup>,  
Μ. Δημάδη<sup>2</sup>,  
Μ. Κωνσταντίνου<sup>1</sup>,  
Κ. Πάτζαλης<sup>2</sup>,  
Ι. Τσιάρας<sup>2</sup>,  
Π. Καλκανδή<sup>3</sup>,  
Κ. Τρομπούκης<sup>4</sup>,  
Α. Λιούλιας<sup>1</sup>,  
Ε. Παπαδάκης<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Β' Θωρακοχειρουργική Κλινική, ΝΝΘΑ "Η ΣΩΤΗΡΙΑ",  
<sup>2</sup>1η Πνευμονολογική Κλινική, ΝΝΘΑ "Η ΣΩΤΗΡΙΑ",  
<sup>3</sup>Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΝΝΘΑ "Η ΣΩΤΗΡΙΑ",  
<sup>4</sup>Κέντρο Ακτινοδιαγνωστικών Απεικονήσεων,  
ΓΠΝΑ "Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ"

**Λέξεις κλειδιά:** Πνευμονικό υαλοειδοποιούμενο κοκκίωμα, οζώδεις σκιάσεις πνεύμονος, βιοψία πνεύμονος.

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Περιγράφεται η περίπτωση άνδρα 61 ετών, ασυμπτωματικού, στον οποίο διαπιστώθηκε σε τυχαίο ακτινολογικό έλεγχο, η ύπαρξη στους πνεύμονες διάσπαρτων οζιδίων αμφοτερόπλευρα, τα οποία θεωρήθηκαν μεταστατική νόσος με πρωτοπαθή εστία στο ήπαρ ή τον προστάτη. Ο πλήρης απεικονιστικός αλλά και εργαστηριακός έλεγχος απέκλεισε την ύπαρξη κακοήθειας. Η ιστολογική διάγνωση, μετά από ανοικτή βιοψία πνεύμονος, έδειξε ότι επρόκειτο περί πνευμονικού υαλοειδοποιούμενου κοκκιώματος. Ο ασθενής δεν ακολούθησε καμιά ειδική θεραπευτική αγωγή και η ακτινολογική εικόνα, 30 μήνες μετά, παραμένει αναλλοίωτη. Συζητείται η αιτιοπαθογένεια και η διαγνωστική προσέλαση της σπάνιας αυτής νοσολογικής οντότητας. *Πνεύμων 2001, 14 (2): 156-160*

### ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Ασθενής 61 ετών προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία για έλεγχο του αναπνευστικού στο πλαίσιο ελέγχου ρουτίνας. Ο ασθενής ήταν ασυμπτωματικός. Η απλή ακτινογραφία θώρακος αποκάλυψε την ύπαρξη πολλαπλών οζωδών πνευμονικών σκιάσεων αμφοτερόπλευρα. Ο ασθενής λόγω της ανωτέρω ακτινολογικής εικόνας εισήχθη στην πνευμονολογική κλινική για περαιτέρω διερεύνηση (Εικόνα 1).

Οικογενειακό αναμνηστικό: Ελεύθερο.

Ατομικό αναμνηστικό: Έλκος βολβού δωδεκαδάκτυλου, ψυχωσική συνδρομή υπό θεραπεία.

Συνήθειες και τρόπος ζωής: Καπνιστής επί 40 χρόνια (160 packs/year), κοινωνικός πότης, οικοδόμος και τεχνικός τεχνητής γονιμοποίησης ζώων.

### ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Άτομο αρτιμελές με καλή όψη και θρέψη.

Αναπνευστικό σύστημα: Χωρίς κυάνωση, χωρίς πληκτροδακτυλία. Ακροαστικώς διάχυτοι μουσικοί ρόγχοι άμφω.

Κυκλοφορικό σύστημα: ΑΠ 120/80 mmHg, σφυγμός ρυθμικός, 75 σφύ-



Εικόνα 1. Απλή ακτινογραφία θώρακος (βλέπε κείμενο).

Ξεις/λεπτό. Ακρόαση καρδιάς: καρδιακοί τόνοι ευκρινείς, ρυθμικοί, χωρίς φυσιόμενα.

Λεμφαδένες αψηλάφητοι.

Λοιπά συστήματα χωρίς παθολογικά ευρήματα.

#### ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Αιματολογικός έλεγχος: Ht 46,7%, Hb 14,3 g/dl, WBC 6430 /μl, RBC 4500000 /μl, PLT 227000 /μl, Λευκοκυτταρικός τύπος (ΠΜΠ 58%, ΛΚ 31%, ΜΚ 7,7%, έως 2,8% ΒΑΣ 0,5%), TKE 5 mm/1η ώρα.

Βιοχημικός κύκλος: ALT 13 U/L, AST 14 U/L, ALP 57 U/L, γGT 12 U/L, LDH 150 U/L, γλυνδόξη 93 mg/dl, χολερυθρίνη 0,7 mg/dl, ουρικό οξύ 4,6 mg/dl, Na 142 mEq/Lt, K 5,2 mEq/Lt, ουρία 38 mg/dl, κρεατινίνη 1,0 mg/dl, πρωτεΐνες 6,4 g/dl, αλβουμίνη 4.1 g/dl.

Γενική ούρων: χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Αέρια αίματος (σε συνθήκες περιβάλλοντος): pH=7,44, pO<sub>2</sub>=89 mmHg, pCO<sub>2</sub>=38 mmHg, HCO<sub>3</sub>= 26,8, Sat 97%.

Σπυρομέτρηση: FEV<sub>1</sub>=2250/3690 ml (60,9%) και FVC=2930/4730 ml (61,9%), FEV<sub>1</sub>/FVC=76,7%.

#### ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

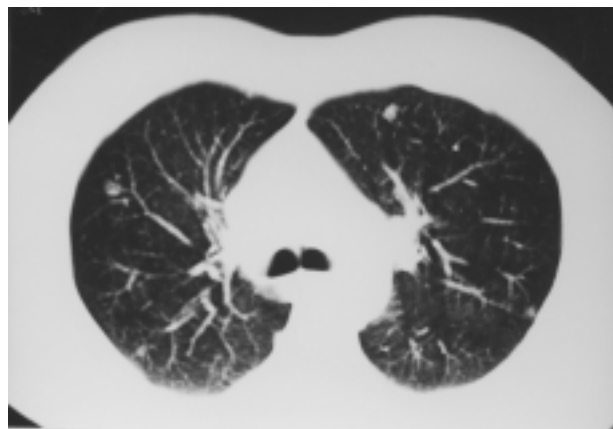
Ο ασθενής αρχικά υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία θώρακος, όπου ανεδείχθησαν οι πολλαπλές οζώδεις σκιάσεις στον πνεύμονα, χωρίς παρουσία διογκωμένων λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο (Εικόνα 2). Η εικόνα των πολλαπλών οζωδών πνευμονικών σκιάσεων αμφοτερόπλευρα έδινε την υποψία ύπαρξης μεταστατι-

κής νόσου και έτσι ο ασθενής υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία κοιλίας και εγκεφάλου και σε υπερηχογράφημα θυρεοειδούς και όρχεων. Στην αξονική τομογραφία άνω κοιλίας διαπιστώθηκε μόρφωμα ήπατος, με χαρακτηριστικές που δεν απέκλειαν την ύπαρξη κακοήθειας, ενώ διαπιστώθηκε και διόγκωση του προστάτη αδένος. Το υπερηχογράφημα θυρεοειδούς και όρχεων ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Η συμπληρωματική αξονική τομογραφία κοιλίας με σκιαγραφικό έδωσε τους χαρακτηριστικούς του αιμαγγειώματος για τη βλάβη του ήπατος, ενώ ο εργαστηριακός έλεγχος με PSA ήταν αρνητικός για κακοήθεια σε επανειλημμένα δείγματα.

Οι νεοπλασματικοί δείκτες (CEA, Ca 19-9, AFP, SCC, TPA, CYFRA 21-1, NSE) ήταν εντός φυσιολογικών τιμών, ενώ ο ανοσολογικός έλεγχος του ασθενή ήταν αρνητικός. Ο ασθενής ήταν ευθυρεοειδικός, το SACE ήταν φυσιολογικό, η ανοσοηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών ήταν φυσιολογική και τα αντιπυρηνικά αντισώματα ήταν ασθενώς θετικά. Η Mantoux ήταν αρνητική. Ο έλεγχος για κυτταρομεγαλοϊό ήταν αρνητικός. Οι κυτταρολογικές και οι καλλιέργειες πτυέλων ήταν αρνητικές για κακοήθεια και για παρουσία μυκοβακτηριδίου του Koch, αντίστοιχα.

Η βρογχοσκόπηση ήταν αρνητική για ενδοβρογχική βλάβη. Οι κυτταρολογικές εξετάσεις των δειγμάτων που ελήφθησαν, από έκπλυμα και ξέσματα βρογχικού βλεννογόνου, ήταν αρνητικές για ύπαρξη κακοήθειας.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία πνεύμονος με λεπτή βελόνη υπό αξονικό τομογράφο χωρίς όμως αποτέλεσμα, λόγω μη λήψης διαγνωστικού υλικού. Η διενέργεια ανοικτής βιοψίας πνεύμονος θεωρήθηκε επιβεβλη-



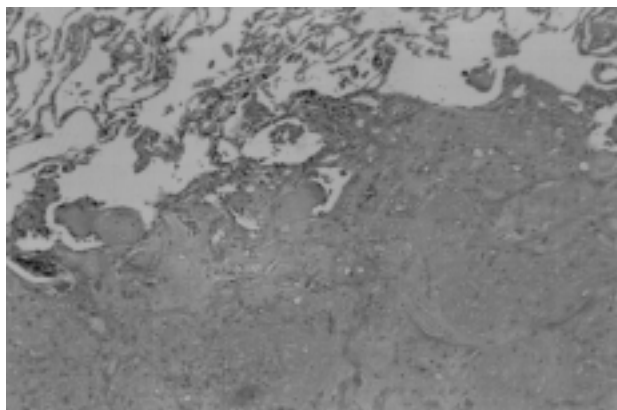
Εικόνα 2. Αξονική τομογραφία θώρακος (βλέπε κείμενο).

μένη για την επίτευξη διάγνωσης. Μέσω μικρής δεξιάς πλάγιας θωρακοτομής έγινε σφηνοειδής εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος 3x2,5x1,5 εκατοστών με περιεχόμενο οξίδιο περίπου 1,5 εκατοστού. Ο ασθενής είχε ομαλή μετεγχειρητική πορεία. Η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι επρόκειτο περί λευκόφαιου υπόσκληρου όζου, διαστάσεων 1,4x1,2x1 εκατοστών, με υποκατάσταση του πνευμονικού ιστού από υαλοειδή κολλαγόνο ιστό, πεταλιώδους κατανομής και αδρής στροβιλοειδούς διάταξης, με τάση συγκεντρικής εναπόθεσης γύρω από τα αγγεία, με περιφερικές αθροίσεις πλασματοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και μακροφάγων, δίνοντας τη διάγνωση του πνευμονικού υαλοειδοποιούμενου κοκκιώματος. Αναλυτικά, η χρώση αιματοξυλίνης-εωσίνης ανέδειξε την ύπαρξη συνδετικού ιστού και η χρώση CAB πιστοποίησε την ύπαρξη του κολλαγόνου (Εικόνα 3). Οι χρώσεις LCA, CD68 ανέδειξαν την ήπια φλεγμονώδη διήθηση από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, ενώ οι χρώσεις Congo-red, Ziel-Nielsen, PAS απέκλεισαν τη διάγνωση του αμυλοειδούς, φυματίωσης ή μυκήτων, αντίστοιχα.

Ο ασθενής δεν ακολούθησε ειδική αγωγή, πλην αγωγής για τη χρόνια βρογχίτιδα. Ετέθη σε κλινική και απεικονιστική παρακολούθηση ανά εξάμηνο. Σήμερα, 30 μήνες μετά, δεν παρατηρείται μεταβολή ούτε στην κλινική, ούτε και στην ακτινολογική εικόνα του ασθενή (εικόνα 4 και 5).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

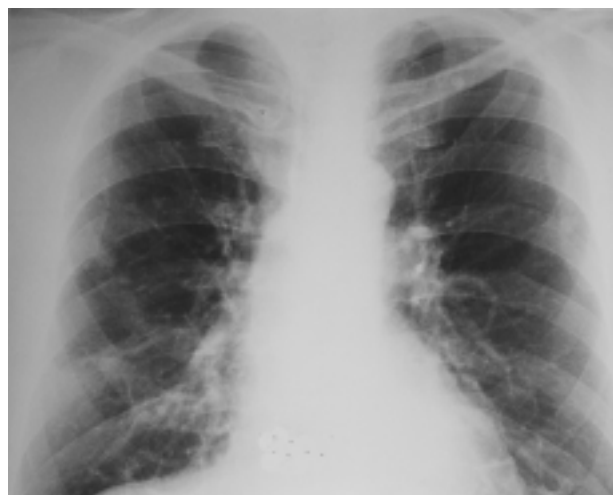
Το πνευμονικό υαλοειδοποιούμενο κοκκίωμα είναι μια εξαιρετικά σπάνια νοσολογική οντότητα που περιέ-



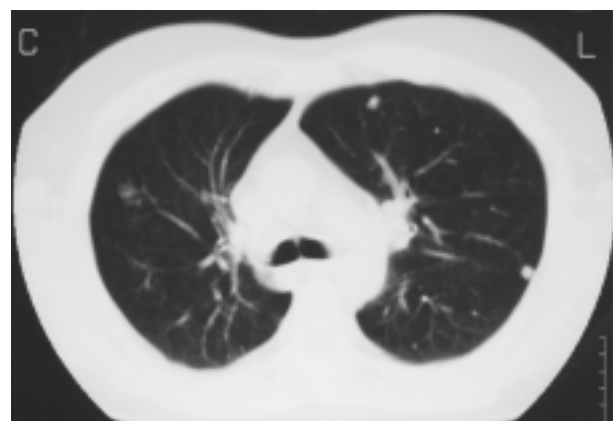
Εικόνα 3. Ιστολογικό παρασκεύασμα. Χρώση αιματοξυλίνης-εωσίνης (x63)

γραψε για πρώτη φορά ο Engleman, το 1977, σε 20 ασθενείς<sup>1</sup>. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών οξωδών σκιάσεων στους πνεύμονες αμφοτερόπλευρα, ενώ σπάνια είναι ετερόπλευρο και σπανιότερο μονήρες. Έκτοτε, παρά το γεγονός ότι έχουν περιγραφεί λιγότερες από 70 περιπτώσεις, το αίτιο της νόσου παραμένει ανεξιχνίαστο<sup>2</sup>.

Η δημιουργία των οξιδίων πιστεύεται ότι αποτελεί υπερβολική ανοσολογική αντίδραση σε αντιγονικό ερέθισμα μετά από λοίμωξη ή αυτοάνοση αντίδραση<sup>1,3</sup>. Το 60% των περιγραφομένων περιστατικών αναφέρουν κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις ύπαρξης αυτοάνοσης αντίδρασης-νόσου, κυρίως με παρουσία θετικών αντιπυρενικών αντισωμάτων και ρευματοειδούς παράγοντα. Η ύπαρξη δεδομένων αυτοάνοσης νόσου σχετίζεται με την παρουσία αμφοτερόπλευρης πνευμονικής



Εικόνα 4. Απλή ακτινογραφία θώρακος μετά από 24 μήνες



Εικόνα 5. Αξονική τομογραφία θώρακος μετά από 26 μήνες

προσβολής<sup>3</sup>. Επίσης έχει περιγραφεί ότι οι περιπτώσεις πνευμονικού υαλοειδοποιούμενου κοκκιώματος και ύπαρξης μεσοθωρακικής ή οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης συνδέονται με προηγούμενο ιστορικό ιστοπλάσματος ή φυματίωσης<sup>4</sup>. Στην περιγραφόμενη περίπτωση, πλην της ύπαρξης των ασθενώς θετικών αντιτυρηνικών αντισωμάτων δεν υπήρχαν άλλες παθολογικές εξετάσεις, στοιχείο που μας επιτρέπει να συνηγορήσουμε περί της αυτοάνοσης αντίδρασης ως πιθανότερης αιτίας της νόσου.

Οι περισσότεροι ασθενείς είναι νέας ή μέσης ηλικίας, χωρίς ιδιαίτερη προτίμηση σε φυλή ή φύλο. Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν ελαφρά κακουχία, με γενικά (πυρετός, καταβολή, φαρυγγίτιδα) ή εκ του αναπνευστικού συμπτώματα (βήχας, δύσπνοια, πλευροδυνία). Σπανιότερα είναι ασυμπτωματικοί, οπότε η πρώτη διάγνωση γίνεται με τυχαία απλή ακτινογραφία θώρακος, όπως και στην περίπτωση του ασθενή μας<sup>5</sup>.

Η ακτινολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών, συνήθως αμφοτερόπλευρων οζιδίων, χωρίς ιδιαίτερη κατανομή στους πνευμονικούς λοβούς. Είναι συμπαγείς, στρογγυλοί, με σαφή όρια και σπάνια χαρακτηρίζονται από επασβέστωση ή κεντρική

νέκρωση. Το μέγεθος των οζιδίων κυμαίνεται από μερικά χιλιοστά έως 15 εκατοστά<sup>6</sup>.

Αν και η πρώτη θεωρούμενη διάγνωση στις περιπτώσεις του πνευμονικού υαλοειδοποιούμενου κοκκιώματος είναι το μεταστατικό νεόπλασμα, θα πρέπει να διαφοροδιαγνώσκεται από την πλειάδα των αιτίων που προκαλούν την ύπαρξη μονήρων ή πολλαπλών, ετερόπλευρων ή αμφοτερόπλευρων οζιδίων στον πνεύμονα και αναφέρονται αναλυτικά στον πίνακα 1<sup>7</sup>.

Η διάγνωση γίνεται πάντοτε μέσω ιστολογικής επιβεβαίωσης. Λόγω της φύσεως των οζιδίων η βιοψία με λεπτή βελόνη υπό αξονικό τομογράφο δεν είναι διαγνωστική. Η βιοψία πνεύμονος (ανοικτή ή VATS) θεωρείται απαραίτητη, όχι μόνο για τη λήψη ιστοτεμαχίου, αλλά και για τον μακροσκοπικό έλεγχο της υπεζωκοτικής κοιλότητας.

Ιστολογικά, οι όζοι συνίστανται από εξωκυττάρια, σκληρές, υαλοειδοποιημένες δέσμες κολλαγόνου, με πεταλιώδη κατανομή και αδρά στροβιλοειδή διάταξη με τάση συγκεντρικής εναπόθεσης γύρω από αγγεία. Παρατηρείται συνοδός ήπια φλεγμονώδης διήθηση από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μακροφάγα<sup>1,8</sup>. Διάφορες ιστοχημικές χρώσεις χρησιμοποιούνται για την επι-

Πίνακας 1. Αίτια δημιουργίας μονήρων ή και πολλαπλών οζωδών πνευμονικών σκιάσεων

| ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ                              | ΚΥΣΤΕΙΣ                       | ΠΑΡΑΣΙΤΩΣΕΙΣ                         |
|------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Πρωτοπαθές καρκίνωμα                  | 1. Βρογχογενής                | 1. Εχινόκοκκος κύστη (E. granulosus) |
| 2. Μεταστατικό καρκίνωμα                 | 2. Περικαρδιακή               | 2. Ασκαρίαση (A. lumbricoides)       |
| 3. Λέμφωμα                               | 3. Δερμοειδής                 | 3. Φιλαρίαση (D. immitis)            |
| 4. Λεμφοϊπερπλαστική νόσος               | 4. Τεράτωμα                   |                                      |
| 5. Αμάρτωμα                              |                               | ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ                           |
| 6. Πρωτοπαθές σάρκωμα                    | ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΚΩΣΕΙΣ          | 1. Αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία       |
| 7. Ενδοβρογχικό καρκινοειδές             | 1. Αιμάτωμα                   | 2. Ενδαγγειακό ενδοθηλίωμα           |
| 8. Μύξωμα                                |                               | 3. Απόλυμα πνεύμονος                 |
| 9. Ίνωμα                                 | ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ           |                                      |
| 10. Νευρογενής όγκος                     | 1. Πνευμονική φυματίωση       | ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ                           |
| 11. Λίπωμα                               | 2. Ιστοπλάσωση                | 1. Κήλες                             |
| 12. Μυοβλάστωμα                          | 3. Κρυπτοκοκκίωση             | 2. Κυκλοτερής ατελεκτασία            |
| 13. Λειομύωμα                            | 4. Ασπεργίλλωση               | 3. Πνευμονικό έμφρακτο               |
| 14. Πλασματοκύττωμα                      | 5. Νοκαρδίαση                 |                                      |
| 15. Σκληρυντικό αιμαγγείωμα              | 6. Χρόνιο πνευμονικό απόστημα |                                      |
| 16. Θύμωμα                               | 7. Κοκκιδιοειδομύκωση         |                                      |
| 17. Ενδομητρίωση                         | 8. Λιπτοειδής πνευμονία       |                                      |
| 18. Μονήρης ινώδης όγκος υπεζωκότα       | 9. Μαζική ίνωση               |                                      |
| 19. Πνευμονική δικτύωση                  | 10. Κοκκιωμάτωση Wegener      |                                      |
| 20. Υμπερνομα (Hibernoma)                | 11. Κομμίωμα                  |                                      |
| 21. Διαυγοκυτταρικός όγκος (Sugar tumor) | 12. Ρευματοειδές κοκκίωμα     |                                      |
|                                          | 13. Σαρκοειδωση               |                                      |
|                                          | 14. Ηωσινόφιλο κοκκίωμα       |                                      |
|                                          | 15. Αμυλοειδωση               |                                      |
|                                          | 16. Μη ειδική κοκκιωμάτωση    |                                      |

βεβαίωση της παρουσίας του κολλαγόνου (CAB, ορσεΐνης), της παρουσίας φλεγμονώδους διήθησης (LCA, CD68), ή την απουσία μυκήτων (PAS), φυματίωσης (Ziehl-Nielsen), αμυλοειδούς (Congo red και Crystal violet). Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν υπάρχει αμφιβολία διάγνωσης, με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορούμε να διακρίνουμε τις ίνες κολλαγόνου σε περιοδικότητα των 64 nm που περιέχει το πνευμονικό υαλοειδοποιούμενο κοκκίωμα, από το ινιδώδες υλικό του αμυλοειδούς<sup>8</sup>.

Το πνευμονικό υαλοειδοποιούμενο κοκκίωμα δεν απαιτεί ειδική θεραπευτική αγωγή και στην πλειονότητα των περιπτώσεων η πρόγνωση είναι καλή ως επί καλότητάς<sup>1,3</sup>. Στο 30% των ασθενών παρατηρείται αύξηση του μεγέθους των όζων και επιδεινούμενη δύσπνοια. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται νέα διαγνωστική βιοψία πνεύμονος<sup>3,6</sup>. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να πα-

ρατηρηθεί οπισθοπεριτοναϊκή ή μεσοθωρακική ίνωση με παγίδευση των αγγείων και ανάλογη συμπτωματολογία<sup>3,6</sup>. Ο ασθενής μας μετά από 30 μήνες είναι στην ίδια κλινική κατάσταση. Δε παρουσιάζει δυσχέρεια στην αναπνοή, τα σπироμετρικά δεδομένα δεν διαφέρουν, η δε αξονική τομογραφία του θώρακος δεν παρουσιάζει την παραμικρή μεταβολή των κοκκιωμάτων, τόσο σε αριθμό όσο και σε μέγεθος.

Συμπερασματικά λοιπόν θα πρέπει να τονίσουμε ότι στο πλαίσιο της διαφορικής διάγνωσης της πολυοζώδους αμφοτερόπλευρης πνευμονοπάθειας έχει θέση το πνευμονικό υαλοειδοποιούμενο κοκκίωμα. Φαίνεται ότι αυτοάνοση αντίδραση αποτελεί την αιτία δημιουργίας του. Η διάγνωση επιτυγχάνεται από το συνδυασμό των κλινικών, ακτινολογικών, και κυρίως των ιστοπαθολογικών δεδομένων.

## SUMMARY

### *Multiple bilateral pulmonary nodules in an asymptomatic male*

**Kotoulas Chr., Dimadi M., Konstantinou M., Patzalis K., Tsiaras J., Kalkandi P., Trompoukis K., Lioulas A., Papadakis E.**

*3rd Thoracic Surgery Dpt, Pulmonary Dpt, Pathology Dpt, Athens Chest Hospital "Sotiria",  
Radiology Dpt, Gennimatas General Hospital, Athens, Greece*

*A case of pulmonary hyalinizing granuloma is presented. The patient was a 61-year-old Caucasian male who was found to have multiple bilateral pulmonary nodules at a routine chest x-ray. The patient was asymptomatic and the nodules were considered as metastatic disease of an abdominal lesion. Complete imaging and extensive laboratory tests excluded the presence of any malignancy. No definite diagnosis was established either by brushing cytology or percutaneous fine needle biopsy. A nodule of the right lung was removed by open lung biopsy. Histological diagnosis was pulmonary hyalinizing granuloma, consisting of hyalinized collagen fibers and bundles infiltrated with chronic inflammatory cells. The patient remains asymptomatic, with no specific therapy and the imaging findings are the same till today, 30 months after the diagnosis. **Pneumon 2001, 14 (2): 156-160***

**Keywords:** *Pulmonary hyalinizing granuloma, pulmonary nodules, asymptomatic, lung biopsy*

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Engleman P, Liebow A, Gmelich J, Friedman PJ. Pulmonary Hyalinizing Granuloma. *Am Rev Resp Dis* 1977; 115:977-1008.
2. Gorini M, Forloni F, Pezzoli A, Pezzica E. Pulmonary Hyalinizing Granuloma. A limited form of Wegener's granulomatosis. *Ann Ital Med Int* 1998; 13, 3:176-179.
3. Yousem SA, Hochholzer L. Pulmonary Hyalinizing Granuloma. *Am J Clin Pathol* 1987; 87:1-6.
4. Patel Y, Ishikawa S, McDonnell KF: Pulmonary hyalinizing granuloma presenting as multiple cavitory calcified nodules. *Chest* 1991; 100, 1720-1721.
5. Ikard RW: Pulmonary Hyalinizing Granuloma. *Chest* 1988; 93, 4:871-872.
6. Ramirez J, Mehta JB, Taylor RA, Byrd RP, Roy TM: Symptomatic Pulmonary Hyalinizing Granuloma. *South Med J* 1998; 91, 9:867-869.
7. Bateson EM: An analysis of 155 solitary lung lesions illustrating differential diagnosis of mixed tumours of the lung. *Clin Radiol* 1965; 16:51.
8. Guccion JG, Rohatgi PK, Saini N. Pulmonary Hyalinizing granuloma; electron microscopic and immunologic studies. *Chest* 1984; 85:571-573.