

# ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC  
SOCIETY

## PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ISSN 1105-848X

www.pneumon.org  
www.mednet.gr/pneumon  
www.hts.org.gr

cited in  
IATROTEK

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ  
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ  
Μεσογείων 152  
Αθήνα 11527  
Νοσοκομείο Νοσημάτων  
Θώρακος Αθηνών  
"Η Σωτηρία"  
Τηλ.: 210 7487723,  
e-mail: pneumon@hts.org.gr

#### ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Εσωτερικού .....€ 6,00  
Μέλη ΕΠΕ - ΕΒΕ .....€ 3,00  
Ειδικευόμενοι - Φοιτητές .....€ 3,00  
Εταιρείες - Οργανισμοί .....€ 12,00  
Βιβλιοθήκες .....€ 12,00  
Εξωτερικού .....\$ U.S. 40

Εκτύπωση:

#### ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ

Μ. Αυγέρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή  
Τηλ: 210.6000.643, fax: 210.6002295  
e-mail: techn@hol.gr

Εκδότης: Μ. Στεφανάκης

#### ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης: Δημοσθένης Μπούρος

Βοηθοί σύνταξης: Μιχάλης Τουμπής  
Επαμεινώνδας Κοσμάς  
Στέλιος Λουκίδης  
Ιωάννης Πνευματικός

#### Διεθνής Συντακτική Επιτροπή

Philippe Astoul (France)  
Bruno Balbi (Italy)  
Robert Baughman (USA)  
Semra Bilaceroglu (Turkey)  
Christopher Bolliger (South Africa)  
Philippe Camus (France)  
John Catravas (USA)  
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)  
Ulrich Costabel (Germany)  
Claudio Donner (Italy)  
Elisabeth Fireman (Israel)  
Joanna Floros (USA)  
Patricia Haslam (UK)  
Talmadge King (USA)  
Richard Light (USA)  
Dario Olivieri (Italy)  
Paco Panadero (Spain)  
Panos Pantelidis (UK)  
Martin Petrek (CZ)  
Vesna Petrovic (Serbia)  
Udaya Prakash (USA)  
Ganesh Raghu (USA)  
Steven Rennard (USA)  
Paola Rotoli (Italy)  
Omerska Sarma (USA)  
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)  
Theocharis Theocharides (USA)  
Argyris Theophilopoulos (USA)  
Athol Wells (UK)

#### Μέλη Εθνικής Συντακτικής Επιτροπής

Ουρανία Αναγνωστοπούλου (Αθήνα)  
Νέστωρ Αγκομαχαλελής (Θεσ/νίκη)  
Παρασκευή Αργυροπούλου (Θεσ/νίκη)  
Θεόδωρος Βασιλακόπουλος (Αθήνα)  
Μίλτος Βασιλείου (Ιωάννινα)  
Νικόλαος Γαλάνης (Θεσ/νίκη)  
Δημήτριος Γεωργόπουλος (Ηράκλειο)  
Μίνα Γκάγκα (Αθήνα)  
Δημήτριος Γκιουλέκας (Θεσ/νίκη)  
Κώστας Γουργουλιάνης (Λάρισα)  
Γεώργιος Δημόπουλος (Αθήνα)  
Κώστας Ζαρογουλίδης (Θεσ/νίκη)  
Κωνσταντίνος Κατής (Αθήνα)  
Νικόλαος Κουλούρης (Αθήνα)  
Αντωνία Κουτσούκου (Αθήνα)  
Κώστας Κωνσταντίνου (Αθήνα)  
Σταύρος Κωνσταντόπουλος (Ιωάννινα)  
Κατερίνα Μαλαγάρη (Αθήνα)  
Αργύρης Μιχαλόπουλος (Αθήνα)  
Γεώργιος Μπαλτόπουλος (Αθήνα)  
Παναγιώτης Μπεχράκης (Αθήνα)  
Γεώργιος Νάκος (Ιωάννινα)  
Δώρα Ορφανίδου (Αθήνα)  
Δημήτριος Πατάκας (Θεσ/νίκη)  
Βλάσης Πολυχρονόπουλος (Αθήνα)  
Αντώνης Ρασιδάκης (Αθήνα)  
Χαράλαμπος Ρούσσοσ (Αθήνα)  
Νικόλαος Σιαφάκας (Ηράκλειο)  
Λάζαρος Σιχλετίδης (Θεσ/νίκη)  
Κώστας Σπυρόπουλος (Πάτρα)  
Ιωάννης Τσανάκας (Θεσ/νίκη)  
Γεώργιος Τσελέπης (Αθήνα)  
Μάριος Φρουδαράκης (Αλεξανδρούπολη)  
Πανδώρα Χριστάκη (Θεσ/νίκη)

**ΠΝΕΥΜΩΝ**

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ  
 ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ  
 GREEK BRONCHOLOGICAL SOCIETY  
 HELLENIC THORACIC SOCIETY  
 QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

**ΠΝΕΥΜΩΝ**

Τόμος 20, Τεύχος 4

Οκτώβριος - Δεκέμβριος 2007

**Περιεχόμενα****ΑΡΘΡΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

- ARDS: 40 χρόνια μετά. Μια σύντομη ματιά στην ιστορία κατανόησης της παθογένειας και της αντιμετώπισης του συνδρόμου**  
 Ι. Πνευματικός ..... 312
- Τελομερή, τελομεράση και αθανασία. Ένας κοινός σύνδεσμος μεταξύ καρκίνου και πνευμονικής ίνωσης**  
 Α. Τζουβελέκης, Α. Καραμέρης, Δ. Μπούρος ..... 319
- Διαταραχές των T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων στα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα: Νέος ένοχος για μια παλιά υπόθεση;**  
 Ι. Κοτσιανίδης, Ε. Νάκου, Α. Τζουβελέκης, Δ. Μπούρος ..... 325

**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

- Ενδοβρογχική υπερηχογραφία: τεχνικά χαρακτηριστικά και κλινικές εφαρμογές**  
 Μ.Κ. Δωρής, Ι.Μ. Λαμπαδίτης, F.J. Herth ..... 330

**ΘΕΜΑΤΙΚΕΣ ΕΝΟΤΗΤΕΣ**

- Επιφανειοδραστικός παράγοντας των πνευμόνων (*Pulmonary Surfactant*)**  
 Ε. Τζωρτζάκη, Ε. Βλαχάκη, Ν.Μ. Σιαφάκας ..... 356
- Η Ανοσολογία του Αναπνευστικού Συστήματος**  
 Ε. Παπαδάκη, Μ. Βελεγράκη ..... 372

**ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ**

- Κοκκιωματώδης πνευμονίτις μετά από ενδοκυστική έγχυση BCG σε ασθενή με καρκίνο ουροδόχου κύστης**  
 Κ. Πηγάκης, Γ. Μελέτης, Μ. Φερδούτσος, Α. Πενθερουδάκη, Χ. Μπελιάς, Γ. Πατσουράκης, Μ. Κοκκινάκη, Ν. Μπαχλιτζανάκης ..... 395
- Κεραυνοβόλα πολυοργανική ανεπάρκεια από *legionella pneumophila*. Διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα κατά την αντιμετώπιση στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας**  
 Δ. Κωνσταντώνης, Β. Παπαιωάννου, Γ. Κουλιάτσος, Β. Θεοδώρου, Γ. Ξυδόπουλος, Χ. Δραγουμάνης, Α. Πεταλά, Ε. Τερζή, Ι. Πνευματικός ..... 406

**ΓΡΑΜΜΑ ΠΡΟΣ ΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗ**

- Χειρουργική αντιμετώπιση του εμφυσήματος**  
 Θ.Ι. Δόσιος ..... 418

# ARDS: 40 χρόνια μετά

## Μια σύντομη ματιά στην ιστορία κατανόησης της παθογένειας και της αντιμετώπισης του συνδρόμου

### Ιωάννης Πνευματικός

Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

*Ασκέειν περί τα νοσήματα δύο, ωφελέειν ή μη βλάπτειν*

**Ιπποκράτης**, *Επιδημιών* το πρώτων II 11

#### Λέξεις κλειδιά:

- Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων
- Οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας
- Οξεία πνευμονική βλάβη
- Πνευμονική βλάβη από τον μηχανικό αερισμό
- Ιστορική αναδρομή

Το 1967 δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Lancet* ένα άρθρο που περιέγραφε, για πρώτη φορά, σε 12 ασθενείς, ένα καινούργιο σύνδρομο με το όνομα: οξεία αναπνευστική δυσχέρεια σε ενήλικες (acute respiratory distress in adults). Το σύνδρομο χαρακτηρίζονταν από οξεία εισβολή με ταχύπνοια, διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος και υποξαιμία ανθεκτική στη χορήγηση O<sub>2</sub>. Επτά (7) από τους ασθενείς πέθαναν (θνητότητα: 60%) και τα νεκροτομικά ευρήματα αποκάλυψαν πυκνή διήθηση με λευκοκύτταρα και οίδημα πλούσιο σε πρωτεΐνες<sup>1</sup>. Το άρθρο αναγνώριζε, για πρώτη φορά, ότι το σύνδρομο αυτό αποτελούσε την κοινή έκφραση μιας βαριάς βλάβης των πνευμόνων από αιτίες εντελώς διαφορετικές μεταξύ τους, όπως το βαρύ τραύμα, η λιπώδης εμβολή, η παγκρεατίτιδα, η πνευμονία, η εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου και η λήψη φαρμάκων. Σε ένα επόμενο άρθρο τους το 1971 οι Petty και Ashbaugh χρησιμοποίησαν τον όρο «**adult respiratory distress syndrome, ARDS**» υποδηλώνοντας την αντιστοιχία του με το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών (Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS). Το ARDS, ένα νέο είδος πνευμονικού οιδήματος μη καρδιακής αιτιολογίας, είχε ήδη αναδυθεί στο προσκήνιο των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας και έμελλε να ταυτίσει την ιστορία του μαζί τους.

Ο μηχανικός αερισμός με χρήση PEEP (για την αντιμετώπιση των ατελεκτασιών και της υποξυγοναιμίας) υπήρξε εξαρχής η υποστήριξη εκλογής για την αντιμετώπιση του ARDS. Έκτοτε, η χρήση της PEEP ταυτίστηκε με το ARDS. Η τυπική εικόνα μηχανικού αερισμού της εποχής εκείνης περιλάμβανε PEEP 5-10 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> όσο το δυνατό μικρότερο, και TV 12-15 ml/kg με στόχο τη διατήρηση της PaCO<sub>2</sub> σε φυσιολογικά επίπεδα. Δεν ήταν ασυνήθιστη τότε μια πίεση παύσης (Ppl ~100 cm H<sub>2</sub>O)!

Το 1972, η ιδέα του P. Suter για τη χρήση της ιδανικής PEEP (best PEEP) σηματοδότησε μια διαπίστωση τεράστιας σημασίας: η οξυγόνωση των ασθενών με ARDS ήταν κάτι περισσότερο από την απλή αποκατάσταση της PaO<sub>2</sub>. Η αρμονική σύζευξη της μηχανικής του αναπνευστικού με την αιμοδυναμική ήταν απαραίτητη για την επαρκή παροχή του O<sub>2</sub> στους ιστούς<sup>2</sup>.

Στη δεκαετία του 1970, το πρόβλημα της διαφορικής διάγνωσης από το

#### Αλληλογραφία

Ιωάννης Πνευματικός  
Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας  
Διευθυντής ΜΕΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης  
Δραγάνα 68100 Αλεξανδρούπολη  
Τηλ +302551075081  
FAX +302551030423  
Email ipnevmat@med.duth.gr

πνευμονικό οίδημα υδροστατικής αιτιολογίας απασχόλησε έντονα την κλινική πράξη και έρευνα. Η πιθανότητα σύγχυσης ήταν τόσο μεγάλη που η μέτρηση της πίεσης ενσφύνωσης στην πνευμονική αρτηρία με τον καθετήρα Swan-Ganz ήταν απαραίτητη για τη διάγνωση του συνδρόμου<sup>3</sup>. Σήμερα, η τάση αυτή έχει μειωθεί σημαντικά γιατί άλλα πιο ισχυρά κλινικά σημεία ή και στοιχεία από το ιστορικό συνηγορούν υπέρ η αποκλείουν τη διάγνωση του ARDS. Επομένως μια πίεση ενσφύνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP) μεγαλύτερη από το μάλλον αυθαίρετο όριο των 18 mmHg δεν αποκλείει το ARDS (π.χ υπερφόρτωση της κυκλοφορίας με κρυσταλλοειδή υγρά σε σοβαρή σήψη), και, το αντίθετο, μια PCWP μικρότερη των 18 mm Hg δεν συνεπάγεται αναγκαστικά πνευμονικό οίδημα αυξημένης διαπερατότητας (π.χ μείωση κολλοειδοσωματικής πίεσης από υπολευκωματιναιμία).

Την ίδια εποχή η ελκυστική ιδέα της συνεχούς εξωσωματικής φλεβο-αρτηριακής οξυγόνωσης (ECMO) απέτυχε στην πράξη να βελτιώσει τη πρόγνωση του συνδρόμου<sup>4</sup>.

Τη δεκαετία του 80 με την έλευση της υπολογιστικής τομογραφίας διαπιστώθηκε ότι οι πνευμονικές βλάβες στο ARDS ήταν ανομοιογενείς και ασύμμετρες και η όλη κατανομή τους γίνονταν κυρίως προς τις υποκείμενες περιοχές των πνευμόνων<sup>5</sup>. Οι υπεζωκοτικές συλλογές ήταν αρκετά συχνές και έτσι ο ακτινογραφικός διαχωρισμός του ARDS από το οίδημα υδροστατικής αιτιολογίας έγινε ακόμη πιο δύσκολος ή και αδύνατος<sup>6,7</sup>.

Το 1988 οι J Murray και συνεργάτες πρότεινε ένα σύστημα περιγραφής του ARDS που φιλοδοξούσε να εκτιμήσει το μέγεθος της πνευμονικής βλάβης (Lung Injury Scoring, LIS) βαθμολογώντας από 1-4, την PEEP, την PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, τη στατική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος και την έκταση των ακτινογραφικών σκιάσεων. Στον ορισμό γίνονταν μνεία για τους προδιαθεσικούς παράγοντες του συνδρόμου και την παρουσία ή η απουσία ανεπάρκειας άλλων οργάνων<sup>8</sup>. Παρά την ευρεία χρήση στην κλινική πράξη και την έρευνα η χρησιμότητα του LIS αποδείχθηκε μάλλον περιορισμένη επειδή στερούνταν προγνωστικής αξίας και κριτηρίων αποκλεισμού του υδροστατικού πνευμονικού οιδήματος<sup>9</sup>.

Το 1992 η Αμερικανική και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας σε Συνδιάσκεψη Ομοφωνίας τους (American European Consensus Conference, AECC) για διευκολύνουν την κλινική και επιδημιολογική έρευνα εισήγαγαν ένα νέο όρο στην περιγραφή του συνδρόμου: Την οξεία πνευμονική βλάβη (**acute lung injury, ALI**) που ορίστηκε ως «**φλεγμονώδες σύνδρομο των πνευμόνων** με αυξημένη διαπερατότητα της κυψελιδοτριχοειδικής

μεμβράνης που συνοδεύεται από ένα σύνολο κλινικών, ακτινολογικών και φυσιολογικών διαταραχών που δεν σχετίζονται, αλλά μπορεί να *συνυπάρχουν, με αυξημένη πίεση στον αριστερό κόλπο ή τα πνευμονικά τριχοειδή*. Η ALI συχνά είναι αποτέλεσμα της σήψης, της εισρόφησης, της πνευμονίας και του πολλαπλού τραύματος και λιγότερο συχνά του καρδιοπνευμονικού bypass, των μαζικών μεταγγίσεων, της λιπώδους εμβολής, και της παγκρεατίτιδας<sup>10</sup>. Ο νέος ορισμός είχε δυο πλεονεκτήματα: Πρώτον, διαβάθμιζε τη βαρύτητα του συνδρόμου σε ALI (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><300) και ARDS (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><200) γεγονός που διευκόλυνε σημαντικά την κλινική έρευνα και, δεύτερον ήταν σχετικά απλός για χρήση στην κλινική πράξη<sup>9</sup>. Η απλότητα, όμως, του νέου ορισμού αποτελεί ταυτόχρονα και το μειονέκτημά του, επειδή δεν αναφέρεται σε παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση ούτε στη συνύπαρξη ανεπάρκειας άλλων οργάνων<sup>11</sup>. Επιπλέον, «οι διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος που είναι συμβατές με πνευμονικό οίδημα» στερούνται επαρκούς ειδικότητας για τη διάγνωση του συνδρόμου ακόμη και από πεπειραμένους ειδικούς<sup>12</sup>.

Στα μέσα της δεκαετίας του 90 αρχίζει να διαφαίνεται μια σημαντική μείωση της θνητότητας από το ARDS παρόλο που καμιά νέα θεραπεία δεν είχε αποδειχθεί αποτελεσματική στην κλινική πράξη<sup>13</sup>. Η εξήγηση αποδίδεται από τους περισσότερους στη γενικότερη πρόοδο της Εντατικής Θεραπείας δηλαδή στον καλύτερο έλεγχο των λοιμώξεων στην έγκαιρη αναζωογόνηση, και στην καλύτερη αντιμετώπιση δευτερογενών προβλημάτων όπως η προφύλαξη από τα έλκη από stress, την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και τη νοσοκομειακή πνευμονία.

Πλησιάζοντας προς το 2000 ένα πλήθος στοιχείων, κυρίως από πειραματικές αλλά και από κλινικές παρατηρήσεις είχε συσσωρευθεί στη βιβλιογραφία που έδειχνε καθαρά ότι ο συμβατικός αερισμός με μεγάλους αναπνεόμενους όγκους (10-15 ml/kg) μπορούσε να προκαλέσει σημαντικές βλάβες στους πνεύμονες (volotrauma). Ειδικά στο ARDS, και εξ αιτίας της ανομοιογενούς προσβολής των πνευμόνων, οι βλάβες αυτές ήταν εντονότερες και οφείλονταν σε δυο μηχανισμούς: πρώτον στην υπερδιάταση (overdistention) των ανοιχτών κυψελίδων στις υπερκείμενες πνευμονικές περιοχές και δεύτερον στη μηχανική διάσπαση της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης που προκαλείται από τη συνεχή σύγκλιση/διάνοιξη των μικρών αεραγωγών και των κυψελίδων στις μέσες και υποκείμενες πνευμονικές περιοχές. (Η σύγκλιση των μικρών αεραγωγών στο ARDS επέρχεται λόγω χαμηλής τελεο-εκπνευστικής πίεσης (μη επαρκής PEEP), ενώ η διάνοιξή τους απαιτεί πολλαπλάσιες των κανονικών εισπνευ-

στικές πιέσεις). Από θεωρητική άποψη οι βλάβες αυτές είναι αποτέλεσμα διατμητικής τάσης (shear stress) που αναπτύσσεται συνεχώς κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού στο όριο κλειστών και ανοιχτών πνευμονικών μονάδων και που μπορεί να πυροδοτεί ακόμα τοπική ή/και συστηματική φλεγμονή (biotrauma). Το κλινικό σύνδρομο που προέκυπτε από αυτή τη βλαπτική επίδραση του μηχανικού αερισμού στους πνεύμονες έμοιαζε πολύ με το ARDS (!) και έγινε γνωστό ως πνευμονική βλάβη που προκαλείται από τον μηχανικό αερισμό (**ventilator-induced lung injury- VILI**)<sup>14</sup>.

Σύμφωνα με τις παραπάνω διαπιστώσεις η διάνοιξη των κλειστών πνευμονικών περιοχών θα πρέπει να βελτιώνει όχι μόνο την οξυγόνωση αλλά και τις βλάβες του πνευμονικού ιστού από τον μηχανικό αερισμό. Επομένως, η εφαρμογή ενός πιο προστατευτικού για τους πνεύμονες μηχανικού αερισμού (μικρότεροι των συμβατικών αναπνεόμενοι όγκοι) λαμβάνοντας μέριμνα ώστε αυτοί να διατηρούνται «ανοιχτοί» (με εφαρμογή κατάλληλης PEEP) σε όλη τη φάση του αναπνευστικού κύκλου (lung protective and “open” lung approach) ίσως να βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών με ALI/ARDS<sup>15</sup>. Σε πέντε κλινικές μελέτες, σε ασθενείς με ARDS, συγκρίθηκαν ο μηχανικός αερισμός με μικρότερους των συμβατικών αναπνεόμενους όγκους (~6ml/Kgr) και ο αντίστοιχος με συμβατικούς αναπνεόμενους όγκους (συνήθως ~12ml/kg)<sup>15-19</sup>. Σε δυο από αυτές τις μελέτες, η θνητότητα μειώθηκε με τους μικρότερους των συμβατικών αναπνεόμενους όγκους ενώ στις άλλες τρεις δεν σημειώθηκε διαφορά. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα και των πέντε μελετών έδειξαν βελτίωση στη θνητότητα στους ασθενείς με μικρότερους των συμβατικών αναπνεόμενους όγκους ειδικά όταν η Ppl <30 cm H<sub>2</sub>O<sup>20</sup>. Πιο σημαντική από τις πέντε παραπάνω μελέτες θεωρείται αυτή του ARDS Network που παρά τη κριτική που της ασκήθηκε άλλαξε την αντίληψή αλλά και την πρακτική μας στην εφαρμογή του μηχανικού αερισμού<sup>19</sup>.

Την τελευταία δεκαετία παρατηρείται μια έντονη ερευνητική δραστηριότητα διεθνώς που εκτείνεται από

την κατανόηση της παθογένειάς του ALI/ARDS σε υποκυτταρικό επίπεδο μέχρι και την επιδημιολογία του. Η ετερογένεια του συνδρόμου, η σημασία της αλληλεπίδρασης φλεγμονής και πήξης, ο ρόλος του γενετικού πολυμορφισμού στην τελική έκφραση του συνδρόμου αποτελούν μερικά από τα ζητήματα στα οποία καλείται η βασική έρευνα να δώσει απαντήσεις. Το 2002 το NHLBI συγκάλωσε μια ομάδα εργασίας για να χαράξει τις μελλοντικές κατευθύνσεις στην έρευνα του ALI/ARDS<sup>21</sup>. Τα συμπεράσματα συνέκλιναν στη διαπίστωση στο ότι παραμένουν ακόμα μεγάλα αναπάντητα ερωτήματα για το ALI/ARDS που θα απαιτήσουν πολυδιάστατη έρευνα κυρίως στο χώρο των βασικών επιστημών.

Σήμερα, 4 δεκαετίες μετά τη πρώτη περιγραφή του μπορεί κάποιος να βρει στον δικτυακό τόπο Pub-MED περισσότερα από 5000 άρθρα που αφορούν το ALI/ARDS. Όσοι ασχολούμαστε με το συναρπαστικό αντικείμενο της Εντατικής Θεραπείας το θεωρούμε ως «το δικό μας σύνδρομο» όχι μόνο για λόγους ιστορικούς αλλά και γιατί αποτελεί το ιδανικό μοντέλο πολυοργανικής δυσλειτουργίας, όπου η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια συναρτάται άμεσα με σοβαρές διαταραχές της κυκλοφορίας, του μεταβολισμού, της πήξης και της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Με άλλα λόγια το ALI/ARDS αποτελεί την επιτομή της Εντατικής Θεραπείας.

Παρά την τεράστια πρόοδο στην κατανόηση του συνδρόμου, ο μόνος θεραπευτικός χειρισμός που βελτίωσε την επιβίωση των ασθενών με ALI/ARDS τα τελευταία 40 χρόνια ήταν ο μηχανικός αερισμός με μικρότερους των συμβατικών αναπνεόμενους όγκους. Αυτό όμως δεν αποτελεί ειδική θεραπεία για το ALI/ARDS αλλά **αποφυγή της περαιτέρω βλάβης** που επιφέρει ο συμβατικός μηχανικός αερισμός στους πνεύμονες. Η διαπίστωση αυτή καθιστά απόλυτα επίκαιρο το ρητό του Ιπποκράτη στην αρχή της μικρής αυτής ανασκόπησης για τα 40 χρόνια του ALI/ARDS.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά)

# Τελομερή, τελομεράση και αθανασία. Ένας κοινός σύνδεσμος μεταξύ καρκίνου και πνευμονικής ίνωσης

Αργύρης Τζοβελέκης<sup>1</sup>  
Ανδρέας Καραμέρης<sup>2</sup>  
Δημοσθένης Μπούρος<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,  
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης  
<sup>2</sup>Παθολογοανατομικό εργαστήριο, ΝΙΜΤΣ,  
Αθήνα

## Λέξεις κλειδιά:

- Τελομερή
- Τελομεράση
- Αθανασία
- Πνευμονική ίνωση
- Καρκίνος πνεύμονα

## Αλληλογραφία:

Δημοσθένης Μπούρος MD, FCCP  
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο  
Πανεπιστήμιο Θράκης  
Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής,  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης Αλε-  
ξανδρούπολη.  
Τηλ. & Φάξ: +30-25510-76106  
Email: bouros@med.duth.gr

Στους περισσότερους ιστούς και όργανα τα κύτταρα επιδεικνύουν περιορισμένη και διαφορετική βιωσιμότητα. Το γιατί οι διάφοροι κυτταρικοί υποπληθυσμοί χαρακτηρίζονται από διαφορετικό προσδόκιμο ζωής δεν είναι πλήρως κατανοητό. Η διαφορετικότητα αυτή έχει εν μέρει αποδοθεί σε μηχανισμούς που εμπλέκουν τα τελομερή<sup>1</sup>. Τα τελομερή αποτελούν εξειδικευμένες δομές νουκλεοπρωτεΐνης, εντοπίζονται στα άκρα των ευκαρυωτικών χρωμοσωμάτων και συνίστανται από βραχείες, επαναλαμβανόμενες ακολουθίες DNA και από μια πλειάδα σχετιζομένων πρωτεϊνών. Η τελομεράση αποτελεί μια ειδική πολυσύνθετη ριβονουκλεοπρωτεΐνη που καταλύει την προσθήκη των εξανουκλεοτιδικών αλληλουχιών DNA (TTAGGG) στα άκρα των ευκαρυωτικών χρωμοσωμάτων αντιρροπίζοντας την φθορά που υπόκεινται τα τελομερή μετά από κάθε κυτταρική διαίρεση. Με τον τρόπο αυτό η τελομεράση συνεισφέρει στη σταθερότητα, τη λειτουργία και τον πολλαπλασιασμό των χρωμοσωμάτων. Η τελομεράση αποτελείται από δυο βασικές υπομονάδες: την καταλυτική, με δράση ανάστροφης μεταγραφάσης (h-TERT) και την RNA υπομονάδα (hTR)<sup>2</sup>.

Η τελομεράση έχει δειχθεί ότι κατέχει σημαίνοντα ρόλο στην επιμήκυνση της κυτταρικής ζωής, στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση, ενώ έχει συνδεθεί άρρηκτα με την αθανασία των καρκινικών κυτταρικών σειρών<sup>3</sup>. Από την άλλη μεριά διαφορετικά δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η έκφραση ή η επαγωγή της δραστηριότητας του ενζύμου δεν περιορίζεται μόνο σε καρκινικές ή μεταλλαγμένες κυτταρικές σειρές αλλά σχετίζεται και με την ιστική βλάβη και διάφορα ινοπολλαπλασιαστικά νοσήματα<sup>3</sup> που χαρακτηρίζονται από αυξημένο πολλαπλασιασμό και επιβίωση των ινοβλαστών, όπως η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF). Τα κύρια παθογενετικά ευρήματα της IPF αποτελούν η αυξημένη απόπτωση του κυψελιδικού επιθηλίου και οι ινοβλαστικές εστίες. Οι τελευταίες αποτελούν περιοχές πλούσιες σε μεσεγχυματικά κύτταρα με αυξημένο ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού και παρουσία εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, στοιχεία που συνθέτουν το παθολογοανατομικό πρότυπο της συνήθους διάμεση πνευμονίας (UIP)<sup>4</sup>. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι η ενεργός ίνωση της IPF αντανάκλα την παθολογική επούλωση του τραύματος του επιθηλίου ως απάντηση σε πολλαπλά και συνεχιζόμενα βλαπτικά ερεθίσματα. Αντίθετα, άλλοι τύποι πνευμονικής ίνωσης, όπως η

κρυπτογενής οργανοποιός πνευμονία (COP) που χαρακτηρίζεται από διακριτές ινομυξωματώδεις βλάβες, τα σωματία Masson (MB), τα οποία είναι πλήρως αναστρέψιμα, αποτελούν φυσιολογική απάντηση του επιθηλίου σε ένα και μοναδικό βλαπτικό ερέθισμα<sup>4</sup>. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια, ενώ το κυψελιδικό επιθήλιο θεωρούνταν θύμα της ινωτικής διαδικασίας, εντούτοις νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν ότι τα αναγεννητικά πνευμονοκύτταρα τύπου II υπόκεινται μετατροπή σε μεσεγγυματικά κύτταρα μέσω μιας διαδικασίας που καλείται επιθηλιακή - μεσεγγυματική μετάπτωση (epithelial-mesenchymal transition-EMT), συνεισφέροντας έτσι απευθείας στην ινογένεση<sup>5</sup>. Η συνεχής συστράτευση και συντήρηση ενός μεταλλαγμένου φαινοτύπου για τους ινοβλάστες που χαρακτηρίζονται από άμετρο πολλαπλασιασμό, η μετανάστευση και η ανθεκτικότητα στην απόπτωση σε συνδυασμό με το φαινόμενο της επιθηλιακής-μεσεγγυματικής μετάπτωσης προσομοιάζει σε σημαντικό βαθμό με την γενετική εξαλλαγή και μεταπλασία των καρκινικών κυττάρων.

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν αρκετές αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με το ρόλο της τελομεράσης στην ογκογένεση, εντούτοις ο ρόλος της στην ινογένεση παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστος. Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει αυξημένη δραστηριότητα τελομεράσης εκλεκτικά στους ινοβλάστες ποντικών μετά από έγχυση μπλεομυκίνης και μάλιστα πριν τη διαφοροποίησή τους σε μυοϊνοβλάστες<sup>6,7</sup>. Το τελευταίο εύρημα υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι η απώλεια της δραστηριότητας της τελομεράσης εμφανίζει στενή συσχέτιση με τη διαφοροποίηση των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες και πιθανόν να λειτουργεί ως πυροδοτικός παράγοντας για αυτήν τη διαδικασία<sup>8,9</sup>. Επιπρόσθετα, ο Fridlender και οι συν. ενέπλεξαν τη μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου με την απόπτωση του κυψελιδικού επιθηλίου στο πειραματικό μοντέλο της επαγόμενης με μπλεομυκίνη πνευμονικής ίνωσης σε ποντίκια<sup>10</sup>. Ωστόσο, η ανθρώπινη τελομεράση διαφέρει σε σημαντικό βαθμό από την αντίστοιχη του ποντικού, τόσο σε λειτουργικό όσο και σε ρυθμιστικό επίπεδο, ενώ παράλληλα το πειραματικό μοντέλο της μπλεομυκίνης δεν είναι πλήρως αντιπροσωπευτικό της IPF<sup>11</sup>. Πρόσφατες μελέτες γενετικής σε οικογένειες ασθενών με οικογενή IPF ανέδειξαν την πνευμονική ίνωση ως μια ειδική για τον άνθρωπο κλινική εκδήλωση απουσίας έκφρασης της τελομεράσης, όπως ακριβώς έχει αποδειχθεί με τον φαινότυπο της οικογενούς δυσκεράτωσης, ένα σπάνιο σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από μεταλλαγές του γονιδίου της τελομεράσης και από εμφάνιση πνευμονικής ίνωσης που μοιάζει με την IPF (12,13). Πιο συγκεκριμένα,

οι ερευνητές απέδειξαν ότι μεταλλαγές του γονιδίου της τελομεράσης ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για την εμφάνιση δυσλειτουργικής τελομεράσης, γεγονός που οδηγεί σε βραχεία τελομερή στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα και τελικά στη απόπτωση των τελευταίων και στην πυροδότηση της ινωτικής εξεργασίας μέσω επιθηλιακών-μεσεγγυματικών αλληλεπιδράσεων.

Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζονται και από αδημοσίευτα δεδομένα του εργαστηρίου μας. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιήσαμε ποσοτική αντίδραση ανάστροφης μεταγραφάσης πραγματικού χρόνου και δείξαμε μειωμένη έκφραση του ενζύμου σε ιστικά δείγματα ασθενών με IPF συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Στη συνέχεια κατασκευάσαμε δυο ιστικές μικροσυστοιχίες αποτελούμενες από 100 αντιπροσωπευτικά ιστικά δείγματα ασθενών με δυο μορφές πνευμονικής ίνωσης, IPF και COP, καθώς και βιοψίες από την ομάδα ελέγχου. Μελέτες ανοσοϊστοχημείας σε συνδυασμό με υπολογιστική ανάλυση της χρωματικής έντασης αποκάλυψαν μειωμένη έκφραση του ενζύμου στο κυψελιδικό επιθήλιο ασθενών με πνευμονική ίνωση συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Το πιο αξιοσημείωτο εύρημα της μελέτης μας ήταν η αναγνώριση δυο βασικών υποπληθυσμών κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων με βάση τα επίπεδα έκφρασης της τελομεράσης: τελομεράση θετικά (+) κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα τύπου II, τα οποία περιέβαλαν περιοχές ενεργού ίνωσης και επιδείκνυαν υψηλά επίπεδα έκφρασης δεικτών διαφοροποίησης και τελομεράση αρνητικά (-) κύτταρα τα οποία εντοπίστηκαν σε περιοχές εγκατεστημένης ίνωσης στον IPF πνεύμονα και τα οποία εξέφραζαν υψηλά επίπεδα αποπτωτικής δραστηριότητας<sup>14</sup>.

Ένα απλό μηχανιστικό μοντέλο το οποίο προκύπτει από τα παραπάνω δεδομένα είναι ότι οι μεταλλαγές της τελομεράσης μπορεί να είναι υπεύθυνες είτε για τη μειωμένη έκφραση του ενζύμου και συνεπώς για την εμφάνιση βραχέων δυσλειτουργικών τελομερών και την απώλεια κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων είτε πάλι για αυξημένη ενεργοποίηση του ενζύμου η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην κυτταρική υπερπλασία και μεταπλασία των επιθηλιακών κυττάρων, όπως καλείται χαρακτηριστικά το φαινόμενο της επιθηλιακής - μεσεγγυματικής μετάπτωσης. Ωστόσο οι παρατηρήσεις αυτές θέτουν ένα πολύ σημαντικό βιολογικό ερώτημα: πότε κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου και της προοδευτικής μετάπτωσης των φυσιολογικών κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων σε μεσεγγυματικά, συμβαίνει η ενεργοποίηση του ενζύμου της τελομεράσης; Είναι αρκετά ελκυστικό να υποθέσουμε την ύπαρξη ενός κομβικού σημείου όπου η απώλεια της δραστηριότητας της τελομεράσης λόγω βλαπτικών

ερεθισμάτων και/ή κληρονομικών μεταλλαγών στο μόριο του ενζύμου μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων και να προάγει τη γονιδιακή αστάθεια. Η ενεργοποίηση της τελομεράσης υπό συνθήκες γονιδιακής αστάθειας σε συνδυασμό με ένα μικροπεριβάλλον επαναλαμβανόμενων βλαπτικών ερεθισμάτων δύναται να επηρεάσει τη φυσιολογική διαφοροποίηση των πρόγονων κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων και να τα οδηγήσει σε μεσεγχυματικούς φαινοτύπους με αποτέλεσμα την ανώμαλη επανεπιθηλιοποίηση και την έναρξη της ινωτικής εξεργασίας. Απάντηση σε αυτό το ερώτημα μπορεί να μας οδηγήσει ένα βήμα μπροστά στην αποσαφήνιση της παθογένειας της νόσου. Οι διάφορες

θεραπευτικές εφαρμογές με σκοπό την επαγωγή της δραστηριότητας του ενζύμου ή την καθυστέρηση βράχυνσης των τελομερών, πρώιμα κατά τη διάρκεια εξέλιξης της νόσου, μπορούν να αποδειχθούν αρκετά αποτελεσματικές για την αντιμετώπιση της πνευμονικής ίνωσης. Τέλος, η εκτίμηση της δραστηριότητας της τελομεράσης καθώς και του μεγέθους των τελομερών μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιολογικός δείκτης (biomarker) ανίχνευσης των ασθενών υψηλού κινδύνου για μεταλλαγές του ενζύμου και για ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά)



# Διαταραχές των T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων στα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα: Νέος ένοχος για μια παλιά υπόθεση;

**Ιωάννης Κοτσιανίδης<sup>1</sup>**  
**Ευαγγελία Νάκου<sup>1,2</sup>**  
**Αργύρης Τζουβελέκης<sup>2</sup>**  
**Δημοσθένης Μπούρος<sup>2</sup>**

1 Αιματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,  
 2 Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,  
 Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

## Λέξεις κλειδιά:

- T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα (T<sub>reg</sub>)
- Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF)
- Ιδιοπαθής μη ειδική διάμεση πνευμονία (NSIP)
- Σαρκοείδωση

## Αλληλογραφία:

Ιωάννης Κοτσιανίδης, MD, PhD  
 Λέκτορας Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο  
 Πανεπιστήμιο Θράκης  
 Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο  
 Αλεξανδρούπολης  
 Αλεξανδρούπολη 68100  
 Tel: +30-25510-30320; Fax: +30-25510-76154  
 Email: ikotsian@med.duth.gr

Το ανοσοποιητικό σύστημα βρίσκεται σε ένα διαρκές ισοζύγιο μεταξύ της αντιμετώπισης των νοσογόνων παραγόντων και της διατήρησης της ανοσολογικής ανοχής. Η τελευταία αποτελεί τη διαδικασία διάκρισης των ξένων από τα αυτο-αντιγόνα και είναι υπεύθυνη για την καταστολή των υπέρμετρων ανοσολογικών αποκρίσεων και της αντιδραστικότητας κατά αυτοαντιγόνων<sup>1</sup>. Οι μηχανισμοί διατήρησης της ανοσολογικής ανοχής μπορούν να διακριθούν σε τρεις τύπους. Ο πρώτος αφορά την ανοσολογική άγνοια, κατά την οποία τα T και B κύτταρα αδυνατούν να αντιληφθούν την παρουσία αυτοαντιγόνων, είτε λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης των τελευταίων, είτε λόγω της παρουσίας «αιματο-ιστικών» φραγμών<sup>2</sup>. Η κεντρική ανοχή, η οποία επιτυγχάνεται μέσω κλωνικής διαγραφής ή κλωνικής απενεργοποίησης, αποτελεί τον δεύτερο τύπο, ενώ η ανεργία και η ενεργός καταστολή από τα T ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα συνιστούν τον τρίτο τύπο, τον χαρακτηριζόμενο ως περιφερική ανοχή<sup>3</sup>. Ανάμεσα στους διάφορους υποπληθυσμούς των T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων, τα CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup> (T<sub>reg</sub>) κύτταρα απαρτίζουν τον πλέον καλά μελετημένο τόσο στους ανθρώπους, όσο και στα τρωκτικά. Ο μεταγραφικός παράγοντας Forkhead/winged helix (Foxp3) αποτελεί τον πλέον ειδικό δείκτη τους και θεωρείται απαραίτητος για την ανάπτυξη, διαφοροποίηση και λειτουργικότητά τους<sup>3</sup>. Ακόμη, σε αντίθεση με τα CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> κύτταρα, τα T<sub>reg</sub> είναι ανεργικά και παράγουν χαμηλές ποσότητες IL-10, TGF-β και IFN-γ<sup>4</sup>, αλλά καθόλου IL-2 and IL-4. Τα T<sub>reg</sub> ρυθμίζουν τόσο την έμφυτη όσο και την προσαρμοστική ανοσία παρεμποδίζοντας έτσι την εκδήλωση αυτοανοσίας<sup>5</sup>. Πρόσφατα δεδομένα συνηγορούν πως τα T<sub>reg</sub> διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία και παθογένεση των διάχυτων διαμέσων πνευμονοπαθειών (ΔΔΠ). Οι Miyaga και συνεργάτες παρατήρησαν έκπτυξη των T<sub>reg</sub> στο περιφερικό αίμα, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) και προσβεβλημένους ιστούς ασθενών με ενεργό σαρκοείδωση<sup>6</sup>. Ωστόσο, παρά τον υψηλό αριθμό τους και την ισχυρή κατασταλτική δράση τους, τα οποία σύμφωνα με τους συγγραφείς πιθανώς ευθύνονται για την ανεργική κατάσταση που παρατηρείται συχνά στην σαρκοείδωση, τα T<sub>reg</sub> αδυνατούσαν να καταστείλουν επαρκώς την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως του TNF-α και της IFN-γ, επιτρέποντας έτσι τον σχηματισμό κοκκιωμάτων. Ένας βασικός περιορισμός της μελέτης είναι ο ανεπαρκής χαρακτηρισμός των T<sub>reg</sub>. Τα επίπεδα του Foxp3 στο αίμα και το BAL δεν προσδιορίστηκαν με κυτταρομετρία ροής, ούτε με ποσοτική αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσης (qPCR), συνεπώς η

παρατηρούμενη αύξηση των CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> T κυττάρων θα μπορούσε να οφείλεται σε έκπτυξη ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων χωρίς ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες, τα οποία απλά έφεραν τον δείκτη πρώιμης ενεργοποίησης CD25. Η πιθανότητα αυτή υποστηρίζεται περαιτέρω από τα ευρήματα ανεξάρτητης ομάδας ερευνητών που βρήκαν ελαττωμένη έκφραση του Foxp3 mRNA σε CD4<sup>+</sup> κύτταρα από BAL ασθενών με σαρκοειδωση συγκριτικά με τους μάρτυρες, γεγονός ενδεικτικό είτε ποσοτικής, είτε ποιοτικής διαταραχής των Τρυθ<sup>7</sup>. Επιπρόσθετα, περιπλέκοντας ακόμη περισσότερο την κατάσταση, οι δικοί μας ασθενείς με σαρκοειδωση, εμφάνισαν μεγάλο εύρος CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup> κυττάρων στο αίμα και στο BAL, ενώ η λειτουργικότητά τους ήταν φυσιολογική, όπως διαπιστώθηκε με κυτταρομετρία ροής και δοκιμασίες καταστολής αντίστοιχα (μη δημοσιευμένη παρατήρηση). Υποθέτουμε πως η αντιφατικότητα των παραπάνω μελετών πιθανώς αντανάκλα την ετερογένεια της κλινικής εκδήλωσης της σαρκοειδωσης, αν και ο μικρός αριθμός των ασθενών της μελέτης μας δυσχεραίνει, προς το παρόν, την συσχέτιση των επιπέδων των Τρυθ με τη βαρύτητα της νόσου.

Μία, συχνά απαντώμενη στην κλινική πράξη, ΔΔΠ, στην οποία παρατηρούνται συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις συμμετοχής του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF). Η παθογένεση της IPF παραμένει ουσιαστικά άγνωστη, ωστόσο έχει καταδειχθεί πως οι ασθενείς με IPF παρουσιάζουν συστηματική και τοπική ανοσολογική διέγερση, η οποία υποχωρεί μετά από τη χορήγηση στεροειδών<sup>8</sup>. Επιπλέον, πρόσφατα ευρήματα υποστηρίζουν την παρουσία μιας γενικευμένης αυτοάνοσης διαδικασίας, που αφορά και την κυτταρική και την χυμική ανοσία, στους παραπάνω ασθενείς<sup>9</sup>. Δοθέντος του κεντρικού ρόλου των Τρυθ στην αποτροπή εμφάνισης αυτοανοσίας, αποφασίσαμε να διερευνήσουμε τις πιθανές ποσοτικές και ποιοτικές μεταβολές τους σε ασθενείς με IPF και ιδιοπαθή με ειδική διάμεση πνευμονία (idiopathic non specific interstitial pneumonia, NSIP). Σημαντική εξασθένιση της κατασταλτικής δράσης των Τρυθ διαπιστώθηκε τόσο στο αίμα, όσο και στο BAL των ασθενών με IPF, οι περισσότεροι εκ των οποίων παρουσιάζουν επιπλέον χαμηλό αριθμό Τρυθ συγκριτικά με τους μάρτυρες και ασθενείς με NSIP. Αντίθετα, τα Τρυθ εμφανίζουν σημαντική έκπτυξη στο BAL των NSIP ασθενών, ενώ η κατασταλτική τους ικανότητα παραμένει άθικτη. Παρόμοια ευρήματα απέδωσε και η μελέτη βιοψιών πνευμονικού ιστού στις οποίες εκτιμήθηκε η παρουσία Τρυθ με συνδυασμένη χρώση για Foxp3 και CD4.

Η Th2 απόκριση φαίνεται πως κυριαρχεί στην IPF και προάγει την ίνωση μέσω έκκρισης προινωτικών κυτταροκινών στο μικροπεριβάλλον του τραυματισμένου επιθηλίου<sup>10</sup>. Σημειωτέον επίσης πως τα Τρυθ μπορούν να

ελέγξουν όχι μόνο τις Th1, αλλά και τις Th2 ανοσολογικές αποκρίσεις, όπως καταδείχθηκε σε διάφορα in vivo μοντέλα υπερευαισθησίας των αεραγωγών (airway hyper-reactivity, AHR), στα οποία η απουσία Τρυθ ευόδωσε την AHR<sup>11</sup>, ενώ η θετή μεταφορά των ειδικών στην οβαλβουμίνη (OVA) CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> κυττάρων σε ευαισθητοποιημένο στην OVA ποντικό ελάττωσε σημαντικά την έκφραση των Th2 κυτταροκινών στον πνεύμονα μετά από αντιγονικό ερεθισμό των αεραγωγών<sup>12</sup>.

Κατά συνέπεια, μπορεί να εικασθεί πως ο χαμηλός αριθμός και η συστηματική και τοπική δυσλειτουργία των Τρυθ δύναται να απολήξει σε ανεπαρκή έλεγχο της προυπάρχουσας ισχυρής Th2 απόκρισης, ή εναλλακτικά, να συμβάλλει στην εκτροπή της ανοσιακής απάντησης προς Th2 κατεύθυνση. Αντίθετα, τα Τρυθ εμφανίζουν φυσιολογική λειτουργικότητα στους ασθενείς με NSIP, υποδηλώνοντας έτσι την ύπαρξη διαφορετικών παθογενετικών οδών μεταξύ των δύο νοσημάτων. Επιπλέον, το ενδιαφέρον εύρημα της αύξησης των Τρυθ στο BAL ασθενών με NSIP αξίζει περαιτέρω προσοχής, καθώς είναι ενδεικτικό μιας δυνητικά υπέρμετρης καταστολής της τοπικής ανοσίας. Πιθανολογούμε πως η τοπική συσσώρευση των Τρυθ στην NSIP, προκαλείται είτε από εντατική στρατολόγηση των Τρυθ του περιφερικού αίματος, είτε από τοπική έκπτυξη λόγω αναγνώρισης αυτοαντιγόνων πνευμονικού ιστού.

Εναλλακτικά, το υψηλό επίπεδο της φλεγμονής και η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-2, μπορεί να αναστρέψει την ανεργική κατάσταση των Τρυθ προάγοντας τον πολλαπλασιασμό τους. Ανεξαρτήτως πάντως του μηχανισμού, παραμένει να διευκρινιστεί αν η παρατηρούμενη αύξηση των Τρυθ στο πνευμονικό επιθήλιο των ασθενών με NSIP αποτελεί πρωτογενές φαινόμενο, ή απλά αντιπροσωπεύει μια αντιδραστική διεργασία.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα προηγούμενων μελετών και της δικής μας υποστηρίζουν την ύπαρξη διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος στην IPF, ενισχύοντας περαιτέρω την πεποίθηση μιας ανοσολογικής αρχής παθογένεσης. Σε αντίθεση, η NSIP μοιάζει να ακολουθεί διαφορετικό παθογενετικό πρότυπο, ωθούμενο πιθανώς από τοπικά φαινόμενα. Τα ευρήματά μας, αν επιβεβαιωθούν από περαιτέρω μελέτες, μπορούν να ξεδιπλώσουν νέες οδούς για το θεραπευτικό χειρισμό των Τρυθ σε αυτούς τους ανίατους, άγνωστης παθογένειας, τύπους ΔΔΠ, είτε με την θετή μεταφορά των ex vivo εκπτυγμένων Τρυθ<sup>13</sup>, είτε την in vivo επαγωγή τους μέσω διέγερσης με μονοκλωνικά αντισώματα<sup>14,15</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά)

# Ενδοβρογχική υπερηχογραφία: τεχνικά χαρακτηριστικά και κλινικές εφαρμογές

Μιχαήλ Κ. Δωρής<sup>1</sup>  
Ιωάννης Μ. Λαμπαδίτης<sup>2</sup>  
Felix J. Herth<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Πνευμονολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

<sup>2</sup>Πνευμονολογική Κλινική, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας

<sup>3</sup>Τμήμα Εσωτερικής Παθολογίας, Πνευμονολογίας και Εντατικής Θεραπείας, Thoraxklinik, Πανεπιστήμιο Χαϊδελβέργης, Γερμανία

### Λέξεις κλειδιά:

- Ενδοβρογχική υπερηχογραφία
- Ενδοσκοπική υπερηχογραφία
- Καρκίνος πνεύμονος
- Λεμφαδένας
- Σταδιοποίηση
- Δια βελόνης αναρρόφηση

### Αλληλογραφία:

Μιχαήλ Δωρής  
Επίταρος Πνευμονολόγος  
Πνευμονολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ  
Αθήνα, Μεσογείων & Κατεχάκη  
Τηλ.: 210 6995491, Fax: 210 6995491  
E-mail: drmixdoris@yahoo.com

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Η ενδοβρογχική υπερηχογραφία αποτελεί μία σημαντική πρόοδο στον τομέα της βρογχοσκόπησης. Σημαντικά επιστημονικά δεδομένα επιβεβαιώνουν τη χρησιμότητά της στη διάγνωση και σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονος, όπως και σε άλλες κλινικές οντότητες. Έχει μεγάλη σημασία, να είναι οι ενδοσκοπικοί σε θέση να εφαρμόζουν τη μέθοδο και να μεταφράζουν σωστά τα ευρήματα αυτής, ώστε να βελτιστοποιούν τη διάγνωση και τη θεραπεία των ασθενών τους. Το παρόν άρθρο σκοπό έχει να παρουσιάσει μία πρακτική και πλήρη ανασκόπηση της τεχνικής και των ενδείξεών της. *Πνεύμων* 2007, 20(4):330-341.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βρογχοσκόπηση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο σε πολλές διαγνώσεις, ιδιαίτερα στον καρκίνο του πνεύμονος. Ατυχώς το ποσοστό του βρογχικού δέντρου που είναι δυνατό να ελεγχθεί είναι περιορισμένο. Πολλά στοιχεία που θα βοηθούσαν στη διάγνωση και σταδιοποίηση δεν μπορούν να εκτιμηθούν σωστά. Βοήθεια στο σημείο αυτό ήρθε να δώσει η ενδοβρογχική υπερηχογραφία, που επιτρέπει να ελέγξουμε τις περιοχές πέρα και γύρω από το βρογχικό τοίχωμα. Παίρνουμε λοιπόν περισσότερες πληροφορίες που αφορούν τις στοιβάδες του βρογχικού τοιχώματος και τα ανατομικά μέρη του μεσοθωρακίου που βρίσκονται σε κοντινή επαφή με το βρογχικό δέντρο, από ότι θα παίρναμε από άλλες απεικονιστικές μεθόδους όπως η αξονική τομογραφία.

Η ενδοβρογχική υπερηχογραφία είναι μια απεικονιστική τεχνική που συνδυάζει τα χαρακτηριστικά του υπερήχου και της ενδοσκόπησης. Αποτελεί μια από τις σημαντικότερες προόδους που έχουν συντελεστεί στη βρογχοσκόπηση τα τελευταία χρόνια. Με τον καιρό έχουν συγκεντρωθεί σημαντικότερα επιστημονικά δεδομένα που επιβεβαιώνουν τη χρησιμότητά της σε ποικίλες κλινικές οντότητες.

Επίσης εκτός από το να δίνει πληροφορίες για το βρογχικό τοίχωμα και τις περιβάλλουσες αυτό περιοχές, επιτρέπει και τη λήψη δειγμάτων

ιστού κάτω από άμεση καθοδήγηση, βελτιώνοντας έτσι τη διαγνωστική προσπάθεια και τελικά τη θεραπευτική παρέμβαση, αποτρέποντας πλέον επεμβατικές τεχνικές, όπως η μεσοθωρακοσκόπηση, η μεσοθωρακοτομή και η θωρακοτομή.

Το EBUS είναι ένα πολύτιμο εργαλείο που σταδιακά έχει εισέλθει στον διαγνωστικό αλγόριθμο πολλών ασθενειών. Η παρούσα ανασκόπηση σκοπό έχει να προσφέρει ένα πρακτικό οδηγό σε κάθε ενδιαφερόμενο ενδοσκόπο. Οι κύριοι στόχοι είναι να παρουσιαστεί αναλυτικά η τεχνολογία του συστήματος, και να περιγραφεί ο ρόλος του στη διάγνωση και τη σταδιοποίηση του καρκίνου καθώς και άλλων παθήσεων.

## Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ EBUS

Η υπερηχογραφία είναι μια καθιερωμένη τεχνική στην ιατρική εδώ και πολλά χρόνια. Βασίζεται στη δόνηση πιεζοηλεκτρικών κρυστάλλων όταν συμπιέζονται και αποσυμπιέζονται από εναλλασσόμενο ηλεκτρικό ρεύμα. Ο ίδιος κρύσταλλος είναι και ο αποδέκτης τα ανακλώμενων ηχητικών κυμάτων. Η υπερηχογραφική εικόνα επιτυγχάνεται από την εκπομπή ενός κύματος που σε κάποια έκταση αντανάκλαται στα όρια δύο διαφορετικών υλικών και μερικώς μεταδίδεται. Η ηχώ της αντανάκλασης εξαρτάται από τη διαφορά στην αντίσταση των δύο αυτών υλικών.

Οι ιατρικές εφαρμογές των υπερήχων εγκαίρως αναγνωρίστηκαν και αποτέλεσαν μια αξιόπιστη μέθοδο για την εκτίμηση μεγάλου εύρους παθήσεων. Βοήθησαν και στην καθοδήγηση διαγνωστικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Η ενδοσκοπική υπερηχογραφία (EUS), αρχικά στη δεκαετία του '80 χρησίμευε στην απεικόνιση του παγκρέατος, αλλά σύντομα η χρήση της επεκτάθηκε και στην απεικόνιση του γαστρεντερικού σωλήνα, των χοληφόρων και του πυλαίου συστήματος. Δεν μπορούσε όμως να εφαρμοστεί και στο βρογχικό δένδρο εξαιτίας του μεγέθους της.

Η ανάγκη για την εξέλιξη του EBUS γεννήθηκε λόγω της αύξησης των περιστατικών καρκίνου πνεύμονος. Παλαιότερα η διάγνωση και η σταδιοποίηση βασιζόταν στην αξονική τομογραφία και στη συμβατική βρογχοσκόπηση. Και οι δύο αυτές μέθοδοι παρουσιάζουν μειονεκτήματα. Η αξονική τομογραφία έχει περιορισμένη ικανότητα στην απεικόνιση του βρογχικού τοιχώματος και στην εκτίμηση προσβολής των οργάνων του μεσοθωρακίου, ενώ και η βρογχοσκόπηση παρέχει μόνο έμμεσα σημεία για την κατάσταση των ανωτέρω περιοχών.

Η πρώτη περιγραφή του ενδοβρογχικού υπερήχου έγινε από τους Hurter και Hanrath το 1990<sup>1,2</sup>. Τεχνικά προβλήματα, όπως η μετάδοση των ηχητικών κυμάτων δια μέσου αέρα, καθυστέρησαν την εφαρμογή της μεθόδου. Η παρουσία του αέρα στους αεραγωγούς και στο πνευμονικό παρέγχυμα αποτελεί εμπόδιο, που ξεπεράστηκε με την εφαρμογή μπαλονιού γεμάτου με νερό, στο άκρο του καθετήρα. Επιπλέον αναγκαία ήταν η αποφυγή παρακώλυσης του αερισμού, με την παραγωγή μικροσκοπικών καθετήρων που θα μπορούσαν εύκολα να διατείνονται και να συρρικνώνονται. Η μικρή διάμετρος του καναλιού εργασίας των βρογχοσκοπίων ήταν μια σημαντική παράμετρος που οδήγησε στη δημιουργία λεπτότερων καθετήρων και τελικά βρογχοσκοπίου με ενσωματωμένο υπέρηχο στο άκρο του.

Η λύση αυτών των προβλημάτων επέτρεψε τον λεπτομερή έλεγχο των στοιβάδων του βρογχικού τοιχώματος, την αναγνώριση εξωαυλικών παθολογικών εξεργασιών και την καθοδήγηση διαγνωστικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων. Υπάρχουν ακόμη ολόένα και περισσότερες αναφορές ότι η υπερηχογραφική εικόνα μπορεί να προβλέψει τη φύση (καλοήθη ή κακοήθη) των βλαβών.

## EBUS – ΤΕΧΝΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Δύο διαφορετικά συστήματα είναι σήμερα διαθέσιμα. Ο ενδοβρογχικός υπερηχογραφικός καθετήρας (miniprobe) και το βρογχοσκόπιο με ενσωματωμένο υπέρηχο στο άκρο του (EBUS-TBNA) (Εικόνα 1).

Οι ενδοβρογχικοί καθετήρες είναι διαθέσιμοι στο εμπόριο από το 1999 (UM-BS20-26R; Olympus, Tokyo, Japan). Απαιτείται κανάλι εργασίας βρογχοσκοπίου τουλάχιστον 2,6 mm για τη διόδό τους. Στο άκρο του καθετήρα βρίσκεται ένας πιεζοηλεκτρικός κρύσταλλος με δυνατότητα περιστροφής 360°, εντός ενός μπαλονιού που γεμίζει με νερό. Το μπαλόνι γεμίζει έτσι ώστε να επιτυγχάνεται μέγιστη επαφή με τα τοιχώματα των βρόγχων, δημιουργώντας έτσι ένα ιδανικό περιβάλλον για τη μεταφορά των υπερήχων. Το αποτέλεσμα είναι να έχουμε ανάλυση μικρότερη του 1 mm και βάθος διεύθυνσης 4-5 cm, με τη χρησιμοποιούμενη συχνότητα των 20 MHz. Όταν ο καθετήρας εισάγεται σε περιφερικούς αεραγωγούς, απόλυτη επαφή μπορεί να επιτευχθεί και χωρίς το γέμισμα του μπαλονιού. Με τον τρόπο αυτό παράγεται εγκάρσια τομή εικόνα του βρογχικού τοιχώματος και των παρακείμενων δομών 360°. Η μεταχείριση του καθετήρα ακτινωτής εκπομπής πρέπει να είναι προσεκτική, γιατί γωνιώσεις του ή υπερβολικές στροφικές κινήσεις του μπορεί να προκαλέσουν βλάβες και να μειώσουν το χρόνο ζωής του (συνετή χρήση του



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Συστήματα EBUS. Α) Το EBUS-TBNA βρογχοσκόπιο με την αντίστοιχη βελόνα Β) Το άκρο του EBUS-TBNA βρογχοσκοπίου με την κεφαλή υπερήχων 7,5MHz και την κυτταρολογική βελόνα 22G Γ) Miniprobe Δ) Miniprobe με φουσκωμένο μπαλόνι.

επιτρέπει 50-100 εξετάσεις). Ο καθετήρας πρέπει να προστατεύεται με πλαστικό κάλυμμα μίας χρήσης, για αποφυγή μικροβιακού αποικισμού.

Ένα εξειδικευμένο υπερηχοβρογχοσκόπιο είναι διαθέσιμο από το 2004 (XBF-UC160F Olympus, Tokyo Japan). Έχει αποτελέσει ως τώρα ένα πολύτιμο εργαλείο κυρίως στη σταδιοποίηση του καρκίνου. Έχει τη δυνατότητα να πραγματοποιεί σε πραγματικό χρόνο διαβρογχικές αναρροφήσεις ή βιοψίες. Η εξωτερική διάμετρος αυτού του οργάνου είναι 6,9 mm με κανάλι εργασίας 2 mm. Στο άκρο του φέρει κυρτό μετατροπέα, 10 mm σε μήκος και 6,9 mm σε διάμετρο, που εκπέμπει με συχνότητα 7,5 MHz σε κάθετη κατεύθυνση προς τη φορά του βρογχοσκοπίου, με άνοιγμα 50° και με βάθος διείσδυσης 2-5 cm. Η εικόνα επιτυγχάνεται με την άμεση επαφή της κεφαλής στο τοίχωμα ή ακόμα και με τοποθέτηση μπαλονιού και γεμίσματος του, για καλύτερο ακουστικό παράθυρο.

Η υπερηχογραφική εικόνα παράγεται από ένα εξειδι-

κευμένο ανιχνευτή υπερήχων (EU-C60, Olympus, Tokyo, Japan), ή μέσω σύνδεσης με άλλα συμβατά μηχανήματα υπερήχων και ελέγχεται παράλληλα με τη συμβατική ενδοσκοπική εικόνα. Η εικόνα δύναται επίσης να παγώσει, ώστε να μετρηθεί σε δύο διαστάσεις το μέγεθος της βλάβης. Με χρήση επίσης έγχρωμου Doppler μπορεί να γίνει εύκολα ο διαχωρισμός μεταξύ συμπαγών και αγγειακών δομών.

## ΤΕΧΝΙΚΗ EBUS

Ο καθετήρας ακτινωτής εκπομπής είναι ένα εύκαμπτο εργαλείο, που είναι χρήσιμο σε διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές.

Ο έλεγχος στους κεντρικούς αεραγωγούς φέρει κάποιες δυσκολίες που αφορούν στην πρόκληση άπνοιας λόγω του πλήρους αποκλεισμού του αυλού με το γεμάτο μπαλόνι, αλλά και στα πολλά υπερηχογραφικά παράσιτα εξαιτίας μη απόλυτης επαφής σε ορισμένα σημεία. Σε όλα αυτά μπορεί να δοθεί λύση από έμπειρους χειριστές. Όταν χρησιμοποιείται ο καθετήρας στους κεντρικούς αεραγωγούς, ένας συνεργάσιμος ασθενής μπορεί να αντέξει ένα μερικά φουσκωμένο μπαλόνι για σύντομο χρονικό διάστημα. Υπό γενική αναισθησία με καλή προ-οξυγόνωση το μπαλόνι μπορεί να διατηρηθεί φουσκωμένο και για 3 λεπτά. Σε χρήση στην περιοχή των κεντρικών αεραγωγών το άκρο του μπαλονιού πρέπει πάντα να είναι φουσκωμένο με μέγιστη διάμετρο τα 15-20 χιλιοστά. Στην περίπτωση αυτή οι κύριοι βρόγχοι, ο διάμεσος βρόγχος και οι λοβαίοι βρόγχοι αποκλείονται πετυχαίνοντας εικόνα 360°. Αν το σύστημα χρησιμοποιηθεί χωρίς μπαλόνι ή χωρίς πλήρως φουσκωμένο μπαλόνι, η υπερηχογραφική εικόνα καλύπτει ένα μόνο τμήμα του κύκλου. Ο προσανατολισμός και η επεξήγηση των εικόνων τότε μπορεί να είναι δύσκολα. Η ακριβής θέση της βλάβης, η σχέση της με το βρογχικό τοίχωμα και η ακριβής θέση παρακέντησης πρέπει να σημειωθούν. Ο καθετήρας τότε ανασύρεται από το κανάλι εργασίας και λαμβάνονται δείγματα. Στο σημείο αυτό η σύγκριση των δύο υπερηχογραφικών συστημάτων για τη σταδιοποίηση των μεσοθωρακικών λεμφαδένων, είναι υπέρ του EBUS-TBNA διότι επιτρέπει την παρακέντησή τους την ίδια στιγμή που τους εντοπίζει.

Όταν ελέγχουμε τους περιφερικούς αεραγωγούς ή το πνευμονικό παρέγχυμα με το miniprobe συνήθως δεν απαιτείται να γεμίσουμε το μπαλόνι. Επιπλέον έχοντας γνώση της ακτινολογικής εικόνας για το σημείο ύπαρξης της βλάβης, τοποθετούμε τον καθετήρα σε διαφορετικούς βρόγχους του πιθανού λοβού μέχρι να δούμε στην οθόνη τη χαρακτηριστική εικόνα της βλάβης. Τότε ανασύρουμε

τον καθετήρα και προωθούμε λαβίδα βιοψίας ή βούρτσα για τη λήψη δειγμάτων. Σε μερικές περιπτώσεις μπορούμε να συνδυάσουμε τον υπέρηχο και την ακτινοσκόπηση. Βρίσκουμε πρώτα τη βλάβη με τον υπέρηχο και ακολούθως και με την ακτινοσκόπηση. Στη συνέχεια τοποθετούμε τη λαβίδα βιοψίας κάτω από ακτινολογική καθοδήγηση. Με τον τρόπο αυτό αυξάνουμε τις πιθανότητες λήψης δειγμάτων από το κέντρο της βλάβης.

Το EBUS-TBNA μπορεί να χρησιμοποιηθεί και υπό τοπική αναισθησία, αλλά προτιμότερο είναι να εκτελείται η μέθοδος υπό μέθη ή υπό ολική αναισθησία. Οι δύο τελευταίες μέθοδοι επιτρέπουν μεγαλύτερη άνεση στους χειρισμούς, καθόσον η εύρεση των βλαβών και η λήψη δειγμάτων μπορεί να διαρκέσουν από 15 ως και 30 λεπτά.

Και με τον τύπο αυτό υπέρηχου μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μπαλόνι γεμάτο με νερό στο άκρο του βρογχοσκοπίου για ακόμη καλύτερη επαφή. Το υπέρηχο-βρογχοσκόπιο μπορεί να εισαχθεί διαμέσου των ρινικών κοιλοτήτων, προτιμάται όμως η στοματική δίοδος (με ή χωρίς τη χρήση ενδοτραχειακού σωλήνα) διότι προστατεύει τον υπέρηχο από βλάβες. Επίσης σε αντίθεση με το συμβατικό βρογχοσκόπιο, εδώ επιβάλλεται η επαφή του βρογχοσκοπίου με τα τοιχώματα της τραχείας.

Μεσοθωρακικοί ή λοβαίοι λεμφαδένες μικροί μέχρι 3 χιλιοστά μπορούν με ακρίβεια να εντοπιστούν με το EBUS-TBNA. Αν η μικρότερη υπερηχογραφική τους διάμετρος είναι μεγαλύτερη από 5 χιλιοστά θεωρούνται διογκωμένοι. Λεμφαδένες αντίστοιχοι με τη βλάβη πρέπει να παρακεντούνται πρώτοι, ακολούθως οι υποτροπιδικοί και τελικά οι σύστοιχοι. Μετά από την αναγνώριση των λεμφαδένων και των γύρω ανατομικών δομών, μια ειδική βελόνη 20-22 gauge, εισέρχεται στο κανάλι εργασίας, το οποίο τη στιγμή αυτή βρίσκεται σε ουδέτερη θέση. Μόλις δούμε το πλαστικό άκρο στην οθόνη μας, ασφαλίζουμε τη βελόνα στην είσοδο του καναλιού εργασίας. Η σωστή θέση του πλαστικού άκρου είναι απαραίτητη πριν την έναρξη της διαδικασίας παρακέντησης, γιατί αν βρίσκεται εντός του καναλιού εργασίας υπάρχει κίνδυνος βλάβης του βρογχοσκοπίου, ενώ αν βρίσκεται πολύ έξω, χάνεται η επαφή με το βρογχικό τοίχωμα.

Η παρακέντηση στη συνέχεια γίνεται με το γνωστό τρόπο της TBNA. Η βελόνη προωθείται μέσω του τοιχώματος στις παρατραχειακές ή περιβρογχικές δομές, με μία γρήγορη κίνηση. Μόλις βρεθεί εντός της βλάβης, ο εσωτερικός οδηγός ανασύρεται και εφαρμόζουμε αναρροφητική πίεση με μια σύριγγα 20 ml. Μετακινούμε τη βελόνη μπρος-πίσω για περίπου 10-20 sec και μετά την ανασύρουμε καταργώντας πρώτα την αναρρόφηση. Το

υλικό εντός της βελόνας το εμφυσούμε πάνω σε γυάλινες αντικειμενοφόρες πλάκες.

Ο βρογχοσκόπος οφείλει να γνωρίζει, ότι μπορεί μία ή και περισσότερες προσπάθειες να αποβούν άκαρπες στη λήψη υλικού και ο καλύτερος τρόπος για να είναι σίγουρος ότι έλαβε υλικό είναι η παρουσία κινητής μονάδας παθολογοανατομικού εργαστηρίου και άμεση εξέταση των λαμβανομένων δειγμάτων. Με τον τρόπο αυτό, αποτρέπεται μία άσκοπη επανάληψη της εξέτασης, αλλά και αποφεύγεται η περιττή λήψη υλικού (εάν τεθεί από τα πρώτα δείγματα η διάγνωση), με αποτέλεσμα τις λιγότερες επιπλοκές και την ελάττωση του οικονομικού κόστους.

### Υπερηχογραφικά ευρήματα

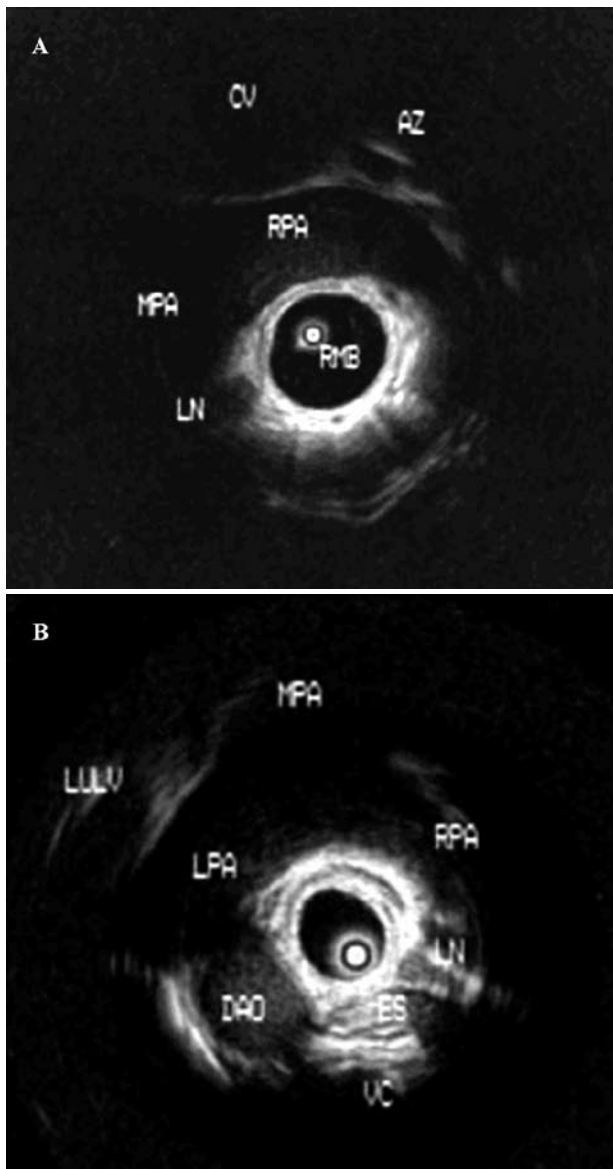
Η επιτυχής εφαρμογή της μεθόδου σχετίζεται με την εμπειρία του χειριστή και τη γνώση της ανατομίας της περιοχής.

Τη στιγμή που ο υπέρηχος θα αποκτήσει επαφή με το βρογχικό τοίχωμα και δούμε την εικόνα στην οθόνη μας, συνιστάται να αναγνωρίσουμε αρχικά οικείου ανατομικούς σχηματισμούς ενδοβρογχικούς (π.χ. τρόπιδες) ή εξωβρογχικούς (π.χ. οισοφάγος, πνευμ. αρτηρία, αορτικό τόξο) για να προσανατολιστούμε καλύτερα (Εικόνα 2).

Η εικόνα του miniprobe θα πρέπει να περιστραφεί για να συμπέσει απόλυτα με την ενδοσκοπική εικόνα. Η παρουσία φυσαλλίδας αέρα εντός του μπαλονιού προκαλεί ένα κωνοειδούς σχήματος ηχητικό παράσιτο, το οποίο πριν την απομάκρυνσή του μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν οδηγό σημείο στην περιστροφή της υπερηχογραφικής εικόνας, για την απόκτηση σωστού προσανατολισμού (περιστρέφουμε την εικόνα μέχρις εκείνου του σημείου που το ηχητικό παράσιτο έρθει στην ίδια θέση που βλέπουμε τη φυσαλίδα στην ενδοσκοπική μας εικόνα).

Όταν το miniprobe βρίσκεται στο κατώτερο τριτημόριο της τραχείας και το μπαλόνι είναι γεμάτο, οι περιβάλλουσες ανατομικές δομές είναι το αορτικό τόξο στα αριστερά, η άζυγος φλέβα στα δεξιά και ο οισοφάγος πίσω (αναγνωρίζεται από τις περισταλτικές κινήσεις και τη γραμμή αέρα). Εντός του δεξιού κυρίου βρόγχου η κύρια πνευμονική αρτηρία αναγνωρίζεται εμπρός και αριστερά, ενώ ο δεξιός της κλάδος προς τα δεξιά. Η άνω κοίλη φλέβα και η άζυγος βρίσκονται πάνω από το δεξιό κλάδο. Προώθηση στο διάμεσο βρόγχο επιτρέπει τον έλεγχο της πνευμονικής αρτηρίας εμπρός, πίσω της την πνευμονική φλέβα και στο οπίσθιο τμήμα της οθόνης τον μεσοθωρακικό υπεζωκότα. Εντός του βρόγχου για το μέσο λοβό αναγνωρίζουμε το έξω τμήμα του μέσου λοβού και τον κάτω λοβό, στη δεξιά και οπίσθια θέση αντίστοιχα.





**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Υπερηχογραφική ανατομία στο επίπεδο του (δε) κύριου βρόγχου (Α) και του (αρ) κύριου βρόγχου (Β). ΑΖ –άζυγος φλέβα; CV – κοίλη φλέβα; DAO –κατιούσα αορτή; ES – οισοφάγος; LN – λεμφαδένας; LPA- (αρ) πνευμονική αρτηρία; LULV –φλέβα (αρ) άνω λοβού; MPA –κύρια πνευμονική αρτηρία; RMB –(δε) κύριος βρόγχος; RPA –(δε) πνευμονική αρτηρία; VC –σπονδυλική στήλη.

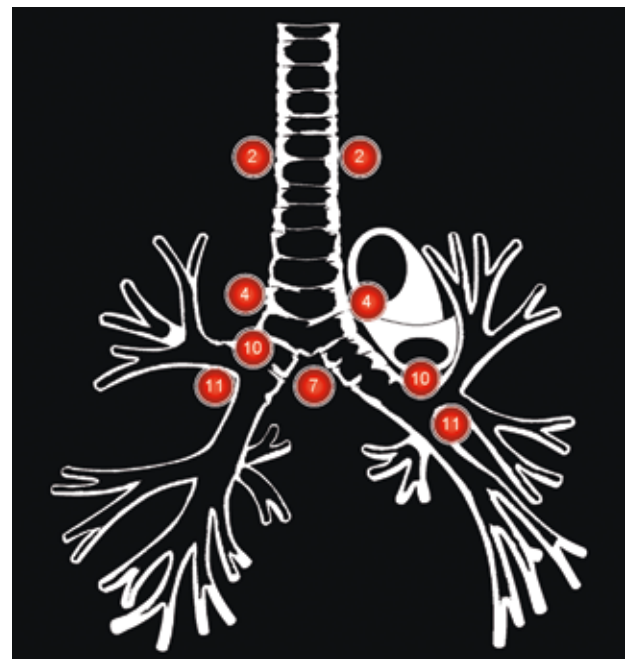
Η πνευμονική αρτηρία αναγνωρίζεται εμπρός, ενώ η πνευμονική φλέβα και ο δεξιός κόλπος στο αριστερό μέρος της οθόνης.

Στην είσοδο του αριστερού κύριου βρόγχου βλέπουμε την αορτή, τον κώνο της πνευμονικής, με την αριστερή και δεξιά πνευμονικές αρτηρίες εμπρός και τον οισοφάγο

με τη σπονδυλική στήλη πίσω. Ο αριστερός κόλπος και η μιτροειδής βαλβίδα είναι ορατά στο απώτερο τμήμα του κύριου βρόγχου.

Οι περιγραφείσες αγγειακές δομές αναγνωρίζονται σαν υποηχογενείς περιοχές. Οι αρτηρίες διακρίνονται από τον συγχρονισμό του παλμού τους στην υπερηχογραφική εικόνα με το ηχητικό σήμα από το παλμικό οξύμετρο. Συνήθως οι φλέβες δεν έχουν παλμό, εκτός αν αυτός μεταδίδεται σ'αυτές από τις παρακείμενες αρτηρίες ή την καρδιά. Εξέταση με Doppler μπορεί να γίνεται (στο EBUS-TBNA) πριν τις βιοψίες, για να αυξήσει τη σιγουριά και να αποφύγουμε την παρακέντηση αγγείων.

Οι λεμφαδενικές ομάδες στις θέσεις 2L και 2R (άνωτεροι αριστεροί και δεξιοί παρατραχειακοί), 4L και 4R (κατώτεροι αριστεροί και δεξιοί παρατραχειακοί), 7 (υποτροπιδικοί), 10 (πυλαίοι) και 11 (μεσολόβιοι) είναι οι πλέον προσπελάσιμοι στο EBUS-TBNA (Εικόνα 3). Σε μερικές περιπτώσεις μπορούμε με την τεχνική αυτή να προσπελάσουμε λεμφαδένες και στις θέσεις 1 (άνωτεροι μεσοθωρακικοί), 3 (οπισθοτραχειακοί) και 12 (λοβαιοί), σύμφωνα με τη γνωστή κατάταξη των Mountain και Dressler. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι η αδυναμία προσέγγισης των ομάδων 5, 6, 8 και 9 (υποαορτικοί, παρααορτικοί, παραοισοφαγικοί



**ΕΙΚΟΝΑ 3.** Σχηματική αναπαράσταση των συνηθέστερα διογκωμένων λεμφαδενικών ομάδων που μπορούν να προσεγγιστούν με το EBUS-TBNA βρογχοσκόπιο (σύμφωνα με τη Mountain-Dressler TNM ταξινόμηση).

και του πνευμονικού συνδέσμου).

Ακόμη και με το EBUS, ο βρογχοσκόπος πρέπει να έχει στο μυαλό του τα ενδοσκοπικά σημάδια για να αποφύγει λάθη στη σταδιοποίηση των λεμφαδένων. Το EBUS-TBNA είναι ιδιαίτερος χρήσιμο στην παρακέντηση της ομάδος 2 γιατί δεν υπάρχουν στην περιοχή χαρακτηριστικά ενδοσκοπικά ευρήματα. Είναι επίσης χρήσιμο στο κάτω τριτημόριο της τραχείας (ομάδα 4) για την αποφυγή παρακέντησης της αζύγου στα δεξιά ή της αορτής και της πνευμονικής στα αριστερά. Οι υποτροπιδικοί λεμφαδένες παρακεντούνται εύκολα με φορά της βελόνας στη μέση και προς τα πίσω και από τις δύο πλευρές της κυρίας τρόπιδος.

Για να βρούμε την ομάδα 10L, ο υπέρηχος πρέπει να αποκτήσει επαφή με το πρόσθιο-πλάγιο τοίχωμα του άνω τμήματος του αριστερού κυρίου βρόγχου, στην είσοδο του αριστερού άνω λοβαίου. Η ομάδα 11R βρίσκεται στο πρόσθιο τμήμα της καρίνας του δεξιού άνω λοβαίου και η ομάδα 11L μεταξύ του αριστερού άνω λοβαίου και του κάτω λοβαίου στην ώρα 9.

Κάτω από ιδανικές συνθήκες λεμφαδένες μικροί ως 3 mm μπορεί να ελεγχθούν με το EBUS. Χαρακτηρίζονται από καλά διαφοροποιημένες υπερηχογενείς περιοχές με ωοειδές, οβάλ ή ελλειψοειδές σχήμα με σαφή όρια. Το EBUS έχει την ικανότητα να ξεχωρίζει τους λεμφαδένες από τις γύρω ανατομικές δομές όπως τα μεγάλα αγγεία, το θυρεοειδή, τον οισοφάγο και τον αριστερό κόλπο. Η διήθηση άλλου οργάνου φαίνεται είτε από μεγάλης έκτασης επαφή, είτε από ασαφή όρια μεταξύ της βλάβης και των μεσοθωρακικών δομών.

Στην περιφέρεια, σε αντίθεση με το λευκό χρώμα του υγιούς πνευμονικού ιστού, που συχνά περιγράφεται ως χιονοθύελλα (snow storm like), οι συμπαγείς μάζες απεικονίζονται σκοτεινές και περισσότερο ομοιογενείς. Συνήθως διαχωρίζονται εύκολα από τους παρακείμενους υγιείς ιστούς με σαφή όρια.

Το σύστημα EBUS (το miniprobe), δίνει τη δυνατότητα να ελέγξουμε τις στοιβάδες του βρογχικού τοιχώματος. Στην τραχεία και στους κυρίους βρόγχους υπάρχουν από 3 ως 7 στοιβάδες (Πίνακας 1).

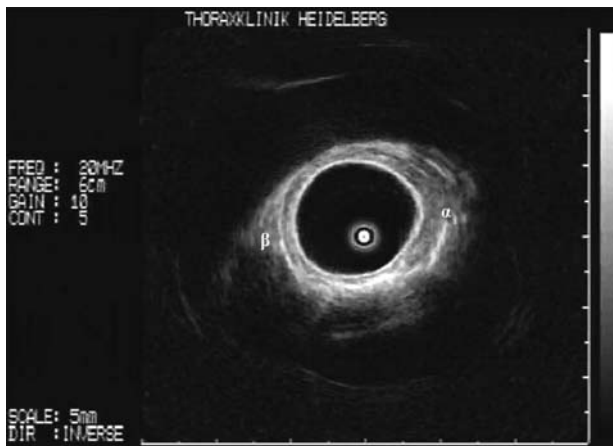
Η καλύτερη συσχέτιση μεταξύ υπερηχογραφικών ευρημάτων και ιστοπαθολογικών αποτελεσμάτων παρουσιάστηκε σε εργασία από τον Kurimoto και συνεργάτες<sup>3</sup>, οι οποίοι τοποθέτησαν βελόνες 23 και 29G εντός των διαφόρων στοιβάδων, χειρουργικών παρασκευασμάτων και περιέγραψαν 5 στοιβάδες στο χόνδρινο τμήμα της τραχείας και 3 στοιβάδες στη μεμβρανώδη μοίρα της. Δύο ακόμη εξωτερικές στοιβάδες έχουν αναφερθεί<sup>5,6</sup> μπορεί όμως να μην είναι ορατές κάτω από μη ιδανικές συνθήκες εξέτασης.

Οι στοιβάδες του χόνδρου είναι ευκολότερο να φανούν γιατί είναι πιο ξεκάθαρες από τις άλλες και χρησιμοποιούνται σαν αναφορά για την εύρεση των υπολοίπων. Διαταραχή του πολύστοιβου προτύπου είναι συνήθως ένδειξη διήθησης από όγκο, μπορεί όμως και να είναι αποτέλεσμα καλοήθους διαδικασίας. Οι κακοήθεις ιστοί είναι συνήθως υποηχογενείς, έτσι ώστε όταν διηθείται ο χόνδρος το αποτέλεσμα γίνεται εύκολα ορατό (Εικόνα 4). Η κατανόηση των τοιχωματικών δομών είναι απαραίτητη για τη σωστή εκτίμηση του βάθους διήθησης της

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Υπερηχογραφικές στοιβάδες του τραχειοβρογχικού τοιχώματος.

|                            | Στοιβάδα | Ήχος            | Εύρημα   |
|----------------------------|----------|-----------------|--|
|                            | 1η       | Υπερηχογενής    | Χείλος του υπερήχου (μεταξύ μπαλονιού και βλεννογόνου)   |
|                            | 2η       | Υπο/ισοηχογενής | Υποβλεννογόνιος χιτώνας (ενδοπνευμονικοί βρόγχοι) ή υποβλεννογόνιος λείος μυς (εξωπνευμονικοί βρόγχοι και τραχεία) |
| Τραχειοβρογχικό δένδρο     | 3η       | Υπερηχογενής    | Έσω χείλος του χόνδρου (ενδοχόνδριο)   |
|                            | 4η       | Υποηχογενής     | Χόνδρος  |
|                            | 5η       | Υπερηχογενής    | Έξω χείλος του χόνδρου (περιχόνδριο)   |
|                            | 6η       | Υποηχογενής     | υπόστρωμα<br>συνδετικός ιστός  |
|                            | 7η       | Υπερηχογενής    | adventitia   |
| Μεμβρανώδης μοίρα τραχείας | 1η       | Υπερηχογενής    | Ίδια με του τραχειοβρογχικού δένδρου   |
|                            | 2η       | Υποηχογενής     | Λείος μυϊκός ιστός   |
|                            | 3η       | Υπερηχογενής    | adventitia   |





**ΕΙΚΟΝΑ 4.** Διάσπαση των φυσιολογικών στοιβάδων του βρογχικού τοιχώματος από καρκίνωμα στο (δε) κάτω λοβό. α) Καρκίνωμα β) Φυσιολογικό τοίχωμα βρόγχου.

κακοήθειας.

Το κάθε υπερηχογραφικό εύρημα θα πρέπει να αναφέρεται στη βρογχοσκοπική έκθεση.

### Κόστος EBUS και εκπαίδευση

Για να μπορέσει το σύστημα ενδοβρογχικού υπερήχου να αποτελέσει μέρος της ρουτίνας ενός ενδοσκοπικού τμήματος, εκτός από την αγορά του εξοπλισμού (60000-130000 ευρώ), απαραίτητη είναι και η σωστή εκπαίδευση.

Όπως σε όλες τις εφαρμογές υπερήχων, έτσι και στο EBUS η απόκτηση εμπειρίας απαιτεί σημαντική προσπάθεια. Η εξέταση εξαρτάται από τη γνώση του χειριστή και μπορεί να είναι δύσκολη η επεξήγηση των υπερηχογραφικών εικόνων. Παρά την εφαρμογή της στην κλινική πράξη εδώ και κάποια χρόνια, προς το παρόν μόνο λίγα κέντρα την εφαρμόζουν και παράλληλα εκπαιδεύουν γιατρούς. Λόγοι για το ανωτέρω γεγονός μπορεί να είναι το κόστος του εξοπλισμού, η μεγάλη διάρκεια που απαιτείται για την απόκτηση εμπειρίας και η απουσία προγραμμάτων εκπαίδευσης των νέων πνευμονολόγων.

Ο χρόνος που απαιτείται για την απόκτηση ευχέρειας στην τέλεση της μεθόδου είναι μεγαλύτερος συγκριτικά με άλλες διαγνωστικές πνευμονολογικές μεθόδους. Ιδίως στο miniprobe, το οποίο είναι ευαίσθητο εργαλείο που παράγει εικόνες 360°. Ο χειριστής πρέπει να έχει την ικανότητα να συνθέσει στο μυαλό του τρισδιάστατες εικόνες των διαβρογχικών και μεσοθωρακικών δομών.

Το Αμερικανικό Κολλέγιο των Πνευμονολόγων (ACCP)<sup>9</sup> απαιτεί ένα ελάχιστο αριθμό 50 εξετάσεων για την απόκτηση βασικής εμπειρίας και 20-25 προσπάθειες κατ'έτος για

τη διατήρησή της<sup>9,10</sup>. Φυσικά η κατανόηση λεπτομερειών και η παρακέντηση σκιάσεων σε δύσκολες θέσεις απαιτεί περισσότερη εκπαίδευση.

### Ενδείξεις EBUS

Ο αριθμός των κέντρων που διαθέτουν EBUS αυξάνει και καθώς αυξάνουν και οι επιστημονικές μελέτες, διευρύνονται οι ενδείξεις της μεθόδου.

Καθιερωμένες πρακτικές είναι η πρώιμη διάγνωση καρκίνου, η διάγνωση και η σταδιοποίηση του βρογχογενούς καρκίνου καθώς και η εκτίμηση φυσιολογικών και παθολογικών μεσοθωρακικών σχηματισμών.

## A. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

### Πρώιμος καρκίνος

Η διάγνωση του βρογχογενούς καρκίνου γίνεται συνήθως σε προχωρημένα στάδια, με συνέπεια πραγματικά αποτελεσματική θεραπεία να προσφέρεται σε λίγους ασθενείς. Προκαρκινικές ή περιορισμένες κακοήθειες αλλοιώσεις στις αναπνευστικές οδούς, ανακαλύπτο-

### ΠΙΝΑΚΑΣ 2.

| EBUS-ενδείξεις            |   |
|---------------------------|---|
| Καρκίνος πνεύμονα         | Ανίχνευση καρκίνου πρώιμου σταδίου                              |
| Διάγνωση και σταδιοποίηση | Ακριβής εντόπιση του όγκου στο τραχειοβρογχικό δένδρο           |
|                           | Σχέση του όγκου με τις δομές του μεσοθωρακίου                   |
|                           | Ανίχνευση και λήψη δειγμάτων από τους λεμφαδένες                |
|                           | Προσδιορισμός της θέσης και βιοψία περιφερική βλάβης            |
| Μάζες μεσοθωρακικού/όζοι  | Προσδιορισμός της θέσης και της φύσης της βλάβης                |
|                           | Ανατομική σχέση με δομές του μεσοθωρακίου                       |
| Περιφερικές βλάβες        | Ακριβής προσδιορισμός της θέσης της βλάβης                      |
|                           | Ποιοτική εκτίμηση της βλάβης                                    |
| Θεραπευτικές παρεμβάσεις  | Προσανατολισμός της απομάκρυνσης του όγκου                      |
|                           | Επιλογή υποψηφίων για θεραπεία ενδοαυλικώς                      |
|                           | Βοήθεια στην τοποθέτηση stent                                   |
|                           | Αναγνώριση των ορίων του όγκου πριν τη χειρουργική του αφαίρεση |

νται συνήθως τυχαία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε βρογχοσκόπηση για άλλους λόγους. Επίσης η συμβατική βρογχοσκόπηση λευκού φωτισμού δεν ανιχνεύει εύκολα καρκινώματα *in situ*. Το σύστημα EBUS μπορεί να ανακαλύψει πρώιμο καρκίνο και να προσδιορίσει με ακρίβεια το βάθος διείσδυσής του στο βρογχικό τοίχωμα.

Το 1999 οι Kurimoto και συν<sup>3</sup> προσδιόρισαν με ακρίβεια το βάθος της διήθησης συγκρίνοντας υπερηχογραφικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα σε χειρουργικά παρασκευάσματα πνευμονικού ιστού. Σε 23 από 24 βλάβες το βάθος της διήθησης βρέθηκε το ίδιο και με τις δύο μεθόδους, ενδεικτικό της αξιοπιστίας του EBUS. Η έκταση και το βάθος σε όγκους μικρούς ως και 3 mm μπορεί να αναλυθεί πιό ξεκάθαρα από ό,τι με την αξονική τομογραφία<sup>11</sup>.

Επιπλέον το EBUS μπορεί να χρησιμοποιηθεί παράλληλα με την αυτοφθορίζουσα (AF) βρογχοσκόπηση, αυξάνοντας έτσι την ευαισθησία στην ανακάλυψη του πρώιμου καρκίνου. Έχει αποδειχθεί ότι η AF βρογχοσκόπηση συμβάλλει στη διάγνωση αυτών των βλαβών<sup>12</sup>, όμως δύσκολα διαφοροδιαγιγνώσκει εντοπισμένο ουλώδη ιστό από φλεγμονώδεις ή κοκκιωματώδεις αλλοιώσεις. Ο συνδυασμός των δύο μεθόδων μειώνει τα ψευδώς θετικά ευρήματα της AF βρογχοσκόπησης<sup>6,13</sup>. Μια προοπτική μελέτη<sup>13</sup> επιβεβαίωσε τη χρησιμότητα του EBUS στον προσδιορισμό υπόπτων εντοπισμένων βλαβών που είχαν βρεθεί στην AF. Η σωστή ιστολογική πρόβλεψη με την προσθήκη του EBUS ήταν κατά πολύ ανώτερη (91%), συγκρινόμενη με αυτή της AF μόνης (59%).

Σε άλλες περιπτώσεις το miniprobe μπορεί να ανιχνεύσει διήθηση όχι μόνο των βαθύτερων στοιβάδων, αλλά και παρακείμενων δομών, βοηθώντας έτσι στην καλύτερη σταδιοποίηση και στον σχεδιασμό θεραπείας. Σε εργασία από τον Herth και συν.<sup>14</sup> 28% των ασθενών που θεωρήθηκε ότι έχουν καρκίνο *in situ* ή πρώιμο καρκίνο, αποδείχθηκε με το EBUS ότι παρουσίαζαν μεγαλύτερη έκταση της νόσου, στοιχείο που έκανε την τοπική ενδοσκοπική θεραπεία αδύνατη. Συνεπώς το EBUS χρησιμεύει και στην ακριβή εκτίμηση του βάθους διείσδυσης του καρκίνου, ορίζοντας με ακρίβεια τα όριά του, κάνοντας την τοπική ή γενικότερη θεραπεία αποτελεσματικότερη.

### Προχωρημένος καρκίνος

Ο βρογχογενής καρκίνος είναι από τις κυριότερες αιτίες θανάτου. Μετά την ιστολογική επιβεβαίωση, ακολουθεί η σταδιοποίηση. Αυτή περιλαμβάνει το μέγεθος και τη θέση του όγκου, τη σχέση του και την επέκτασή του σε ενδοθωρακικές και εξωθωρακικές δομές. Το ένα τρίτο των υποτιθέμενων θεραπευτικών θωρακοτομών

για NSCLC γίνονται τελικά χωρίς λόγο, εξαιτίας της εύρεσης εκτεταμένης νόσου που δεν είχε αποκαλυφθεί στη σταδιοποίηση<sup>15</sup>.

Ως τώρα βλάβες έξω από το βρογχικό τοίχωμα μπορούσαν να εκτιμηθούν μόνο με έμμεσα σημεία. Με τον ενδοβρογχικό υπέρηχο έγινε εφικτό να διαχωριστούν η διήθηση του τοιχώματος από την εκ των έξω πίεση<sup>3,7,16</sup> και να αποκαλυφθεί η συμμετοχή μεσοθωρακικών οργάνων όπως η αορτή, η πνευμονική αρτηρία, οι πνευμονικές φλέβες, ο οισοφάγος, ακόμη και η σπονδυλική στήλη. Μια προοπτική μελέτη<sup>16</sup> σε 105 ασθενείς έλεγξε τα χαρακτηριστικά των όγκων όπως φαινόταν στο EBUS και στην CT σε σύγκριση με το ιστολογικό παρασκεύασμα. Με τη βοήθεια του EBUS η ακρίβεια στη διάγνωση διήθησης από κεντρικούς όγκους έφτασε το 94%, η ευαισθησία το 89% και η ειδικότητα το 100%, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για την αξονική τομογραφία ήταν 51% για την ακρίβεια, 75% για την ευαισθησία και 28% για την ειδικότητα. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι το EBUS παρέχει τη δυνατότητα για καλύτερη σταδιοποίηση, ορθότερες θεραπευτικές επιλογές και συνεπώς καλύτερη πρόγνωση.

Πρόσφατη εργασία από τον Wakamatsu<sup>17</sup> διερεύνησε την αξία του EBUS στη σταδιοποίηση και άλλων κακοηθειών. Ο υπέρηχος μπόρεσε να ορίσει το βάθος και την έκταση της διήθησης οισοφαγικού και θυρεοειδικού καρκίνου στο τοίχωμα της τραχείας, συμβάλλοντας στον χειρουργικό σχεδιασμό.

### Φλεγμονώδεις παθήσεις

Όσο περισσότερα κέντρα διενεργούν ενδοβρογχικό υπέρηχο, τόσο περισσότερες ενδείξεις διερευνούνται και αναφέρονται. Το EBUS χρησιμοποιείται για να ερευνηθεί και να προσδιοριστεί φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στις δομές του βρογχικού τοιχώματος.

Η χρησιμότητα του miniprobe, έγκειται στον έλεγχο καταστροφής ή όχι, της χόνδρινης στοιβάδας της τραχείας και των κύριων βρόγχων, διευκολύνοντας έτσι τη διάγνωση και την εκτίμηση του τοιχώματος πριν την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent)<sup>18,19</sup>.

Μελέτες έχουν δημοσιευτεί για τη χρήση του υπέρηχου στον προσδιορισμό του πάχους των διαφόρων στοιβάδων του βρογχικού τοιχώματος σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με απόρριψη μοσχεύματος ή λοίμωξη<sup>8</sup> και σε ασθματικούς με αναδιαμόρφωση<sup>20</sup>. Σ'αυτές το EBUS μπορούσε να διακρίνει και να μετρήσει το πάχος των διαφόρων στοιβάδων. Η κλινική της εφαρμογή όμως στο άσθμα είναι δυσκολότερη, παρά το ότι παρέχει σημαντικά στοιχεία για την έρευνα.

## Β. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ

### Βρογχογενής καρκίνος και σταδιοποίηση λεμφαδένων

Η συμμετοχή μεσοθωρακικών λεμφαδένων σε ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο, παίζει σημαντικό ρόλο όχι μόνο στην πρόγνωση, αλλά και στον σχεδιασμό της θεραπείας. Η σταδιοποίηση με ακρίβεια είναι απαραίτητη όπως και η ιστολογική επιβεβαίωση, ειδικά πριν από χειρουργική επέμβαση ή συνδυασμένες προεγχειρητικές θεραπείες. Περίπου 30% των ασθενών που υποβάλλονται σε TBNA μεσοθωρακικών λεμφαδένων, εξαιρούνται από την προοπτική χειρουργικής επέμβασης<sup>21</sup>.

Οι απεικονιστικές μέθοδοι όπως η αξονική τομογραφία, δεν είναι αξιόπιστες σαν μοναδικό μέσο διάγνωσης λεμφαδενικών μεταστάσεων. Το PET scan αυξάνει το διαγνωστικό ποσοστό<sup>22</sup>, αλλά έχει και ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε φλεγμονές. Σε μία μετα-ανάλυση μη επεμβατικών τρόπων εκτίμησης της συμμετοχής του μεσοθωρακίου σε ασθενείς με NSCLC, η αξονική τομογραφία είχε ευαισθησία 57% και ειδικότητα 82%, ενώ το PET scan 84% και 89% αντίστοιχα<sup>23</sup>.

Ο συμβατικός τρόπος τέλεσης της TBNA χωρίς καθοδήγηση, έχει ευαισθησία που ποικίλει ευρέως (15-89%) και σχετίζεται με το μέγεθος και τη θέση της βλάβης, αλλά και με την εμπειρία και τις ικανότητες του βρογχοσκοπού<sup>21,24-27</sup>. Επίσης δεν αποτελεί ρουτίνα σε πολλά κέντρα. Μια από τις ενδείξεις χρήσης του EBUS είναι η καθοδήγηση στην παρακέντηση λεμφαδένων σε ασθενείς με γνωστό ή πιθανό βρογχογενή καρκίνο. Επιτρέπει την τοποθέτηση της βελόνας με ακρίβεια εντός της βλάβης, αυξάνοντας το διαγνωστικό εύρος<sup>28-31</sup>, σε λεμφαδένες μεγέθους ως και 3 mm.

Σε διογκωμένους λεμφαδένες όπως αυτοί απεικονίζονται στην αξονική τομογραφία, υπάρχει σημαντικό στατιστικό πλεονέκτημα στην καθοδηγούμενη παρακέντηση στις ομάδες 2, 4, 10 και 11, ενώ δεν υπάρχει διαφορά στις δύο μεθόδους στην παρακέντηση της ομάδας 7<sup>30</sup>.

Το EBUS έχει καθιερωθεί σαν μία λιγότερο επεμβατική μέθοδος σταδιοποίησης από την μεσοθωρακοσκόπηση. Μπορεί να προσεγγίσει παθολογικούς λεμφαδένες σε περιοχές που δεν είναι προσπελάσιμες στην μεσοθωρακοσκόπηση<sup>29</sup> και βοηθά στην αποφυγή χειρουργικής σταδιοποίησης σε ποσοστό ως και 76% των ασθενών όταν συνδυάζεται με PET scan<sup>31</sup>.

Αυτά τα αποτελέσματα οδήγησαν στην παρουσίαση του εξειδικευμένου υπέρηχο-βρογχοσκοπίου (EBUS-TBNA), που επιτρέπει σε άμεσο χρόνο την παρακέντηση των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου (Εικόνα 5). Η εξέταση έγινε ευκολότερη και τα αποτελέσματα βελτιώθηκαν. Μετά

την πρώτη αναφορά σε χειρουργικά παρασκευάσματα<sup>32</sup>, τα αποτελέσματα απέδειξαν την υπεροχή της μεθόδου στη διάγνωση με συνολική ευαισθησία 94%, ειδικότητα 100% και αρνητική προγνωστική αξία 90%<sup>33-37</sup>.

Δύο μελέτες με διαφορετική μεθοδολογία, σύγκριναν την ευαισθησία του EBUS-TBNA με αυτή άλλων απεικονιστικών μεθόδων στη διερεύνηση του μεσοθωρακίου σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος. Στην πρώτη σε NSCLC χωρίς διογκωμένους λεμφαδένες στην αξονική τομογραφία, υπέβαλαν τους ασθενείς σε EBUS-TBNA και μετά σε χειρουργική σταδιοποίηση<sup>38</sup>. Η συχνότητα μετάστασης σε αρνητικούς λεμφαδένες (σύμφωνα με την αξονική), ήταν 17%. Η ευαισθησία του EBUS-TBNA στην εύρεση κακοήθειας ήταν 92%, η ειδικότητα 100% και η αρνητική προγνωστική αξία 96%. Μειονέκτημα της μελέτης ήταν η μη συγκριτική μελέτη του με το PET scan. Αυτό έγινε σε πρόσφατη εργασία από τους Yasufuku και συνεργάτες<sup>(39)</sup>. Συνέκριναν τα EBUS-TBNA, PET scan και αξονική τομογραφία στη διερεύνηση ασθενών με πρόσφατη διάγνωση κακοήθειας του πνεύμονος, υποψήφιων για χειρουργική επέμβαση. Σε 102 ασθενείς οι αναφερόμενες ευαισθησίες για CT, PET, EBUS-TBNA ήταν αντίστοιχα 77%, 80% και 92%, οι ειδικότητες 55%, 70% και 100% και η διαγνωστική ακρίβεια 61%, 73% και 98%. Συνεπώς η μέθοδος EBUS-TBNA ήταν κατά πολύ ανώτερη των δύο άλλων.

Το συμπέρασμα είναι ότι το EBUS-TBNA βοηθά στην αποφυγή επεμβατικών διαγνωστικών χειρισμών και



**ΕΙΚΟΝΑ 5.** Αναρρόφηση λεμφαδενικών κυττάρων δια βελόνης επί πραγματικού χρόνου με τη χρήση EBUS-TBNA βρογχοσκοπίου. Τα βέλη δείχνουν τη βελόνα. α) Μεγέθυνση λεμφαδένα στη θέση 4R. β) Φυσιολογικός ιστός.

καθ' όσον δεν αναφέρονται παρενέργειες, θεωρείται μιά ιδιαίτερα ασφαλής μέθοδος.

### Άλλες παθολογικές οντότητες με συμμετοχή του μεσοθωρακίου

Το EBUS-TBNA έχει την ικανότητα και μέσω του Doppler που διαθέτει, να διαγνώσει και άλλες συμπαγείς ή αγγειακές δομές<sup>40,41</sup>.

Πρόσφατη εργασία<sup>42</sup> εξέτασε 65 ασθενείς με υποψία σαρκοείδωσης στους οποίους παρακεντήθηκαν 77 λεμφαδένες. Η ευαισθησία ήταν 88% για τα στάδια I, II της σαρκοείδωσης, αποδεικνύοντας την αξία της μεθόδου στη διάγνωση και άλλων παθήσεων.

Μπορεί λοιπόν να αποτελέσει νέα μέθοδο στη διαφορική διάγνωση φλεγμονωδών, λοιμωδών και νεοπλασματικών παθήσεων.

### Γ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ

Συχνά η βρογχοσκόπηση χρησιμοποιείται για την εκτίμηση περιφερικών αλλοιώσεων του πνεύμονος. Οι διαβρογχικές βιοψίες διενεργούνται τυφλά ή υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση και έχουν μεγάλη διακύμανση στη διαγνωστική τους ακρίβεια.

Στα πρώτα στάδια χρήσης του EBUS υπήρχε η εντύπωση ότι δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την εντόπιση των περιφερικών αλλοιώσεων, διότι η παρουσία αέρα στο γειτονικό πνευμονικό παρέγχυμα θα δημιουργούσε ηχητικές αντανάκλασεις. Όμως τελικά η εικόνα συμπαγών ή ακόμη και με ρευστό περιεχόμενο αλλοιώσεων, είναι τελείως διαφορετική από αυτή του φυσιολογικού πνεύμονος, στους υπερήχους. Το EBUS (miniprobe) μπορεί να εντοπίσει τη βλάβη και να αντικαταστήσει ή να συνοδεύσει την ακτινοσκόπηση στην εύρεση απομακρυσμένων αλλοιώσεων. Μπορεί επίσης να δώσει πληροφορίες για τη φύση τους, αφού δύναται να διαχωρίσει την ατελεκτασία από τον όγκο ή τη φλεγμονώδη διαδικασία.

Ο υπέρηχος μπορεί να παράγει λεπτομερείς εικόνες των εσωτερικών δομών των βλαβών (Εικόνα 6). Αποδείχθηκε επίσης ότι μπορεί να παρέχει πληροφορίες για την καλοήγη ή κακοήγη φύση της βλάβης, που να είναι συγκρίσιμες μ'αυτές των ιστοπαθολογικών αποτελεσμάτων. Σε μελέτη των Kurimoto και συν.<sup>43</sup>, δημιουργήθηκε ένα πολύπλοκο σύστημα κατηγοριοποίησης των υπερηχογραφικών εικόνων. Αυτό απλοποιήθηκε σε άλλη μελέτη και προτάθηκε ένα σύστημα 4 προτύπων<sup>44</sup>. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν ότι οι κακοήγεις βλάβες έχουν ανομοιογενείς εσωτερικές ηχογενείς αντανάκλασεις και πρότυπο



**ΕΙΚΟΝΑ 6.** Τοποθέτηση του miniprobe σε περιφερική βλάβη (αδενοκαρκίνωμα) του αρ άνω λοβού. Α) Ακτινοσκοπική εικόνα Β) Η υπερηχογραφική εικόνα αποκαλύπτει α) όγκο, β) μικρό αγγείο, γ) φυσιολογικό πνευμονικό παρέγχυμα.

στικτών υπερηχογενών σημείων (dots), ενώ οι καλοήγεις βλάβες, ομοιογενές εσωτερικό υπερηχογραφικό πρότυπο. Δεν υπάρχει όμως ακόμη ειδικότητα στα ευρήματα και περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν αυτά ή και να προτείνουν άλλη κατηγοριοποίηση.

Επί του παρόντος το EBUS δείχνει να έχει χαμηλή κλινική αξία στη μελέτη και διαφοροδιάγνωση των διαμέσων πνευμονοπαθειών. Μια εργασία συνδύασε τα ευρήματα του EBUS με αυτά του BAL σε ασθενείς με διάμεσες ή κυψελιδικές διηθήσεις, με σκοπό να προτείνει διαφορετικά

υπερηχογραφικά πρότυπα<sup>45</sup>. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι το EBUS ήταν χρήσιμο στην εύρεση κατάλληλων θέσεων για τέλεση BAL ή TBNA, αλλά δεν μπορούσε να βοηθήσει στη διάγνωση των παθήσεων.

Η βασική ένδειξη χρήσης του EBUS (miniprobe) σε περιφερικές αλλοιώσεις, έγκειται στο να κατευθύνει τη λαβίδα βιοψίας ή τη βελόνη αναρρόφησης, εντός της βλάβης. Υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις<sup>46-52</sup> ότι υπό την καθοδήγηση του υπερήχου, η επιτυχία των διαβρογχικών βιοψιών είναι ανάλογη αυτής της ακτινοσκόπησης και κυμαίνεται από 58% ως 80%. Η μέθοδος όμως έχει τα πλεονεκτήματα του χαμηλού ποσοστού επιπλοκών και της αποφυγής έκθεσης σε ακτινοβολία του προσωπικού. Σε μερικές από αυτές τις εργασίες<sup>47,48</sup> χρησιμοποιήθηκε οδηγός πλαστικός καθετήρας για να κατευθύνει καλύτερα τη βιοψία αλλά δεν αποδείχθηκε υπεροχή αυτής της μεθόδου σε σχέση με την προηγουμένως περιγραφείσα. Μια άλλη ένδειξη χρήσης του υπερήχου είναι στη εντόπιση και διάγνωση μικρών βλαβών, μη ορατών στην ακτινοσκόπηση, μειώνοντας έτσι τον αριθμό των διαγνωστικών χειρουργικών επεμβάσεων<sup>51</sup>.

Σε μία πρόσφατη μελέτη οι Eberhardt και συνεργάτες<sup>53</sup> έδειξαν την υψηλή διαγνωστική αξία του συνδυασμού EBUS και ηλεκτρομαγνητικά καθοδηγούμενης βρογχοσκόπησης (ENB) σε περιφερικές βλάβες, συγκρίνοντας τις δύο τεχνικές χωριστά. Ένα σύνολο 120 ασθενών με περιφερικές βλάβες ή μονήρεις όζους χωρίστηκε σε 3 ομάδες: EBUS, ENB και EBUS μαζί με ENB. Στη μελέτη δεν έγινε χρήση ακτινοσκόπησης. Το διαγνωστικό αποτέλεσμα για το συνδυασμό των τεχνικών ήταν 88%, για το EBUS ήταν 67% και για την ENB ήταν 59%, ανεξάρτητα από το μέγεθος και τη θέση της βλάβης. Το ποσοστό πνευμοθώρακα ήταν 6%.

#### Δ. ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ

Εκτός από τη διάγνωση καρκίνου του πνεύμονος, υπάρχει και άλλος ρόλος στον ενδοβρογχικό υπέρηχο, σ' αυτούς αλλά και σε άλλους ασθενείς, εφόσον πολλές από τις ενδείξεις θεραπευτικής βρογχοσκόπησης αφορούν ανωμαλίες που ξεκινούν εκτός της επιφάνειας των βρόγχων.

Η πρώτη αναγνώριση της δυνατότητας του EBUS να στηρίξει θεραπευτικές αποφάσεις, έγινε από τους δημιουργούς του, στις περιπτώσεις βρογχικών στενώσεων που θεραπεύονταν με Laser και με τοποθέτηση ενδοπροθέσεων<sup>1,2</sup>. Το EBUS βοηθά στην ακριβέστερη τοποθέτηση των ενδοπροθέσεων, ελέγχοντας σε πραγ-

ματικό χρόνο τις δυναμικές αλλαγές των αεραγωγών κατά τις αναπνευστικές κινήσεις, εκτιμώντας την κατάσταση των αεραγωγών περιφερικότερα από τη στένωση και εξετάζοντας με ακρίβεια τη διάμετρο και το μήκος του στενωμένου τμήματος, δίνοντας λεπτομέρειες για την πάχυνση της υποβλεννογόνιας στοιβάδας και την καταστροφή του χόνδρου<sup>18,54,55</sup>. Αυτό φυσικά απαιτεί μεγάλη εμπειρία του εξεταστού.

Σε πολλές περιπτώσεις το EBUS ξεχωρίζει τη διήθηση από την απλή πίεση και οριοθετεί την εξωαυλική έκταση του καρκίνου. Έτσι όπως αναφέρθηκε, ο συνδυασμός του με άλλες ενδοβρογχικές μεθόδους οδηγεί στην καλύτερη δυνατή απόφαση και θεραπεία. Οι Miyazu και συνεργάτες<sup>6,11</sup> σχεδίασαν θεραπεία (φωτοδυναμική, χημειοθεραπεία, ακτινοβολία και χειρουργείο) σε επιλεγμένους ασθενείς με κεντρικούς καρκίνους πρώιμων σταδίων, βασίζοντας την απόφασή τους στα ευρήματα του EBUS. Η απόφαση για τον τύπο της θεραπείας ήταν επιτυχημένη και οι ασθενείς παρουσίαζαν πλήρη ύφεση μετά από παρακολούθηση 32 μηνών. Το EBUS χρησιμεύει και για την παρακολούθηση αυτών των ασθενών διότι η ευαισθησία του είναι ανώτερη άλλων απεικονιστικών τεχνικών.

Προεγχειρητικά, με το EBUS μπορούμε να ορίσουμε με ακρίβεια τα όρια της εκτομής και κυρίως να απαντήσουμε στην ερώτηση διήθησης ή όχι της τραχείας και των κυρίων βρόγχων.

Η δυνατότητα του EBUS να στηρίξει θεραπευτικές αποφάσεις μελετήθηκε από τους Herth και συνεργάτες<sup>14</sup>. Σε 1174 εφαρμογές εντός 3 ετών, το miniprobe χρησιμοποιήθηκε μαζί με μηχανική εξαίρεση κακοήθειας (29%), μαζί με Αργόν Πλάσμα (23%), σε τοποθέτηση stent (20%), μαζί με Laser (13%), σε βραχυθεραπεία (11%), σε αφαίρεση ξένου σώματος (2%) και σε ενδοσκοπική παροχέτευση αποστήματος (2%). Καθοδήγησε ή άλλαξε τους θεραπευτικούς χειρισμούς σε 43% των περιπτώσεων. Βοήθησε στην επιλογή ασθενών για ενδοσκοπική παρά για χειρουργική θεραπεία, στην επιλογή του κατάλληλου stent εκεί που η υποβλεννογόνια και η εξωαυλική επέκταση του καρκίνου ήταν άγνωστη, στην ασφαλέστερη χρήση των Laser και αργόν πλάσμα με τον εντοπισμό των μεγάλων αγγειακών κλάδων και στον καθορισμό του βάθους και της έκτασης του καρκίνου προ και μετά τη βραχυθεραπεία.

#### EBUS ANTI EUS

Υπάρχει μια αντιπαράθεση μεταξύ του EBUS-TBNA και του EUS-FNA στη σταδιοποίηση της προσβολής του μεσοθωρακίου. Η δεύτερη μέθοδος δεν εκτελείται από

πνευμονολόγους και είναι πιο δύσκολη στην εφαρμογή της διότι ο οισοφάγος δεν έχει τα χαρακτηριστικά ενδοσκοπικά σημεία όπως το βρογχικό δέντρο, όπου οι λεμφαδένες έχουν συγκεκριμένα σημεία επαφής με τους βρόγχους. Εξαιτίας της ανατομικής θέσης του οισοφάγου το EUS-FNA μπορεί να προσεγγίσει τις λεμφαδενικές ομάδες στο αορτοπνευμονικό παράθυρο, υποτροπιδικά και στο οπίσθιο μεσοθωράκιο (θέσεις 5, 7, 8, 9). Οι περιοχές αυτές εκτός της θέσης 7, δεν είναι προσπελάσιμες στο EBUS-TBNA και έτσι με το EUS-FNA μειώνεται η ανάγκη για μεσοθωρακοσκόπηση ή θωρακοτομή μέχρι και σε ποσοστό 50% των ασθενών με κακοήθεια<sup>56</sup>. Σ' αυτούς, η συνδυασμένη χρήση και των δύο μεθόδων βελτιώνει τη σταδιοποίηση της προσβολής των λεμφαδένων. Συντελεί στην πιο ολοκληρωμένη, λιγότερο επεμβατική και οικονομικότερη εκτίμηση του μεσοθωρακίου, συγκρινόμενη με την καθιερωμένη (gold standard) μεσοθωρακοσκόπηση<sup>36,57,58</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το EBUS έχει καθιερωθεί σε ορισμένα νοσοκομεία και σταδιακά εισέρχεται στην καθημερινή πρακτική και άλλων κέντρων.

Τα δύο συστήματα, miniprobe και EBUS-TBNA, είναι συμπληρωματικά το ένα του άλλου. Το miniprobe είναι πιο

ευέλικτο και μπορεί να αναλύσει κεντρικές και περιφερικές δομές. Αντιθέτως το EBUS-TBNA επιτρέπει την παρακέντηση λεμφαδένων σε πραγματικό χρόνο και απέδειξε την ευαισθησία και την ασφάλειά του στη σταδιοποίηση του μεσοθωρακίου. Ο συνδυασμός EBUS και EUS βελτιώνει τη διάγνωση στις περιπτώσεις N2 και N3.

Το miniprobe μπορεί να αναλύσει επακριβώς το πολύστοιβο βρογχικό τοίχωμα σε περιπτώσεις πρώιμου καρκίνου, διήθησης ή εξωτερικής πίεσης από καρκίνο, να διαχωρίσει κακοήθειες από καλοήθειες βλάβες, να καθοδηγήσει παρακέντηση περιφερικών αλλοιώσεων, να βοηθήσει στην ασφαλέστερη εφαρμογή ενδοβρογχικών επεμβάσεων και να στηρίξει χειρουργικές αποφάσεις.

Ο ρόλος του ενδοβρογχικού υπερήχου αναμένεται να επεκταθεί στο άμεσο μέλλον, υποστηριζόμενος και από μελέτες που αποδεικνύουν τη χρησιμότητά του σε ποικίλες κλινικές εφαρμογές.

Θα πρέπει φυσικά να τονισθεί και πάλι ότι η αξία του αποδεικνύεται από τη μεγάλη εμπειρία που καλείται να έχει ο εξεταστής, καθόσον σε αντίθετη περίπτωση, τόσο το υψηλό του κόστος, όσο κυρίως η εσφαλμένη εκτίμηση, μπορεί να βλάψουν αντί να ωφελήσουν.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά)

# Επιφανειοδραστικός παράγοντας των πνευμόνων (*Pulmonary Surfactant*)

Ελένη Τζωρτζάκη  
Ελίνα Βλαχάκη  
Νικόλαος Μ. Σιαφάκας

Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Κρήτης.

#### Λέξεις κλειδιά:

- Επιφανειοδραστικός παράγοντας,
- Κολλεκτίνες,
- SP-A,
- SP-B,
- SP-C,
- SP-D,
- Ανοσία,
- Γενετική

#### Αλληλογραφία:

Ελένη Τζωρτζάκη  
Λέκτορας Πνευμονολογίας  
Πνευμονολογική Κλινική,  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου,  
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημίου Κρήτης.  
Τηλ: 2810-392433, Φαξ: 2810-542650  
E-mail: tzortzaki@med.uoc.gr

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Ο επιφανειοδραστικός παράγοντας των πνευμόνων (Surfactant) αποτελείται από ένα πολύπλοκο μείγμα λιπιδίων και ειδικών αποπρωτεϊνών και καλύπτει την κυψελιδική επιφάνεια του πνεύμονα. Η κύρια λειτουργία του είναι η διατήρηση χαμηλής επιφανειακής τάσης στον κυψελιδο-αρτηριακό φραγμό και η πρόληψη της κυψελιδικής κατάρρευσης κατά την εκπνοή. Επιπλέον έχει ανοσορρυθμιστικές, ιδιότητες συμβάλλοντας στο σύστημα της φυσικής ανοσίας του πνεύμονα. Η σύνθεση των συστατικών του πραγματοποιείται στον πνεύμονα και συγκεκριμένα στα πνευμονοκύτταρα τύπου II, στα κύτταρα Clara, και στα υποβλεννογόνια κύτταρα. Ειδικές πρωτεΐνες του επιφανειοδραστικού παράγοντα έχουν εντοπιστεί και σε μη-πνευμονικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένης της τραχείας, του εγκέφαλου, των όρχεων, των σιελογόνων αδένων, των δακρυϊκών αδένων, της καρδιάς, του προστάτη, των νεφρών, του παγκρέατος. Τέσσερις ειδικές πρωτεΐνες (Surfactant Proteins) έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα και χαρακτηρίζονται ως πρωτεΐνες A (SPA), B (SPB), C (SPC), και D (SPD). Διαιρούνται σε υδρόφοβες (SP-B και SP-C) οι οποίες μειώνουν την κυψελιδική επιφανειακή τάση και σε υδρόφιλες (SP-A και SP-D) οι οποίες μεσολαβούν πρωτίστως στη φυσική άμυνα του πνεύμονα. Οι ανοσολογικές ιδιότητες των SP-A και SP-D περιλαμβάνουν τη συλλογή και συγκόλληση παθογόνων, τη στρατολόγηση και ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων, την επαγωγή της φαγοκυττάρωσης, την αύξηση της αντίστασης στην έκθεση σε αλλεργιογόνα παρεμβαίνοντας στην αλληλεπίδραση αλλεργιογόνου-ανοσοσφαιρίνης E, στην αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και βασεοφίλων, στην πόλωση των T-λεμφοκυττάρων, αλλά και στην κάθαρση και απομάκρυνση των αποπτωτικών και νεκρωτικών κυττάρων. Ανωμαλίες του επιφανειοδραστικού παράγοντα έχουν συσχετισθεί με διάφορα νοσήματα του ανθρώπου, όπως είναι: τα Αποφρακτικά (Άσθμα, Βρογχιολίτιδα, Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, Σύνδρομο μετά Μεταμόσχευση πνευμόνων), τα μολυσματικά και διαπυητικά (Κυστική Ίνωση, Πνευμονία, Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας), το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας των Ενηλίκων (ARDS), το Πνευμονικό Οίδημα, τα Διάμεσα Νοσήματα (Σαρκοείδωση, Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση, και Πνευμονίτιδα εξ' Υπερευαισθησίας), την Πνευμονική Κυψελιδική Πρωτεϊνωση, αλλά και το κάπνισμα. *Πνεύμων 2007, 20(4):356-363.*



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πνεύμονες καθημερινά καλούνται να αντιμετωπίσουν δυνητικά επικίνδυνα εισπνεόμενα αέρια και σωματίδια, από το περιβάλλον. Από την άλλη μεριά, το αναπνευστικό σύστημα διαθέτει ισχυρούς και πολύπλοκους αμυντικούς μηχανισμούς για την καίρια αντιμετώπιση τέτοιων βλαπτικών παραγόντων.

Στους αμυντικούς μηχανισμούς των πνευμόνων περιλαμβάνονται η ικανότητα φιλτραρίσματος στο ρινοστοματοφάρυγγα, το αντανάκλαστικό του φτερνίσματος, ο βήχας και η βλεννοκορροσική κάθαρση. Στα περιφερικά τμήματα του πνεύμονα οι αμυντικές λειτουργίες περιλαμβάνουν τα ανοσολογικά κύτταρα (συμπεριλαμβανομένων των κυψελιδικών μακροφάγων και των ουδετερόφιλων), τις οψώνινες (ανοσοσφαιρίνες) και τον πνευμονικό επιφανειοδραστικό παράγοντα (surfactant),<sup>1</sup>.

Ο επιφανειοδραστικός παράγοντας καλύπτει την κυψελιδική επιφάνεια του πνεύμονα. Η κύρια λειτουργία του είναι η διατήρηση χαμηλής επιφανειακής τάσης στο φραγμό αέρος υγρού (κυψελιδο-αρτηριακή διεπαφή) και η πρόληψη της κυψελιδικής κατάρρευσης κατά την εκπνοή<sup>2</sup>. Επιπλέον έχει ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες συμβάλλοντας στο σύστημα της φυσικής ανοσίας του πνεύμονα<sup>3,4</sup>.

## ΛΙΠΙΔΙΑ ΤΟΥ ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

Ο επιφανειοδραστικός παράγοντας των πνευμόνων αποτελείται από ένα μοναδικό και πολύπλοκο μείγμα λιπιδίων [85-90%] και ειδικών αποπρωτεϊνών [10%]. Περίπου το 90% του λιπιδικού τμήματος αποτελείται από μείγμα φωσφολιπιδίων, ενώ το υπόλοιπο 10% από τριγλυκερίδια και χοληστερόλη<sup>4</sup>.

Η φωσφατιδυλοχολίνη, αποτελεί περίπου το 80% των ολικών φωσφολιπιδίων του επιφανειοδραστικού παράγοντα και σε μεγάλο ποσοστό ανευρίσκεται πλήρως κορεσμένη. Η κορεσμένη φωσφατιδυλοχολίνη συνήθως ανιχνεύεται ως διπαλμιτολ-φωσφατιδυλοχολίνη [DPPC] και είναι το συστατικό που είναι κυρίως υπεύθυνο για τη μείωση της κυψελιδικής επιφανειακής τάσης<sup>2</sup>. Το υδρόφιλο τμήμα της (χολίνη) συνδυάζεται με την υγρή φάση του κυψελιδικού περιεχομένου, ενώ το υδρόφοβο (παλμιτικό οξύ) με τον αέρα<sup>4</sup>.

## ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΤΟΥ ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

Το πρωτεϊνικό τμήμα του επιφανειοδραστικού παρά-

γοντα αποτελεί περίπου το 10% του ολικού του βάρους. Τέσσερις ειδικές πρωτεΐνες (Surfactant Proteins) έχουν ταυτοποιηθεί και χαρακτηρίζονται ως πρωτεΐνες του επιφανειοδραστικού παράγοντα A (SPA), B (SPB), C (SPC), και D (SPD). Διαιρούνται σε υδρόφοβες (SP-B και SP-C) οι οποίες μειώνουν την κυψελιδική επιφανειακή τάση και σε υδρόφιλες (SP-A και SP-D) οι οποίες μεσολαβούν πρωτίστως στην φυσική άμυνα του πνεύμονα<sup>3</sup>. Οι βιοφυσικές καθώς και οι ανοσολογικές ιδιότητες του πνευμονικού επιφανειοδραστικού παράγοντα συνοψίζονται στον Πίνακα 1<sup>3</sup>.

## ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

Ο τύπος της σύνθεσης και της έκκρισης του επιφανειοδραστικού παράγοντα είναι το πνευμονοκύτταρο τύπου II, το οποίο καλύπτει λιγότερο από το 10% της επιφάνειας των κυψελίδων, αλλά αποτελεί περίπου το 15% του ολικού αριθμού των κυττάρων που βρίσκονται στον πνεύμονα ενηλίκου<sup>4</sup>. Επιπλέον, mRNA και πρωτεΐνες του επιφανειοδραστικού παράγοντα σε μικρότερες ποσότητες, έχουν εντοπιστεί και σε άλλα όργανα.

Τα πνευμονοκύτταρα τύπου II συνθέτουν και τις τέσσερις πρωτεΐνες καθώς και τα λιπίδια του επιφανειοδραστικού παράγοντα, και σχηματίζουν τα αποκαλούμενα πεταλοειδή σωματίδια (lamellar bodies) στο κυταρόπλασμα. Τα ώριμα πεταλοειδή σωματίδια μεταφέρονται στον κυψελιδικό χώρο με μεροκρινή έκκριση, όπου και μετατρέπονται σε σωληναριακή μυελίνη (δίκτυο σωληναρίων υψηλής οργάνωσης). Μετά από το κατάλληλο ερέθισμα όπως η γέννηση ή η βαθιά αναπνοή<sup>5,6</sup> το περιεχόμενο των πεταλοειδών σωματίων εκκρίνεται στο λεπτό υγρό υπόστρωμα που καλύπτει το κυψελιδικό επιθήλιο<sup>6,7</sup>, (Εικόνα 1). Σε μια διαδικασία που διευκολύνεται από την πρωτεΐνη SP-B, δημιουργείται ένα επιφανειακό κυψελιδικό στρώμα, εμπλουτισμένο με φωσφατιδυλοχολίνη το οποίο είναι σε θέση να μειώσει την επιφανειακή τάση επιτρέποντας την έκπτυξη του πνεύμονα<sup>4</sup>.

Οι ειδικές πρωτεΐνες SP-A, SP-B και SP-D του επιφανειοδραστικού παράγοντα συντίθενται επίσης από τα βρογχικά κύτταρα, τα κύτταρα Clara, και από τα υποβλεννογόνια κύτταρα. Δεν είναι γνωστό, ωστόσο, εάν οι λειτουργίες των ειδικών πρωτεϊνών του Surfactant που εκκρίνονται από τα κύτταρα των βρόγχων είναι παρόμοιες με εκείνες των πρωτεϊνών που εκκρίνονται από τα κυψελιδικά κύτταρα. Η έλλειψη λιπιδίων στα εκκριτικά προϊόντα των βρογχικών κυττάρων δείχνουν ότι οι πρωτεΐνες αυτές



**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Βιοφυσικές και Ανοσολογικές Ιδιότητες του Πνευμονικού Επιφανειοδραστικού Παράγοντα (3).

**A) Βιοφυσικές ιδιότητες του επιφανειοδραστικού παράγοντα**

- Αποτροπή της κατάρρευσης των κυψελίδων κατά τη διάρκεια της εκπνοής
- Υποστήριξη της έκπτυξης του πνεύμονα κατά τη διάρκεια της εισπνοής
- Πρόληψη πνευμονικού οιδήματος [εξισορρόπηση υδροστατικών δυνάμεων]
- Σταθεροποίηση και διατήρηση της δομής των μικρών αεραγωγών
- Βελτίωση της βλεννοκροσσώτης κάθαρσης
- Μεταφορά σωματίδια <6 μm στο υπόστρωμα (hyrophase) του υγρού επένδυσης του επιθηλίου
- Διευκόλυνση της μεταφοράς των μορίων και των κυτταρικών συντριμμίων από τις κυψελίδες στους μεγάλους αεραγωγούς με τη μείωση της επιφανειακής τάσης κατά τη διάρκεια του τέλους της εκπνοής (Εικόνα 3)

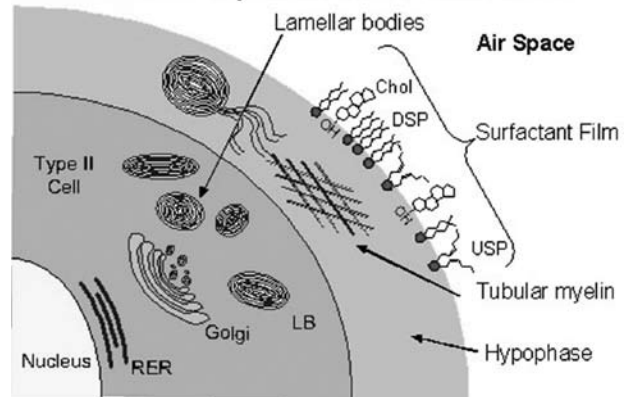
**B) Ανοσολογικές μη βιοφυσικές ιδιότητες του επιφανειοδραστικού παράγοντα**

- Καταστολή του πολλαπλασιασμού και της παραγωγής των ανοσοσφαιρινών και της κυτταροτοξικότητας των λεμφοκυττάρων, διαμέσου των φωσφολιπιδίων.
- Καταστολή της απελευθέρωσης κυτταροκινών (TNF, IL-1, IL-6) από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα.
- Ρύθμιση της φαγοκυττάρωσης, του χημειοτακτισμού και της οξειδωτικής δράσης των μακροφάγων [SP-A και SP-D].
- Ουδετεροποίηση των ενδογενών μεσολαβητών (π.χ. ελεύθερες ρίζες)
- Επαγωγή και υποβοήθηση της φαγοκυττάρωσης διαφόρων μικροοργανισμών διαμέσου των ειδικών πρωτεϊνών SP-A και SP-D (Εικόνα 3).
- Σύνδεση και αδρανοποίηση των βακτηριακών τοξινών διαμέσου των ειδικών πρωτεϊνών SP-A και SP-D (Εικόνα 3).

δεν είναι λειτουργικά αποτελεσματικές στη μείωση της επιφανειακής τάσης του πνεύμονα<sup>4</sup>.

Ειδικές πρωτεΐνες SP-A, SP-B και SP-D του επιφανειοδραστικού παράγοντα έχουν εντοπιστεί και σε μη-πνευμονικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένης της τραχείας, του εγκέφαλου, των όρχεων, των σιελογόνων αδένων, των δακρυϊκών αδένων, της καρδιάς, του προστάτη, των νεφρών, του παγκρέατος και του θηλυκού ουρογεννητικού συστήματος. Παρόλαυτα, δεν έχει καθοριστεί εάν τα παραπάνω όργανα εκκρίνουν ικανοποιητικές ποσότητες πρωτεΐνης ώστε να είναι και λειτουργικά αποτελεσματικές<sup>1</sup>.

## Surfactant Synthesis & Secretion



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Τα πνευμονοκύτταρα τύπου II συνθέτουν και τις τέσσερις πρωτεΐνες καθώς και τα λιπίδια του επιφανειοδραστικού παράγοντα, τα οποία σχηματίζουν τα αποκαλούμενα πεταλοειδή σωματίδια (lamellar bodies) στο κυταρόπλασμα. Τα ώριμα πεταλοειδή σωματίδια μεταφέρονται στον κυψελιδικό χώρο με μεροκρινή έκκριση, όπου και μετατρέπονται σε σωληναριακή μυελίνη (δίκτυο σωληναρίων υψηλής οργάνωσης). Μετά από το κατάλληλο ερέθισμα όπως η γέννηση ή η βαθιά αναπνοή<sup>5,6</sup> το περιεχόμενο των πεταλοειδών σωματίων εκκρίνεται στο λεπτό υγρό υπόστρωμα που καλύπτει το κυψελιδικό επιθήλιο<sup>6,7</sup>.

## ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΜΥΝΑΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Η επίδραση του Surfactant στην άμυνα του ξενιστή συνδέεται με τις ειδικές πρωτεΐνες SP-A και SP-D, οι οποίες είναι μέλη της οικογένειας των κολλεκτινών<sup>1</sup>. Οι κολλεκτίνες συνεισφέρουν στην ομοίωση του επιφανειοδραστικού παράγοντα, στην άμυνα του πνεύμονα (κατά ιών, βακτηρίων, μυκήτων), στην καταστολή της αλλεργικής αντίδρασης και στη λύση της φλεγμονής. Διακρίνονται από τις αμινο (N)-τελικές- collagen like- περιοχές τους οι οποίες έχουν έναν τριπλό έλικα επανάληψης του τριμερούς Gly-X-Y, (όπου X οποιοδήποτε αμινοξύ, και όπου Y μια υδροξυπρολίνη). Η αμινο(N)-τελική περιοχή παρέχει δομική σταθερότητα στην πρωτεΐνη. Οι τελικές καρβοξυλικές περιοχές των κολλεκτινών περιέχουν μία εξαρτώμενη από ιόντα ασβεστίου περιοχή «C-type lectin domain» (Εικόνα 1)<sup>1,4</sup>. Μετά την κυψελιδική έκκριση, η SP-A βρίσκεται κυρίως ως ένα εξαμερές με τριμερείς υπομονάδες πολυπεπτιδικών αλύσεων, οι οποίες σχηματίζουν έτσι μια δεκαοχταμερή δομή που μοιάζει με «μπουκέτο λουλουδιών» (Εικόνα 2). Οι συγκεκριμένες περιοχές μεσολαβούν στην αλληλεπίδραση των κολλεκτινών με ένα ευρύ φάσμα παθογόνων (Εικόνα 3)<sup>1,8</sup>.

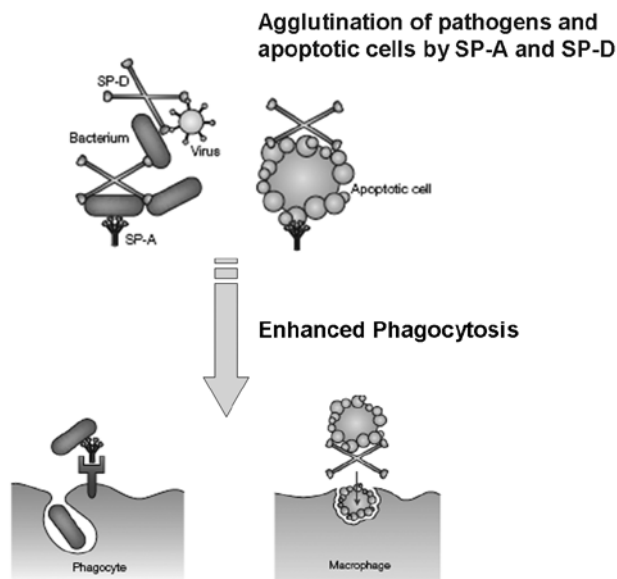
Η πρωτεΐνη D του επιφανειοδραστικού παράγοντα

(SP-D) είναι μια κολλαγονώδης γλυκοπρωτεΐνη με παρόμοιες δομικές και βιοφυσικές ομοιότητες με τη SP-A αλλά πιθανώς είναι ακόμη περισσότερο διαλυτή στο υδαρές κυψελιδικό μικροπεριβάλλον. Όπως συμβαίνει και με την SP-A, η πρωτεΐνη SP-D φαίνεται να παίζει κρίσιμο ρόλο στην καταστολή της ενεργοποίησης των κυψελιδικών μακροφάγων<sup>4,8</sup>.

Οι λειτουργίες των ειδικών πρωτεϊνών SP-A και SP-D του επιφανειοδραστικού παράγοντα στην άμυνα του πνεύμονα συνοψίζονται στον Πίνακα 2<sup>8</sup>.

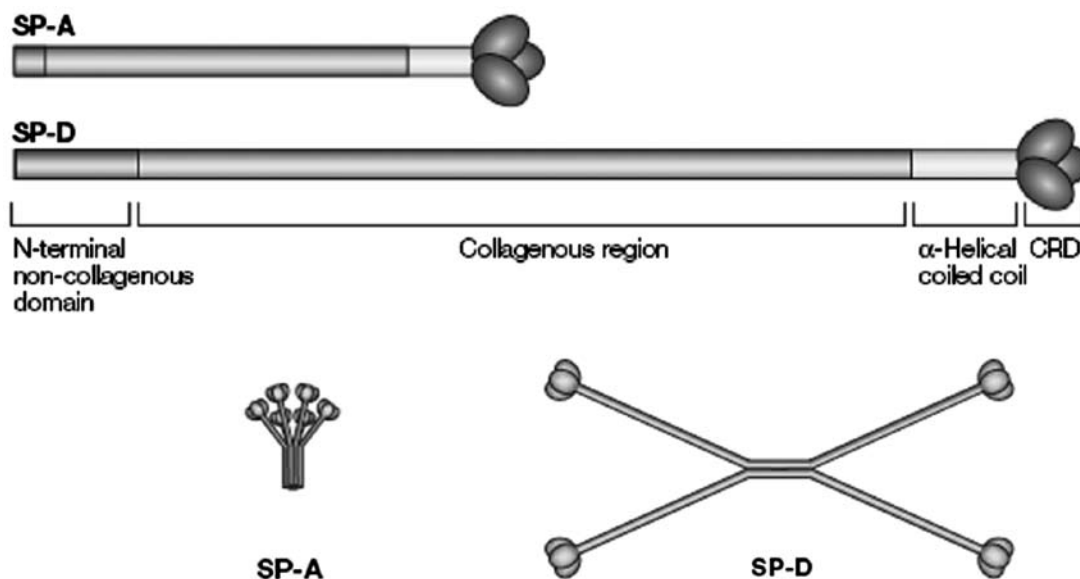
### ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Ο ρόλος του Surfactant εκτιμήθηκε αρχικά στα νήπια με σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Respiratory Distress Syndrome) και νόσο υαλοειδών μεμβρανών (Hyaline Membrane Disease), καταστάσεις που σήμερα συνήθως αντιμετωπίζονται με θεραπεία υποκατάστασης του Surfactant. Αλλοιωμένη βιοχημική σύσταση του Surfactant έχει περιγραφεί στα Αποφρακτικά Νοσήματα (Άσθμα, Βρογχιολίτιδα, Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, μετά από μεταμόσχευση πνευμόνων), στα μολυσματικά και διαπυηκτικά νοσήματα (Κυστική Ίνωση, Πνευμονία, Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας), στο Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας των Ενηλίκων (ARDS), στο



**ΕΙΚΟΝΑ 3.** Η SP-A και η SP-D προσδέονται στα βακτήρια, στους ιούς, στα αλλεργιογόνα και στα αποπτωτικά κύτταρα ενισχύοντας την διαδικασία της απομάκρυνσης και φαγοκυττάρωσης τους (τροποποίηση από τη βιβλιογραφική αναφορά 1).

Πνευμονικό Οίδημα, στα Διάμεσα Νοσήματα (Σαρκοείδωση, Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση, και Πνευμονίτιδα εξ' Υπερευαισθησίας), στην Πνευμονική Κυψελιδική Πρωτεΐνωση, και στους καπνιστές<sup>3,9</sup>.



**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Η δομή των SP-A και SP-D. Διακρίνονται από τις άμινο (N)-τελικές- collagen like- περιοχές τους οι οποίες έχουν έναν τριπλό έλικα επανάληψης του τριμερούς Gly-X-Y. Οι τελικές καρβοξυλικές περιοχές των κολλεκτινών περιέχουν μία εξαρτώμενη από ιόντα ασβεστίου περιοχή «C-type lectin domain», (τροποποίηση από τη βιβλιογραφική αναφορά 1).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Λειτουργίες των ειδικών πρωτεϊνών του επιφανειοδραστικού παράγοντα SP-A και SP-D (8).

| <i>Προτεινόμενες λειτουργίες</i>  | <i>Εμπλεκόμενοι Μηχανισμοί</i>   | <i>Βιβλιογραφικές Αναφορές</i>  |
|---|--|---|
| Ομοιόσταση του Surfactant και βιοφυσικές δραστηριότητες (για την SP -A)                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αναστολή έκκρισης του surfactant από τα πνευμονοκύτταρα II</li> <li>• Αύξηση λήψης DPPC από τα πνευμονοκύτταρα II και συνεπώς ενσωμάτωση στα πεταλοειδή σωματίδια</li> <li>• Αύξηση της προσρόφησης των φωσφολιπιδίων στην κοινή επιφάνεια αέρα-υγρού και βελτίωση της επιφανειακής τάσης του surfactant</li> <li>• Πρόληψη της έκκρισης πρωτεϊνών σε πνευμονικό οίδημα</li> <li>• Σχηματισμός σωληναριακής μυελίνης και συσσωματωμάτων surfactant</li> </ul> | Haagsman and van Golde (1991)<br>Wright and Dobbs (1991)<br>Weaver and Whittett (1991)<br>Kuroki and Akino (1991)<br>Childs et al. (1992)<br>Ogasawara et al.(1992)                         |
| Αντι-ιικές Ιδιότητες  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αδρανοποίηση και συγκόλληση των ιών</li> <li>• Επαγωγή της φαγοκυττάρωσης από τα μακροφάγα</li> <li>• Επαγωγή της ουδετεροφιλικής υπεροξειδωτικής ρήξης</li> <li>• Ουδετεροποίηση της καταστολής από ιούς ουδετεροφιλικής υπεροξειδωτικής ρήξης.</li> </ul>   | Hartshorn et al. (1994)<br>Hartshorn et al. (1994)<br>Hartshorn et al. (1996)<br>Hartshorn et al. (1996, 1997)  |
| Αντι- βακτηριακές και αντι- μυκητιασικές ιδιότητες  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Συγκόλληση</li> <li>• Αύξηση της φαγοκυττάρωσης και της εξόντωσης τους από τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα</li> <li>• Αύξηση της παραγωγής νιτρικών παραγώγων και υπεροξειδωτικών αντιδράσεων</li> <li>• Αντίσταση στην είσοδο των μικροβίων και των ιών σε μη- φαγοκυτταρικά κύτταρα</li> </ul>   | Kishore and Reid (2001) '<br>Wright (2005)  |
| Άμεση καταστολή της ανάπτυξης των μικροβίων   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αύξηση της διαπερατότητας της βακτηριδιακής μεμβράνης και πρόκληση ρήξης</li> <li>• Επιβράδυνση του χρόνου ανάπτυξης των μυκήτων</li> </ul>   | Wu et al. (2003)<br>Wang et al. (1996)<br>Madan et al. (1997b)  |
| Μείωση της Βρογχικής Υπεραντιδραστικότητας και καταστολή της αντίδρασης μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνα | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αναγνώριση των γλυκοπρωτεϊνών των αλλεργιογόνων</li> <li>• Καταστολή της έκλυσης ισταμίνης από τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα</li> <li>• Καταστολή του πολλαπλασιασμού των Β και Τ λεμφοκυττάρων</li> <li>• Μετατροπή της πόλωσης των T-helper λεμφοκυττάρων</li> <li>• Ρύθμιση της ωρίμανσης και της παρουσίασης του αντιγόνου από τα δενδριτικά κύτταρα</li> </ul>  | Wang et al. (1996)<br>Madan et al. (1997b)<br>Wang et al. (1998)<br>Madan et al. (1997b)<br>Wang et al. (1998)<br>Madan et al. (2001)<br>Singh et al. (2003)<br>Brinker et al. (2001, 2003) |
| Πόλωση των T-helper λεμφοκυττάρων   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Καταστολή των Th2 κυττάρων και των κυτταροκινών τους</li> <li>• Αύξηση των Th2 κυτταροκινών</li> <li>• Μετατροπή της επιφανειακής έκφρασης του TLR4</li> </ul>  | Madan et al. (2001)<br>Singh et al. (2003)<br>Madan et al. (2001)<br>Singh et al. (2003)<br>Schaub et al. (2004)  |
| Κάθαρση των αποπτωτικών και νεκρωτικών κυττάρων   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αύξηση της φαγοκυττάρωσης από τα μακροφάγα και τα πολυμορφοπύρηνα</li> <li>• Επαγωγή της έκκρισης της αντιφλεγμονώδους TGF-β1 από τα κυψελιδικά μακροφάγα</li> </ul>  | Schagat et al. (2001)<br>Clark et al. (2002)<br>Reid and Wright (2002)  |

## Άσθμα

Μελέτες σε ασθματικό μοντέλο πειραματόζων έχουν δείξει είτε μειωμένη έκκριση του επιφανειοδραστικού παράγοντα, είτε αυξημένη επαναπρόσληψη του εξωκυττάρου Surfactant<sup>9</sup>.

Άλλη μελέτη σε ινδικά χοιρίδια, τα οποία ευαισθητοποιήθηκαν με οβαλβουμίνη, και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε δοκιμασία πρόκλησης με νεφελοποιημένο αντιγόνο, έδειξε εισροή των πρωτεϊνών πλάσματος στους αεραγωγούς, αυξημένη αντίσταση στους βρόγχους και δυσλειτουργία του επιφανειοδραστικού παράγοντα<sup>9</sup>.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** (συνέχεια από την προηγούμενη σελίδα) Λειτουργίες των ειδικών πρωτεϊνών του επιφανειοδραστικού παράγοντα SP-A και SP-D (8).

| Προτεινόμενες λειτουργίες                | Εμπλεκόμενοι Μηχανισμοί   | Βιβλιογραφικές Αναφορές   |
|--|---|---|
| Έλεγχος της πνευμονικής φλεγμονής        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Καταστολή της παραγωγής κυτταροκινών σε απάντηση του LPS στα <i>buffy-coat</i> κύτταρα</li> <li>Αύξηση της παραγωγής TNF-A και CSF από τα κυψελιδικά μακροφάγα</li> <li>Αύξηση της παραγωγής των TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-6, INF-<math>\gamma</math>, από τα ανθρώπινα PBMCs</li> <li>Κάθαρση των ενδοτοξινών και ρύθμιση της μεσολαβούμενης από το LPS φλεγμονή</li> <li>Χημειοταξία : SP-D και SP-A</li> <li>Καταστολή της κλασσικής αντίδρασης του συμπληρώματος από την SP-A, με τη σύνδεσή της με το C1q</li> </ul> | <p>Hickling et al. (1998)<br/>Song and Phelps (2000)<br/>Borron et al. (1998)<br/>Wright (2005)<br/>Quintero et al. (2002)<br/>Madan et al. (1997a)<br/>Watford et al. (2001)</p> |
| Φαγοκυττάρωση                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>HSP-A αυξάνει το ενδοκυττάριο Ca<sup>+2</sup> και τη συγκέντρωση της τριφωσφορικής ινοσιτόλης στα κυψελιδικά μακροφάγα. Η ινοσιτόλη είναι απαραίτητη για τη μεσολαβούμενη από την SP-A, φαγοκυττάρωση</li> </ul>   | <p>Ohmer-Schrock et al. (1995)</p>  |
| Καταστολή της υπεροξειδωσής των λιπιδίων | <ul style="list-style-type: none"> <li>Προστασία των φωσφολιπιδίων του surfactant και των μακροφάγων από το οξειδωτικό stress εξαιτίας του ατμοσφαιρικού ή το συμπληρωματικού οξυγόνου, τους ατμοσφαιρικούς ρύπους, και τη φλεγμονή.</li> </ul>   | <p>Bridges et al. (2000)</p>  |
| Εξω-πνευμονική μη ειδική ανοσία          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Πιθανή προστασία ενάντια στην ενδομήτρια μόλυνση και τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις</li> <li>Αύξηση της φαγοκυττάρωσης των παθογόνων χλαμυδίων στα αναπαραγωγικά όργανα</li> <li>Παρεμπόδιση της εισβολής των κερατοειδών επιθηλιακών κυττάρων από την <i>Pseudomonas aeruginosa</i> στα δάκρυα</li> <li>Επαγωγή του τοκετού στα ποντίκια από την SP-A</li> </ul>  | <p>Kishore et al. (2005)<br/>Oberley et al. (2004)<br/>Ni et al. (2005)<br/>Condon et al. (2004)</p>  |
| Αναδιαμόρφωση ιστού                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Η Decorin, είναι μία άφθονη πρωτεογλυκάνη στις εμβρυϊκές μεμβράνες και στο μητρικό τράχηλο που η συγκέντρωση συσχετίζεται αντιστρόφως με την SP-D. Η αλληλεπίδραση SP-D - Decorin φαίνεται να εμπλέκεται στην ενδομήτρια αναδιαμόρφωση ιστού κατά τη διάρκεια του τοκετού, και πιθανώς στον έλεγχο της φλεγμονής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.</li> </ul>  | <p>Nadesalingam et al. (2003)<br/>Groeneveld et al. (2005)</p>  |

Μελέτες στον άνθρωπο, έχουν δείξει δυσλειτουργία του Surfactant κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους διεργασίας, η οποία πιθανά οφείλεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος που εισέρχονται στους αεραγωγούς. Θεραπευτικές παρεμβάσεις στο Άσθμα με σκοπό την διατήρηση της ισορροπίας και λειτουργικότητας των συστατικών του επιφανειοδραστικού παράγοντα στους αεραγωγούς, θα μπορούσαν να στοχεύσουν είτε στην υποκίνηση του ενδογενούς συστήματος παραγωγής του, είτε στην εξωγενή χορήγηση του, με πιθανό όφελος την αναστρεψιμότητα της αντίστασης των αεραγωγών και τη μείωση της αλλεργικής αντίδρασης<sup>10</sup>.

### Κάπνισμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Οι Wirtz και Schmidt<sup>11</sup> απέδειξαν την οξεία καταστολή της παραγωγής της φωσφατιδυλοχολίνης από τα πνευ-

μονοκύτταρα τύπου II στους αρουραίους, μετά από την έκθεση τους σε καπνό τσιγάρων<sup>11</sup>.

Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η περιεκτικότητα των ειδικών πρωτεϊνών SP-A και SP-D στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα καπνιστών είναι σημαντικά μειωμένη σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Οι παραπάνω αλλαγές στις υδρόφιλες πρωτεΐνες του Surfactant στους καπνιστές μπορούν να επιδράσουν σημαντικά το αμυντικό σύστημα των περιφερικών αεραγωγών του πνεύμονα και μπορούν έτσι να συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας<sup>12</sup>. Οι μεταβολές στον επιφανειοδραστικό παράγοντα μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την επιφανειακή τάση στην κυψελίδα, οδηγώντας στην αύξηση της πίεσης στο κυψελιδικό τοίχωμα, και έτσι να συμβάλουν στη ρήξη του κυψελιδικού τοιχώματος και στην ανάπτυξη του εμφυσήματος<sup>9</sup>.

Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι το χρόνιο κάπνισμα μειώνει τη συγκέντρωση της πρωτεΐνης SP-D στο επιθηλιακό υγρό φιλμ του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ανεξάρτητα από την παρουσία εμφυσήματος. Ενώ το γήρας, μόνο του, ή σε συνδυασμό με το χρόνιο κάπνισμα ή και το εμφύσημα μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της πρωτεΐνης SP-A<sup>13</sup>. Τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης υποστηρίζουν ότι η επίκτητη ανεπάρκεια της πρωτεΐνης SP-D λόγω του καπνίσματος τσιγάρων μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη εμφυσήματος στους ανθρώπους, και οι ερευνητές προτείνουν ότι η εξωγενής χορήγηση της ειδικής πρωτεΐνης SP-D μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα<sup>13</sup>.

### Κυστική Ίνωση

Έχει αποδειχθεί ότι το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με Κυστική Ίνωση περιέχει μειωμένη ποσότητα τόσο, ακέραιας όσο και αλλοιωμένης, λόγω πρωτεόλυσης, SP-A. Η μείωση της ειδικής πρωτεΐνης SP-A η οποία κατέχει ρόλο στην άμυνα του πνεύμονα, μπορεί να συμβάλει στην αυξημένη προδιάθεση για αναπνευστικές λοιμώξεις που εμφανίζουν οι ασθενείς με Κυστική Ίνωση<sup>9</sup>. Επιπλέον, η αποτυχία της μείωσης της επιφανειακής τάσης στις κυψελίδες αυτών των ασθενών, μπορεί να οφείλεται σε αλλαγές στη σύνθεση των λιπιδίων του επιφανειοδραστικού παράγοντα<sup>9</sup>.

### Πνευμονία

Μελέτες έχουν δείξει ότι το Surfactant στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με πνευμονία έχει ποιοτικές αλλαγές στην περιεκτικότητά του σε λιπίδια, παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στους ασθενείς με ARDS. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ποσοτική μείωση των ειδικών πρωτεϊνών SP-A και SP-D καθώς και εξασθένιση της δράσης του Surfactant στη μείωση της επιφανειακής τάσης. Αν και υπάρχει περιορισμένη θεραπευτική εμπειρία υποκατάστασης με εκλεκτική βρογχική ενστάλαξη Surfactant στους ασθενείς με πνευμονία, εν τούτοις οι μελέτες παρέχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα<sup>9,14</sup>.

Επιπλέον πρόσφατη μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε ότι η SP-A και η SP-D ενισχύουν την πνευμονική εκκαθάριση της *Pseudomonas aeruginosa* με υποκίνηση της φαγοκυττάρωσης της από τα κυψελιδικά μακροφάγα και περαιτέρω ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης των πνευμόνων<sup>15</sup>.

### Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση (ΙΠΙ)

Στην ΙΠΙ το ολικό ποσοστό των φωσφολιπιδίων του

επιφανειοδραστικού παράγοντα είναι μειωμένο και επιπλέον η σύσταση του είναι αλλοιωμένη. Τα επίπεδα της ειδικής πρωτεΐνης SP-A στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με ΙΠΙ αναδείχθηκαν διπλάσια από εκείνα των φυσιολογικών ατόμων. Η σημασία της αυξημένης SP-A στην ΙΠΙ δεν έχει ακόμα αποσαφηνισθεί<sup>16,17</sup>. Εντούτοις ο ρόλος των λιπιδίων του Surfactant και της ειδικής πρωτεΐνης SP-A στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης και στην λειτουργία των ινοβλάστων, θα μπορούσε να υποδηλώσει πιθανό ρόλο και στην παθογένεια της ΙΠΙ<sup>16</sup>.

Επιπλέον μελέτες ανέδειξαν ότι ασθενείς με ΙΠΙ που είχαν χαμηλότερη αναλογία του SP-A/PL κλάσματος (SP-A/φωσφολιπιδίων) είχαν πενταετή επιβίωση 30% ενώ εκείνοι που είχαν μεγαλύτερη αναλογία SP-A/PL παρουσίασαν πενταετές ποσοστό επιβίωσης 68%<sup>9</sup>. Η πιθανότητα εφαρμογής θεραπείας υποκατάστασης με Surfactant στην ΙΠΙ δεν έχει ακόμα διερευνηθεί.

### Σαρκοείδωση

Σύμφωνα με τις περισσότερες αναφορές, το κλασματικό περιεχόμενο των φωσφολιπιδίων του επιφανειοδραστικού παράγοντα στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με Σαρκοείδωση είναι αμετάβλητο συγκριτικά με τα άτομα ελέγχου. Όμως, η ικανότητα του Surfactant να εξασφαλίζει την μείωση της επιφανειακής τάσης εμφανίζεται αλλοιωμένη σε αυτούς τους ασθενείς<sup>17</sup>. Οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί και η παθοφυσιολογική ερμηνεία αυτών των παρατηρήσεων στην Σαρκοείδωση παραμένουν ασαφείς<sup>9</sup>.

### Πνευμονίτιδα εξ' υπερευαισθησίας

Σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα, η συγκέντρωση της πρωτεΐνης SP-B, το περιεχόμενο σε μεγάλα συσσωματώματα Surfactant και η συγκέντρωση σε φωσφολιπίδια παραμένουν τα ίδια στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με Πνευμονίτιδα εξ' Υπερευαισθησίας<sup>9</sup>. Οι μελέτες σχετικά με τις πιθανές αλλαγές στα επίπεδα της ειδικής πρωτεΐνης SP-A είναι αντικρουόμενες, άλλοτε αναφέρονται σε σημαντική μείωση και άλλοτε σε αύξηση της συγκέντρωσής της, σε αυτούς τους ασθενείς<sup>9,17</sup>.

### Πνευμονική Κυψελιδική Πρωτεΐνωση

Η πνευμονική Κυψελιδική Πρωτεΐνωση είναι μια σπάνια ιδιοπαθής νόσος που χαρακτηρίζεται από μαζική συσσωρευση του Surfactant στις κυψελίδες. Η ακριβής αιτία είναι ασαφής, αλλά μπορεί να αφορά στην καταστροφή του GM-CSF ή στην έλλειψη του υποδοχέα του GM-CSF, γεγονός που οδηγεί στη μειωμένη κάθαρση του Surfactant

από τις κυψελίδες<sup>9,18</sup>. Στους συγκεκριμένους ασθενείς παρατηρείται ετερογένεια της ποσότητας και του φορτίου των ισόμορφων της πρωτεΐνης SP-A και συνολική αύξηση της SP-A, SP-B, και SP-C. Η κλασική θεραπευτική μέθοδος των ασθενών με Πνευμονική Κυψελιδική Πρωτεΐνωση είναι η καθολική έπλυση των πνευμόνων με φυσιολογικό ορό. Εντούτοις πρόσφατες μελέτες, έχουν εξετάσει την πιθανότητα χορήγησης ανασυνδυασμένου GM-CSF παράγοντα με ενθαρρυντικά αποτελέσματα<sup>9,18</sup>.

## ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΕΠΙΦΑΝΕΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

Ο γονιδιακός τόπος της ειδικής πρωτεΐνης SP-A του ανθρώπου βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q22-23 και αποτελείται από δύο λειτουργικά γονίδια, το *SP-A1* και το *SP-A2*, και ένα ψευδογονίδιο. Διάφορα αλληλόμορφα έχουν χαρακτηριστεί για κάθε λειτουργικό γονίδιο της SP-A<sup>19</sup>. Το γονίδιο της ειδικής πρωτεΐνης SP-D συνδέεται με το γονιδιακό τόπο της SP-A και βρίσκεται εγγύς του κεντρομερούς. Διάφοροι πολυμορφισμοί έχουν περιγραφεί για την SP-D<sup>19,20</sup>. Ο τόπος της ειδικής πρωτεΐνης SP-B βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2p12-p11.2. Διάφοροι πολυμορφισμοί έχουν χαρακτηριστεί για την SP-B και μερικοί από αυτούς έχουν συνδεθεί με ασθένειες. Επιπλέον, διάφοροι μικροδορυφορικοί δείκτες (microsatellite markers) που πλαισιώνουν το γονιδιακό τόπο της SP-B έχουν χαρακτηριστεί<sup>20</sup>.

Πολλές μελέτες μέχρι τώρα προτείνουν, ότι πιθανές γενετικές αλλαγές στις πρωτεΐνες του επιφανειοδραστικού παράγοντα θα μπορούσαν να σχετίζονται με την ανάπτυξη υποξείας πνευμονικής νόσου στον ενήλικα. Γονιδιακοί πολυμορφισμοί του Surfactant είναι πιθανόν να εμπλέκονται στην παθογένεια διάφορων ασθενειών όπως π.χ. στη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Μια πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με Χ.Α.Π. και καπνιστές χωρίς Χ.Α.Π. αποκάλυψε ότι ορισμένα αλληλόμορφα της ειδικής πρωτεΐνης SP-A σχετίζονται με αυξημένη ευπάθεια στη Χ.Α.Π.<sup>21</sup>. Μελέτες συσχέτισης αλληλόμορφων (*allele associations studies*) προτείνουν τη δυνατότητα να χαρακτηρίσουν σε γενετικό επίπεδο υποομάδες της Χ.Α.Π.

ή να προσδιορίσουν καπνιστές με αυξημένη ή μειωμένη ευπάθεια για την ανάπτυξη της νόσου<sup>21</sup>. Επιπλέον, θα μπορούσαν να συνδράμουν στην κατανόηση της παθογένειας της Χ.Α.Π. και πιθανά να απαντήσουν ερωτήματα όπως γιατί, παραδείγματος χάριν, μόνο ένα μέρος των καπνιστών θα αναπτύξει τελικά Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια<sup>22,23</sup>.

Τέλος, πρόσφατες μελέτες, από το εργαστήριο μας ανέδειξαν Αστάθεια του Μικροδορυφορικού DNA σε δείκτη παρακείμενο της πρωτεΐνης SP-A, μόνο σε ασθενείς με Χ.Α.Π., και όχι σε «υγιείς» καπνιστές ή σε ασθματικούς ασθενείς, υποδεικνύοντας πιθανή δυσλειτουργία στην έκφραση της SP-A στους ασθενείς με Χ.Α.Π.<sup>24</sup>. Περαιτέρω μελέτες σε βιοψίες ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια φαίνεται να επιβεβαιώνουν την παραπάνω υπόθεση, αν και οι παρατηρήσεις μας είναι ακόμα σε προκαταρκτικό στάδιο<sup>25</sup>.

## ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Για περισσότερο από 70 έτη, πιστευόταν ότι ο ρόλος του επιφανειοδραστικού παράγοντα ήταν απλά να διατηρεί χαμηλή την επιφανειακή τάση στο φραγμό αέρος υγρού και να προλαμβάνει την κυψελιδική κατάρρευση κατά την εκπνοή. Τα τελευταία χρόνια, με τη βοήθεια των μοριακών τεχνικών, και την ταυτοποίηση των κολλεκτινών (SP-A & SPD), έχουν αποδοθεί νέοι ρόλοι στον επιφανειοδραστικό παράγοντα, όπως άνοσο-ρυθμιστικές λειτουργίες, συμμετοχή στην άμεση καταστροφή μικροοργανισμών και συμμετοχή στην κάθαρση και απομάκρυνση των αποπτωτικών κυττάρων.

Αν και η θεραπεία εξωγενούς υποκατάστασης με Surfactant δίνει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε διάφορα νοσήματα, η πιθανότητα επιλεκτικής χορήγησης μόνο κολλεκτινών για τη θεραπεία φλεγμονωδών ή μολυσματικών νοσημάτων δεν έχει ακόμα διερευνηθεί στους ανθρώπους.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

τις αεροφόρες οδούς εξασφαλίζοντας την ανταλλαγή των αερίων. Ωστόσο, στον εισπνεόμενο αέρα υπάρχουν πολλές ανόργανες ουσίες, όπως καπνός, αιθάλη, σκόνη αλλά και πολλά οργανικά σωματίδια όπως γύρη, μύκητες, ιοί και, ιδιαίτερα, κόκκοι και βακτηρίδια, που όλα μαζί αποτελούν τον ξένο βλαπτικό παράγοντα ή με την ευρεία έννοια του όρου, το «αντιγόνο». Επιπλέον, ο πνεύμονας έρχεται σε επαφή με ενδογενείς βλαπτικούς παράγοντες όπως τοξίνες και ανοσοσυμπλέγματα που φθάνουν σε αυτόν μέσω της μικρής κυκλοφορίας. Έτσι εξηγείται γιατί ο πνεύμονας συμμετέχει συχνά σε χρόνια συστηματικά νοσήματα ή γιατί παρουσιάζει συχνά οξεία βλάβη<sup>1</sup>.

Λόγω της ιδιαίτερης ανατομικής θέσης και λειτουργίας του, το αναπνευστικό δένδρο παρουσιάζει ιδιαίτερη ανάπτυξη των προστατευτικών μέσων και αμυντικών συστημάτων του για την αναστολή της εισόδου και την αντιμετώπιση, αντίστοιχα, των βλαπτικών παραγόντων με τους οποίους έρχεται καθημερινά σε επαφή. Η ιδιαιτερότητα, ωστόσο, της ανοσοβιολογίας του αναπνευστικού συστήματος έγκειται στο γεγονός ότι τα τοπικώς αναπτυσσόμενα και δρώντα προστατευτικά και αμυντικά συστήματα θα πρέπει να λειτουργούν κατά τέτοιο τρόπο ώστε οι εκλυόμενες αντιδράσεις να μην παραβιάζουν τη φυσιολογία, ιστολογία, ομοιόσταση και λειτουργία του<sup>2</sup>.

Στην ανοσολογία του αναπνευστικού συστήματος συμμετέχουν, όπως σε κάθε σύστημα στον οργανισμό, **προστατευτικά μέσα** και **αμυντικά συστήματα**<sup>3,4</sup>. Στην παρούσα ανασκόπηση θα περιγραφούν λεπτομερώς οι χυμικοί παράγοντες και τα κυτταρικά στοιχεία του ανοσολογικού συστήματος του αναπνευστικού με έμφαση στην περιγραφή δομών και μηχανισμών που επάγουν φλεγμονώδεις και αντι-φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Η γνώση της ανοσοβιολογίας του αναπνευστικού συστήματος αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας νοσημάτων του πνεύμονος στα οποία το ανοσολογικό σύστημα διαδραματίζει μείζονα ρόλο.

## ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΑ ΜΕΣΑ

Από ανατομική και λειτουργική άποψη, το αναπνευστικό σύστημα διαιρείται σε δύο κύρια τμήματα: ένα μεταφορικό τμήμα που περιλαμβάνει τις ρινικές οδούς, τον ρινοφάρυγγα, το λάρυγγα, την τραχεία, τους βρόγχους και τα βρογχιόλια και ένα αναπνευστικό τμήμα που αποτελείται από το τελικό κομμάτι του βρογχικού δένδρου και τις κυψελίδες. Η παρεμπόδιση της εισόδου του βλαπτικού παράγοντα στους υποβλεννογόνιους ιστούς επιτελείται σε όλη την έκταση του αναπνευστικού συστήματος και

επιτυγχάνεται με ένα σύνολο λειτουργιών που αποτελούν τα προστατευτικά μέσα στα οποία εντάσσονται η **συνέχεια του επιθηλίου**, οι **βλεννογονικές εκκρίσεις** και η **παρουσία σαπροφυτικών μικροοργανισμών**.

Ιδιαίτερο ρόλο στην προστασία του οργανισμού από τους εισπνεόμενους βλαπτικούς παράγοντες έχει το ψευδοπολύστιβο κυλινδρικό κροσσωτό επιθήλιο που ευρίσκεται στο μεγαλύτερο μέρος της ανώτερης αναπνευστικής οδού και εξασφαλίζει την απομάκρυνση των βλαπτικών παραγόντων προς την κατεύθυνση του φάρυγγα με την συγχρονισμένη κίνηση των κροσσών του. Ωστόσο, όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια, το κροσσωτό επιθήλιο δεν ασκεί μόνο παθητική προστασία αλλά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο ως πρώτη γραμμή αμυντικό σύστημα στην ανοσοβιολογία του αναπνευστικού δένδρου<sup>5</sup>.

Οι βλεννογονικές εκκρίσεις εμπλέκονται στην προστατευτική λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος με τη βλέννη που εκκρίνεται από τα καλικοειδή κύτταρα και με τις χυμικές ουσίες που περιέχονται σε αυτές. Η βλέννη είναι ένα μίγμα μεγαλομοριακών πολυσακχαριτών (βλεννοπολυσακχαρίτες) που δεν προσφέρονται ως θρεπτικό υλικό για την ανάπτυξη μικροοργανισμών ενώ έχουν την ιδιότητα να συγκρατούν κάθε ξένο σωματιδιακό υλικό. Με την απόσπασή της από τη βλεννογονική επιφάνεια απομακρύνεται και ο βλαπτικός παράγοντας. Σημαντική, επίσης, ουσία των βλεννογονικών εκκρίσεων του αναπνευστικού συστήματος είναι η λυσοζύμη ή μουραμιδάση. Πρόκειται για πρωτεΐνη μοριακού βάρους 14 kD αποτελούμενη από μία μόνο πολυπεπτιδική αλυσίδα 129 αμινοξέων που αναδιπλώνεται στον εαυτό της και συγκρατείται σε τριτοταγή δομή με τέσσερις δισουλφιδικούς δεσμούς. Λειτουργεί ως υδρολυτικό ένζυμο που διασπά το δεσμό N-ακετυλο-γλυκοζαμίνης (GlcNac)-N-ακετυλο-μουραμικού οξέος (MurNac). Ο δεσμός αυτός δεν υπάρχει στον ανθρώπινο οργανισμό, είναι όμως πολύ συχνός στο τοίχωμα των βακτηριδίων. Η διάσπασή του από τη μουραμιδάση οδηγεί στην εξουδετέρωση και, κατ' επέκταση, στην παρεμπόδιση της εισόδου των μικροοργανισμών στους ιστούς.

Οι σαπροφυτικοί μικροοργανισμοί του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν τη λεγόμενη «χλωρίδα». Πρόκειται για βακτηρίδια που όχι μόνο δεν προκαλούν νόσο στον υγιή φορέα, αλλά προσφέρουν προστασία με το να ανταγωνίζονται και να εμποδίζουν την ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών.

## ΑΜΥΝΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Στα αμυντικά συστήματα του αναπνευστικού δένδρου

# Η Ανοσολογία του Αναπνευστικού Συστήματος

**Ελένη Παπαδάκη**  
**Μαρία Βελεγράκη**

Αιματολογικής Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου, Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Κρήτης

#### Λέξεις κλειδιά:

- Επιθηλιακά κύτταρα αεραγωγών
- Υποδοχείς Toll-like
- Δενδριτικά κύτταρα
- Φαγοκύτταρα
- Μαστοκύτταρα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Λόγω της ιδιαίτερης ανατομικής θέσης και λειτουργίας του, το αναπνευστικό σύστημα παρουσιάζει ιδιαίτερη ανάπτυξη των προστατευτικών μέσων και αμυντικών μηχανισμών του για την αναστολή της εισόδου και αντιμετώπιση των βλαπτικών παραγόντων με τους οποίους έρχεται καθημερινά σε επαφή. Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται λεπτομερώς οι χυμικοί παράγοντες και τα κύτταρα που συμμετέχουν στην ανοσοβιολογία του αναπνευστικού συστήματος, καθώς και οι μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις μετά την είσοδο του βλαπτικού παράγοντα. Ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στα μη-ειδικά αμυντικά συστήματα και συγκεκριμένα στον ρόλο των επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών που, όπως τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχτεί, δεν ασκούν μόνο παθητική προστασία αλλά αποτελούν σημαντική πηγή παραγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων, κυτταροκινών και χημειοκινών ενορχηστρώνοντας τις τοπικά εκλυόμενες ανοσολογικές απαντήσεις. Η αναγνώριση μεγάλου αριθμού υποδοχέων που αλληλεπιδρούν με οντογενετικά διατηρημένες δομές παθογόνων και εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών αλλά και σε φαγοκύτταρα και κύτταρα αντιγονο-παρουσιαστές, βοήθησε στην κατανόηση των μηχανισμών που επάγουν φλεγμονώδεις και αντι-φλεγμονώδεις αντιδράσεις και των οδών που συνδέουν κυτταρικά συστήματα της ειδικής και μη-ειδικής ανοσίας. Οι υποδοχείς αυτοί αναλύονται λεπτομερώς στην παρούσα ανασκόπηση, καθώς και νεότερα δεδομένα για τη λειτουργία των κυττάρων της ειδικής και μη-ειδικής ανοσίας και για τους μηχανισμούς που διέπουν την εκλεκτική μετανάστευση τους στο αναπνευστικό σύστημα. *Πνεύμων 2007, 20(4):372-383.*

#### Αλληλογραφία:

Ελένη Α. Παπαδάκη, MD, PhD,  
Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης  
Τ.Θ. 1352, Ηράκλειο, Κρήτη  
Τηλ. +30 2810 394.629  
Fax +30 2810 394.632  
E-mail: eparadak@med.uoc.gr

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αναπνευστικό σύστημα περιλαμβάνει τους πνεύμονες και ένα σύστημα από αεραγωγούς που συνδέουν τον πνευμονικό ιστό με το εξωτερικό περιβάλλον. Ως εκ της φύσης του, επομένως, το αναπνευστικό σύστημα είναι ανοικτό στο εξωτερικό περιβάλλον. Υπολογίζεται ότι σε κατάσταση ηρεμίας, περισσότερα από 8500 λίτρα αέρα περνούν ημερησίως μέσα από



περιλαμβάνονται **χημικοί παράγοντες** και **κύτταρα μη-ειδικής** (innate immunity) και **ειδικής** (adaptive immunity) **ανοσίας** που κινητοποιούνται για την εξουδετέρωση του με οιονδήποτε τρόπο εισελθόντος στους ιστούς ξένου βιολογικού παράγοντα<sup>6</sup>. Η έννοια του μη-ειδικού αμυντικού συστήματος αναφέρεται στη στερεότυπη κινητοποίηση των ίδιων πάντοτε αμυντικών μηχανισμών για την εξουδετέρωση του ξένου βιολογικού παράγοντα ανεξάρτητα από την ιδιαίτερη αυτού φύση. Η έννοια του ειδικού αμυντικού συστήματος αναφέρεται στην κινητοποίηση ειδικών για κάθε ξένο βιολογικό παράγοντα αμυντικών μηχανισμών που δεν υπήρχαν εξ' αρχής αλλά αναπτύχθηκαν επ' ευκαιρία προηγούμενης εισόδου του ίδιου βλαπτικού παράγοντα στον οργανισμό. Στα ειδικά δηλαδή αμυντικά συστήματα υπάρχουν τα στοιχεία της «ειδικότητας» (specificity) και της «μνήμης» (memory) κατά του εισελθόντος στον οργανισμό ξένου βιολογικού παράγοντα.

## 1. Μη-ειδικά αμυντικά συστήματα

### 1.1. Χημικοί παράγοντες

Τα μη-ειδικά χημικά αμυντικά συστήματα περιλαμβάνουν ένα σύνολο βιομορίων με βακτηριοκτόνες ή αντι-ικές ιδιότητες καθώς και μόρια που με την προσκόλληση τους πάνω στον βλαπτικό παράγοντα, διευκολύνουν την αναγνώριση (οψωνιοποίηση) και φαγοκυττάρωση του από τα φαγοκύτταρα. Στην πρώτη ομάδα ανήκουν το συμπλήρωμα, η μουραμιδάση, οι ιντερφερόνες (Interferons, IFN), αντιμικροβιακά πεπτιδικά και η λακτοφερρίνη. Στην δεύτερη ομάδα ανήκουν πρωτεΐνες οξείας φάσεως, παράγοντες του συμπληρώματος, η συνδεδεμένη με λιποπολυσακχαρίτη (lipopolysaccharide, LPS) πρωτεΐνη (LPS-Binding Protein, LBP) και οι κολλεκτίνες. Οι τελευταίες ανήκουν στην κατηγορία των λεκτινών, έλαβαν δε την ονομασία τους από την παρουσία στο μόριό τους μιας ουράς ανάλογης του κολλαγόνου (collectin = collagen + lectin). Στις κολλεκτίνες του αναπνευστικού συστήματος ανήκουν οι επιφανειοδραστικές πρωτεΐνες (surfactant proteins, SP)-D και SP-A. Η SP-A συνδέεται με το LPS και επάγει την φαγοκυττάρωση των Gram(-) βακτηρίων από τα κυψελιδικά μακροφάγα ενώ η SP-D δεν επάγει την φαγοκυττάρωση αλλά ασκεί τη δράση της στην υγρή φάση των αεραγωγών. Η άμυνα που ασκείται με όλους τους παραπάνω παράγοντες συνιστά τη μη-ειδική χημική ανοσία<sup>7</sup>.

### 1.2. Κύτταρα

Στα μη-ειδικά κυτταρικά αμυντικά συστήματα του

αναπνευστικού δένδρου εντάσσονται (α) τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, (β) κύτταρα που έχουν την ικανότητα φαγοκυττάρωσης (φαγοκύτταρα) όπως τα ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα πολυμορφοπύρηνα, τα μονοκύτταρα και μακροφάγα, (γ) κύτταρα «φυσικοί φονείς» (Natural Killer Cells, NK-κύτταρα), (δ) κύτταρα που προάγουν τον μηχανισμό της κοινής φλεγμονής όπως τα βασεόφιλα και μαστοκύτταρα, και (στ) κύτταρα αντιγονο-παραρυσιαστές (Antigen Presenting Cells, APCs) όπως τα δενδριτικά κύτταρα. Η άμυνα που ασκείται με τα κύτταρα αυτά φέρεται και ως μη-ειδική κυτταρική ανοσία<sup>7</sup>.

### Υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών σχηματισμών

Για την αναγνώριση των παθογόνων μικροοργανισμών, τα κύτταρα της μη-ειδικής ανοσίας διακρίνουν μοριακούς σχηματισμούς κοινούς σε μεγάλες ομάδες μικροοργανισμών που αντιπροσωπεύουν οντογενετικά διατηρημένες δομές ή προϊόντα του μεταβολισμού των μικροβίων. Οι σχηματισμοί αυτοί δεν παρουσιάζουν αντιγονική μεταβλητότητα στην πάροδο των χρόνων, θεωρούνται απαραίτητοι για την επιβίωση και την παθογονικότητα των μικροβίων ενώ δεν υπάρχουν στον ανθρώπινο οργανισμό και είναι γνωστοί ως «μοριακοί σχηματισμοί συνδεδεμένοι με την παθογονικότητα» (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). Η αναγνώριση των PAMPs γίνεται μέσω υποδοχέων που φέρονται ως «υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών σχηματισμών» (pattern-recognition receptors, PRRs) και διακρίνονται σε διαλυτούς (MBL, Mannan-binding lectin; CRP, C-Reactive protein; SAP, Serum Amyloid Protein; LBP, LPS-binding protein.), μεμβρανικούς (CD14; Macrophage mannose receptor; Macrophage scavenger receptor; MARCO, Macrophage Receptor with Collagenous structure) και ενδοκυττάρους (PKR, dsRNA-activated protein kinase). Η αναγνώριση των PAMPs από τους αντίστοιχους PRRs επάγει την φαγοκυττάρωση των μικροοργανισμών και την ενεργοποίηση ενδοκυττάρων μονοπατιών σηματοδότησης που οδηγούν στην παραγωγή κυτταροκινών ή την επαγωγή μορίων προσκόλλησης και συν-διεγερτικών μορίων<sup>6,8,9</sup>.

### Υποδοχείς Toll-like

Τα τελευταία χρόνια στην κατηγορία των PRRs έχουν αναγνωρισθεί και ενταχθεί οι λεγόμενοι Toll-like υποδοχείς (Toll-like Receptors, TLRs)<sup>9,10</sup>. Οι υποδοχείς αυτοί είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που μοιάζουν με αυτούς που έχουν περιγραφεί στα φαγοκύτταρα της μύγας των φρούτων *Drosophila Toll*. Οι υποδοχείς αποτελούνται από έναν πλούσιο σε λευκίνες εξωκυττάριο τομέα, ένα βραχύ

διαμεμβρανικό τμήμα και έναν ενδοκυττάριο τομέα που φέρει πολλές ομολογίες με τον ενδοκυττάριο τομέα του υποδοχέα της ιντερλευκίνης (Interleukin, IL)-1β, λόγος για τον οποίο ο ενδοκυττάριος τομέας των TLRs φέρεται και ως «Toll/IL-1-Receptor» (TIR) ή απλά ως «TIR τομέας»<sup>11,12</sup>.

Στον άνθρωπο, έχουν καλά αναγνωρισθεί ένδεκα διαφορετικοί τύποι TLRs που αναγνωρίζουν ειδικά PAMPs. Οι TLR-1 και TLR-2 σχηματίζουν ένα ετεροδιμερές που αναγνωρίζει τα βακτηριακά τρι-ακετυλο-λιποπεπτιδία των Gram(+) βακτηριδίων, ενώ οι TLR-2 και TLR-6 σχηματίζουν ένα άλλο ετεροδιμερές που αναγνωρίζει τα δι-ακετυλο-λιποπεπτιδία των Gram(+) βακτηριδίων. Οι TLR-4 σχηματίζουν ένα ομοδιμερές που αναγνωρίζει τους LPS των Gram(-) βακτηριδίων, ενώ οι TLR-5 είναι ένα μονομερές που αναγνωρίζει τις βλεφαρίδες των Gram(-) βακτηριδίων<sup>12</sup>. Όλοι οι παραπάνω αναφερθέντες τύποι TLRs εκφράζονται στην εξωτερική επιφάνεια των κυττάρων εκτός των TLR-3, TLR-7, TLR-8 και TLR-9 που εκφράζονται στην εσωτερική επιφάνεια των λυσοφαγοσωμίων και αναγνωρίζουν δομές των φαγοκυτταρωθέντων παθογόνων. Οι TLR-3 αναγνωρίζουν το διπλής έλικας RNA (dsRNA, double stranded RNA) των ιών, οι TLR-7 αναγνωρίζουν τις ιμιδαζολ-κινολίνες, οι TLR-8 και TLR-9 αναγνωρίζουν το μονής έλικας RNA (ssRNA, single strand RNA) και το μη-μεθυλιωμένο βακτηριακό CpG DNA, αντίστοιχα<sup>12,13</sup>. Οι TLR-10 και TLR-11 βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση αν και έχει λεχθεί ότι οι TLR-11 αναγνωρίζουν τα ουροπαθογενετικά βακτήρια<sup>14</sup>.

Οι TLR-4 έχουν ιδιαίτερα μελετηθεί. Εκφράζονται στην εξωτερική επιφάνεια των κυττάρων, ωστόσο το σχηματιζόμενο ομοδιμερές έρχεται σε επαφή με πρόσθετα μόρια με τα οποία αποτελεί ένα ιδιόμορφο σύνολο, «το εξωτερικό σύμπλεγμα». Το σύμπλεγμα αυτό απαρτίζεται από τον TLR, την μεμβρανική πρωτεΐνη MD-2, το μόριο CD14, την LBP, και το LPS. Η MD-2 είναι μια πρωτεΐνη που εκκρίνεται από το υποκείμενο κύτταρο και λειτουργεί ως γέφυρα για να συγκρατεί τις δύο αλύσους του ομοδιμερούς TLR<sup>12,13</sup>. Το CD14 είναι μια GPI-πρωτεΐνη (GPI, Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol) που επίσης παράγεται από το υποκείμενο κύτταρο και λειτουργεί ως αποδέκτης μορίων πλούσιων σε λυσίνες (LRRs, Lysine Rich Repeats). Το μόριο αυτό προσκολλάται στις αλύσους του TLR και προάγει την ενεργοποίηση του υποδοχέα παρουσία του μικροβιακού PAMP ή του συνδέτη του. Τα άλλα μόρια που εμπλέκονται στο αναφερθέν σύμπλεγμα, η LBP και το LPS, προσκολλώνται στο CD14 μόριο προάγοντας την ενεργοποίηση του υποδοχέα<sup>13,12</sup>.

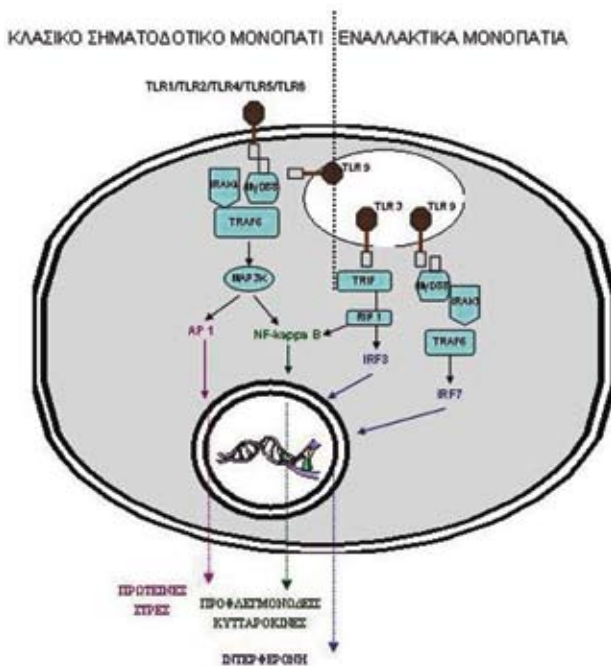
TLRs εκφράζονται στα κύτταρα πολλών ιστών και οργάνων. Στο αναπνευστικό σύστημα, κύτταρα με αυξημένη

έκφραση TLRs είναι τα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα Β-λεμφοκύτταρα, και τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών<sup>5</sup>. Μερικές νοσολογικές οντότητες του αναπνευστικού συστήματος όπως το βρογχικό άσθμα χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση TLRs στα παραπάνω κύτταρα<sup>15</sup>. Η υπερέκφραση ενός δεδομένου τύπου TLR εξαρτάται από το ποσόν του αντίστοιχου PAMP που βρίσκεται στην φλεγμονώδη περιοχή. Από την άλλη πλευρά, η έκφραση των TLRs μπορεί να επηρεάζεται από τη συγκέντρωση ορισμένων κυτταροκινών και χημειοκινών. Ειδικότερα, η IFNγ, η IL-1β, IL-4, IL-2 και IL-15, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-άλφα (Tumor Necrosis Factor α, TNFα), ο επάγων τον σχηματισμό κοκκιο- και ή μονοκυτταρικών αποικιών παράγοντας (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor, GM-CSF), ο παράγοντας που επάγει το σχηματισμό μονοκυτταρικών αποικιών (Macrophage Colony Stimulating Factor, M-CSF), και ο παράγοντας που αναστέλλει την κίνηση μακροφάγων (Macrophage Inhibitory Factor, MIF), βρέθηκαν να επηρεάζουν με διαφορετικό μηχανισμό την έκφραση των TLRs στα διάφορα κυτταρικά υποστρώματα<sup>13,16,17</sup>.

Η σύνδεση του PAMP με τον αντίστοιχο TLR οδηγεί στην ενεργοποίηση του υποκείμενου κυττάρου. Βασικοί σταθμοί στην ενεργοποίηση αυτή αποτελούν η ενεργοποίηση του παράγοντα MyD88 (Myeloid Differentiation factor), της πρωτεΐνης IRAK (IL-1 receptor-associated kinase) και του πρωτεϊνικού συμπλέγματος TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6). Το ενεργοποιημένο σύμπλεγμα TRAF6 μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση της κινάσης MAP3K (Mitogen-activated protein kinase 3) που με τη σειρά της θα οδηγήσει στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ (Nuclear factor-κΒ), ή στην ενεργοποίηση δύο προσαρμοστικών μορίων που θα οδηγήσει στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα AP-1 (activator protein-1). Ο μεταγραφικός παράγοντας NF-κΒ εισέρχεται στον πυρήνα του κυττάρου και ενεργοποιεί τα γονίδια που κωδικοποιούν για την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών κυρίως των TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8 και IL-12. Ο μεταγραφικός παράγοντας AP-1 εισέρχεται στον πυρήνα και κωδικοποιεί για τη σύνθεση πρωτεϊνών που εμπλέκονται στο στρες και τον κυτταρικό θάνατο. Ωστόσο, το υποκείμενο κύτταρο μπορεί να ενεργοποιηθεί και με εναλλακτικές οδούς ενεργοποίησης από τον TLR και να οδηγήσει στην παραγωγή IFNβ ή στην αυξημένη παραγωγή μορίων προσκόλλησης και μορίων συνδιέγερσης<sup>18,19</sup> (Εικόνα 1).

### *Επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών*

Τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών δεν συνι-



**ΕΙΚΟΝΑ 1. Σηματοδοτικά μονοπάτια των TLRs.** Η ενεργοποίηση των TLRs πυροδοτεί διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια που οδηγούν στην επαγωγή γονιδίων που ενέχονται στην άμυνα του οργανισμού. Το πρώτο μόριο που συμμετέχει στη μετάδοση του σήματος είναι η πρωτεΐνη MyD88 που αφενός έρχεται σε επαφή με τον TLR αφετέρου αντιδρά με την κινάση IRAK-4 που με τη σειρά της αντιδρά με τον παράγοντα TRAF6. Η δημιουργία του συμπλόκου MyD88-IRAK4-TRAF6 σηματοδοτεί μια σειρά γεγονότων που θα οδηγήσουν τελικά στην ενεργοποίηση του NF-κB ή του AP 1. Το μονοπάτι που ξεκινάει από τη MyD88 και οδηγεί στην ενεργοποίηση του NF-κB και του AP1 μπορεί να πυροδοτηθεί από όλους τους TLRs εκτός από τον TLR3 και είναι γνωστό ως κλασικό μονοπάτι μετάδοσης σήματος. Ωστόσο, ο TLR3, ο TLR4, ο TLR7, ο TLR8 και ο TLR9 μπορούν να ενεργοποιήσουν εναλλακτικά μονοπάτια που τελικά θα οδηγήσουν στην παραγωγή IFN $\beta$ . TLR, Toll-like Receptor; MyD88, Myeloid Differentiation factor-88; IRAK, IL-1-associated kinase; TRAF6, Tumor Necrosis Factor Receptor-Activating Factor-6; NF-κB, Nuclear Factor-κB; MAP3K, Mitogen-Activated Phosphokinase-3; AP-1, Activator Protein-1; TRIF, TIR domain-containing adapter inducing IFN $\beta$ ; RIP: Receptor-interacting protein; IRF: Interferon Regulatory Factor.

στούν κλασικά κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος, αποτελούν ωστόσο την πρώτη γραμμή άμυνας του αναπνευστικού συστήματος<sup>20</sup>. Διακρίνονται στα κροσσώδη επιθηλιακά κύτταρα των ανώτερων αναπνευστικών οδών, τα Clara κύτταρα των μικρών αεραγωγών και τα επιθηλιακά κύτταρα τύπου II των κυψελίδων. Με τη συνδυασμένη

κίνηση των κροσσών τους απομακρύνουν τον βλαπτικό παράγοντα. Παράλληλα, με την έκφραση διαφόρων PRRs και TLRs αναγνωρίζουν δομές παθογόνων και απελευθερώνουν μικρά ανιονικά και κατιονικά αντιμικροβιακά πεπτιδία και αντιμικροβιακές πρωτεΐνες που δρουν ως «ενδογενή αντιβιοτικά» για την τοπική εξουδετέρωση εισπνεόμενων βλαπτικών παραγόντων, αλλά και κυτταροκίνες, χημειοκίνες και χημειοτακτικούς παράγοντες που επάγουν την προσέλκυση κυττάρων της ειδικής και μη-ειδικής ανοσίας και την τοπική έκλυση φλεγμονωδών αντιδράσεων (Πίνακες 1 και 2)<sup>5</sup>. Στην πλειονότητα, ωστόσο, των περιπτώσεων, η τοπική αντιμετώπιση των εισπνεόμενων βλαπτικών παραγόντων (έως 10<sup>10</sup> σωματίδια/ημέρα) από τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, επιτυγχάνεται χωρίς την πρόκληση φλεγμονωδών αντιδράσεων που θα βλάψουν τον ξενιστή.

## Φαγοκύτταρα

### Ουδετερόφιλα Πολυμορφοπύρρηνα

Βασική βιολογική αποστολή των ουδετερόφιλων

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών σχηματισμών στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών και οι αντίστοιχοι συνδέτες αυτών

| Υποδοχέας (Receptor) | Συνδέτης (Ligand)  |
|----------------------|--|
| TLR-1                | Τρι-ακετυλ-πεπτιδία  |
| TLR-2                | Λιποτεχνοϊκό οξύ, πεπτιδογλυκάνες, ζυμοζάν, μικροβιακές λιποπρωτεΐνες και λιποπεπτιδία, HSP70* του ξενιστή |
| TLR-3                | dsRNA*   |
| TLR-4                | LPS*, HSP60 και HSP70 του ξενιστή, υαλουρονικό οξύ   |
| TLR-5                | φραντζελίνη  |
| TLR-6                | Δι-ακετυλ-πεπτιδία   |
| TLR-7                | Ιμιδαζολ-κινολίνες   |
| TLR-8                | ssRNA*   |
| TLR-9                | CpG DNA  |
| CD14                 | LPS*   |
| CFTR*                | LPS*   |

**Συντμήσεις και μεταφράσεις όρων:** TLR, Toll-like Receptor; HSP, Heat Shock Protein (πρωτεΐνη σχετιζόμενη με θερμική καταπληξία); dsRNA, double stranded RNA (διπλής έλικας RNA); ssRNA, single stranded RNA (μονής έλικας RNA); LPS, Lipopolysaccharite (λιποπολυσακχαρίτης); CpGDNA, βακτηριακό DNA περιέχον μη-μεθυλιωμένα CpG δινουκλεοτίδια; CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Χημικές ουσίες παραγόμενες από τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών μετά την αναγνώριση του εισπνεόμενου βλαπτικού παράγοντα

| Φλεγμονώδεις Διαβιβαστές | Χημειοτακτικοί Παράγοντες | Αντιμικροβιακοί Παράγοντες   |
|--------------------------|---------------------------|--|
| Κυτταροκίνες             | LL-37/CAP-18*             | β-ντεφενσίνες  |
| Χημειοκίνες              | β-ντεφενσίνες             | LL-37/CAP-18*  |
| Λευκοτριένια             | Χημειοκίνες               | Λυσοζύμη   |
| Καλποτεκτίνη             | Λευκοτριένια              | Λακτοφερρίνη<br>SPLI*<br>Ελαφίνη<br>Καλποτεκτίνη<br>Φωσφολιπάση A2<br>SP-A, SP-D*<br>Ανιονικά πεπτιδία |

**Συντημήσεις και μεταφράσεις όρων:** LL-37/CAP-18, κατιονικά αντιμικροβιακά πεπτιδία; CAP-18, Cationic antimicrobial protein-18; SPLI, secretory leukocyte proteinase inhibitor (εκκρινόμενος αναστολέας των πρωτεασών των λευκοκυττάρων); SP, Surfactant Protein (επιφανειοδραστική πρωτεΐνη).

πολυμορφοπύρηνων είναι η φαγοκυττάρωση κάθε σωματιδιακού βιολογικού ή μη υλικού που συναντούν όπως κόκκους, βακτηρίδια, μύκητες, μοριακά ιζήματα (aggregates), άνθρακα, και κολλοειδείς ουσίες. Η αποστολή τους εξασφαλίζεται από τις τέσσερις βασικές ιδιότητες με τις οποίες είναι προικισμένα, την πλαστικότητα, την κινητικότητα, τη ικανότητα φαγοκυττάρωσης και ενδοκυττάριας θανάτωσης και πέψης. Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα μετά την έξοδό τους από τον μυελό των οστών, κυκλοφορούν στο αίμα επί 8 ώρες περίπου και στη συνέχεια περνούν στους ιστούς στο ύψος των τριχοειδών, και κινούνται στο διάμεσο χώρο επί 3-4 ημέρες χωρίς να επιστρέψουν ποτέ στην κυκλοφορία<sup>21</sup>.

Ως εκ της πλούσιας αγγείωσης του, το αναπνευστικό σύστημα και ιδιαίτερα ο πνεύμονας περιέχουν μεγάλο αριθμό ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων προσκολλημένων στο αγγειακό ενδοθήλιο (marginal pool; περιθωριακή δεξαμενή). Η προσέλκυση ουδετερόφιλων στο αγγειακό ενδοθήλιο και η έξοδος αυτών στους ιστούς επάγεται με την έκφραση μορίων προσκόλλησης (adhesion molecules) στα ενδοθηλιακά κύτταρα όπως της E-σελεκτίνης και του ανοσοσφαιρινικής δομής μορίου ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), καθώς με την τοπική απελευθέρωση χημειοτακτικών παραγόντων και χημειοκινών τύπου CXC με κύριο εκπρόσωπο την IL-8<sup>2</sup>.

### Ηωσινόφιλα Πολυμορφοπύρηννα

Τα ηωσινόφιλα πολυμορφοπύρηννα επιτελούν τέσσερις

βασικά λειτουργίες: (α) εμπλέκονται στην άμυνα έναντι παρασίτων με χρησιμοποίηση των πλήρους τοξικών ουσιών περιεχόμενου των ηλεκτρόχρωων κοκκίων τους, (β) εκκρίνουν ισταμινάση με σκοπό την εξουδετέρωση της περίσσειας ισταμίνης που ενδεχομένως έχει εκκριθεί από τα βασεόφιλα κύτταρα και τα μαστοκύτταρα, (γ) Εκκρίνουν αρυλ-σουλφατάση, ένα ένζυμο που στοχεύει στην αδρανοποίηση της εκκρινόμενης από τα βασεόφιλα και μαστοκύτταρα βραδέως αντιδρώσας ουσίας της αναφυλαξίας (Slow Reactive Substance-A, SRS-A) και, (δ) έχουν φαγοκυτταρικές ιδιότητες φαγοκυττάρωνοντας κυρίως ανοσοσυμπλέγματα. Η φαγοκυττάρωση βακτηριδίων και μυκήτων δεν είναι από τις κύριες λειτουργίες των ηωσινόφιλων. Επιπλέον, απαντούν σε ειδικά χημειοτακτικά ερεθίσματα που εκλύονται από τα βασεόφιλα, τα μαστοκύτταρα και, κυρίως, τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα που φέρονται ως «ηωσινόφιλικός χημειοτακτικός παράγοντας της αναφυλαξίας» (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis, ECF-A) καθώς και σε χημειοκίνες τύπου CC με κύριο εκπρόσωπο την ηωταξίνη-1 (eotaxin-1) και το μόριο RANTES (Regulated upon Activation, Normal T cell-Expressed and -Secreted cytokine)<sup>21</sup>.

### Μονοπύρηννα και Μακροφάγα

Το μεγάλα μονοπύρηννα του αίματος ή απλά μονοπύρηννα μετά την παραγωγή τους από τον μυελό των οστών, εξέρχονται στην αιματική κυκλοφορία και περνούν στους ιστούς στο ύψος των τριχοειδών. Από λειτουργική άποψη, τα μονοπύρηννα έχουν όλες τις βιολογικές ιδιότητες των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων από τα οποία διαφέρουν κυρίως στο ότι έχουν την ικανότητα να φαγοκυττάρωνουν ογκωδέστερα σωματίδια απ' ότι τα πολυμορφοπύρηννα και στο ότι η κινητικότητά τους και, γενικότερα, η απάντησή τους σε χημειοτακτικά ερεθίσματα είναι κατά πολύ μικρότερη εκείνης των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων. Χημειοκίνες που επάγουν την προσέλκυση μονοπύρηννων είναι οι τύπου CC και κυρίως πρωτεΐνες της οικογένειας MCP (Monocyte Chemoattractant Proteins) και MIP (Macrophage Inflammatory Protein) και η πρωτεΐνη RANTES<sup>4</sup>.

Τα μακροφάγα των αναπνευστικού συστήματος, όπως και όλων των ιστών, προέρχονται από προβαθμίδες των μεγάλων μονοπύρηννων κυττάρων του αίματος που πέρασαν στους ιστούς. Διακρίνονται σε δύο τύπους, τα κινητά ή πορευτικά που έχουν την ικανότητα να κινούνται μέσα στο διάμεσο χώρο, και τα ακίνητα που είναι καθηλωμένα σε διάφορα σημεία των ιστών. Τα τελευταία διακρίνονται περαιτέρω σε μακροφάγα του παρεγχύματος, μακροφάγα σε θέση ενδοθηλίου και μακροφάγα των ορογόνων

κοιλοτήτων. Ιδιαίτερη σημασία στην ανοσολογία του αναπνευστικού συστήματος έχουν τα κυψελιδικά μακροφάγα που ανευρίσκονται στο εσωτερικό των κυψελίδων και συχνά προβάλλουν προς τον αυλό, καταλαμβάνοντας μια θέση ανάμεσα στα επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τις κυψελίδες. Μπορούν, ωστόσο, να διασχίζουν τα κυψελιδικά τοιχώματα κατευθυνόμενα προς τα λεμφικά αγγεία, το συνδετικό υπόστρωμα του οργάνου ή και τον υπεζωκότα. Πολύ συχνά, τα μακροφάγα αποπίπτουν και ανευρίσκονται στο ορογονικό υγρό του υπεζωκότα και στις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις. Ας σημειωθεί ότι τα κυψελιδικά μακροφάγα αποτελούν περίπου το 95% των λευκών αιμοσφαιρίων των αεραγωγών<sup>2</sup>.

Από λειτουργική άποψη, τα μακροφάγα επιτελούν τέσσερις βασικές λειτουργίες: (α) φαγοκυτταρώνουν και αποδομούν κάθε ξένο ή ίδιο του οργανισμού νεκρό ή αλλοιωμένο σωματιδιακό υλικό αναγνωρίζοντάς το μέσω TLRs και άλλων PRRs, (β) εκκρίνουν στο περιβάλλον τους οξειδωτικές ρίζες με σκοπό τη θανάτωση βακτηριδίων στο άμεσο περιβάλλον τους. (γ) διασπούν τον ξένο βιολογικό παράγοντα και παρουσιάζουν τμήματα αυτού στην επιφάνειά τους πάνω σε μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC) τάξης II, ώστε να αναγνωρισθούν αυτά από τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα (T-Helper Lymphocytes, T<sub>H</sub>), και (δ) εκκρίνουν στο περιβάλλον τους φλεγμονώδεις διαβιβαστές (inflammatory mediators) για την ανάπτυξη της «φλεγμονώδους αντίδρασης»<sup>21</sup>. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα κυψελιδικά μακροφάγα έχουν περισσότερο ανεπτυγμένη την λειτουργία της φαγοκυττάρωσης σε σχέση με εκείνη της αντιγόνο-παρουσίασης για να περιορίζονται οι τοπικά εκλυόμενες φλεγμονώδεις αντιδράσεις και κατ'επέκταση η ιστική βλάβη<sup>22</sup>.

### Κύτταρα «φυσικοί φονείς»

Τα NK-κύτταρα είναι ειδικός τύπος λεμφοκυττάρων που χαρακτηρίζεται από την έκφραση του επιφανειακού αντιγόνου CD56 και την απουσία του αντιγόνου CD3 που εκφράζεται στα Τ-λεμφοκύτταρα. Τα 85% των CD56<sup>+</sup> NK-κυττάρων εκφράζουν και το αντιγόνο CD16, ενώ τα 45%-50% εκφράζουν και το αντιγόνο CD57. Φέρουν στο πρωτόπλασμα τους αζουρόφιλα κοκκία με περφορίνη (perforine) και γρανζύμη (granzyme). Η βασική βιολογική αποστολή των NK-κυττάρων στον οργανισμό είναι η αναγνώριση και λύση κυττάρων που μολύνθηκαν από ιό ή εξαλλάχθηκαν νεοπλασματικά, με απελευθέρωση του περιεχομένου των κοκκίων τους. Ασκούν, επίσης, κυτταροτοξικότητα επαγόμενη από αντίσωμα (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) έναντι κυττάρων

στόχων μέσω του μορίου CD16 που είναι υποδοχέας για το Fc κλάσμα των αντισωμάτων (FcγRIII). Τέλος, έχουν την ικανότητα να παράγουν ανοσορυθμιστικές κυτταροκίνες. Έχει, μάλιστα, αποδειχτεί ότι τα CD56<sup>dim</sup> NK-κύτταρα εκδηλώνουν έντονη φυσική και επαγόμενη από αντίσωμα κυτταροτοξικότητα, ενώ τα CD56<sup>bright</sup> NK-κύτταρα έχουν ανοσορυθμιστικό ρόλο μετά από διέγερση με IL-2<sup>23</sup>.

Τα NK-κύτταρα εκφράζουν τους μεμβρανικούς υποδοχείς KIR (Killer Inhibitory Receptor) και CD94/NKG2A και αναγνωρίζουν αντιγόνα MHC τάξης I που εκφράζονται σε όλα τα εμπύρρηνα φυσιολογικά κύτταρα με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η λύση αυτών. Στα καρκινικά καθώς και στα προσβεβλημένα από ιούς κύτταρα, ωστόσο, μειώνεται ή αναστέλλεται η έκφραση των MHC-I με αποτέλεσμα να μην αναγνωρίζονται από τους παραπάνω υποδοχείς των NK-κυττάρων και να επάγεται η λύση τους. Σημαντικοί παράγοντες για την προσέλκυση των NK-κυττάρων στο αναπνευστικό σύστημα είναι οι τύπου CC (MCP<sub>1-5</sub>, MIP-1<sub>α,β</sub>, RANTES) και CXXC (fractalkine) χημειοκίνες.

### Βασεόφιλα πολυμορφοπύρρηνα και μαστοκύτταρα

Τα βασεόφιλα πολυμορφοπύρρηνα και τα μαστοκύτταρα ή σιτευτικά κύτταρα είναι γνωστά για τον ρόλο τους στις αλλεργικές, αναφυλακτικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις<sup>24</sup>. Τα βασεόφιλα παράγονται στο μυελό των οστών από το προγονικό κύτταρο της μυελικής σειράς, εξέρχονται στην κυκλοφορία και περνούν στους ιστούς. Ορισμένες άωρες μορφές τους (mast cell progenitors, MCPs) που εκφράζουν τον υποδοχέα/κινάση της τυροσίνης c-kit, περνούν στους ιστούς και δίνουν γένεση στα ιστικά μαστοκύτταρα υπό την επίδραση του SCF (stem cell factor) αλλά και άλλων κυτταροκινών όπως της IL-6<sup>25</sup>. Τα ιστικά μαστοκύτταρα διακρίνονται περαιτέρω σε μαστοκύτταρα των βλεννογόνων (mucosal mast cells, MMCs) και του συνδετικού ιστού (connective tissue mast cells, CTMCs). Τα MMCs αναπτύσσονται παρουσία παραγόντων που εκκρίνονται από τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα και μάλιστα κατά τη διάρκεια T<sub>H</sub>2 ανοσολογικών απαντήσεων όπως οι αλλεργικές αντιδράσεις. Για τα CTMCs δεν φαίνεται να είναι αναγκαία η παρουσία ειδικών επαγωγικών παραγόντων από τα Τ-λεμφοκύτταρα.

Τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα φέρουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς για το Fc τμήμα των ανοσοσφαιρίνων IgE (FcεRI) που με τη σειρά τους αποτελούν υποδοχείς για τον ξένο βιολογικό παράγοντα μέσω των Fab τμημάτων τους. Η σύνδεση του ξένου βιολογικού παράγοντα με τους υποδοχείς αυτούς οδηγεί στην αποκοκκιοποίηση των κυττάρων και την ελευθέρωση στο περιβάλλον τρυπτάσης και ισταμιναιδίων ουσιών. Οι

ουσίες αυτές προκαλούν σύσπαση των μετατριχοειδικών φλεβιδίων και διάταση των τριχοειδών για να περιορισθεί έτσι η αιματογενής διασπορά του ξένου παράγοντα και να διευκολυνθεί η έξοδος παραγόντων της μη-ειδικής και ειδικής άμυνας του οργανισμού από την αιματική κυκλοφορία στο σημείο εισόδου του ξένου παράγοντα. Πρόσφατα, ωστόσο, αποδείχθηκε ότι τα μαστοκύτταρα εκφράζουν υποδοχείς της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (corticotrophin-releasing hormone, CRH) και δύνανται να απελευθερώνουν μεσολαβητές όπως ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) όχι με αποκοκκιοποίηση αλλά με ενεργοποίηση του υποδοχέα αυτού σε καταστάσεις στρες<sup>26</sup>.

Σημαντική αύξηση των μαστοκυττάρων του βρογχικού δένδρου παρατηρείται σε ασθενείς με αλλεργικό βρογχικό άσθμα. Στις περιπτώσεις αυτές η έξοδος MCPs στους ιστούς επάγεται από την αλληλεπίδραση των  $\alpha_4\beta_7$  και  $\alpha_4\beta_1$  ιντεγρινών της επιφάνειας τους με το ανοσοσφαιρινικής δομής μόριο προσκόλλησης VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1) που εκφράζεται στο ενδοθήλιο των βρόγχων λόγω της τοπικής φλεγμονής. Η χορήγηση εξουδετερωτικών αντισωμάτων, μάλιστα, έναντι των  $\alpha_4\beta_7$ ,  $\beta_1$ ,  $\alpha_4\beta_1$  και VCAM-1 μορίων μειώνουν την έξοδο MCPs στο βρογχικό δένδρο σε πειραματικά μοντέλα αλλεργικού άσθματος. Τέλος, σημαντικό ρόλο για την έξοδο των βασεοφίλων στους ιστούς έχει η παρουσία τύπου CC χημειοκινών (MCP<sub>1-5</sub>, eotaxin-1, eotaxin-2, RANTES)<sup>27,28</sup>.

### Δενδριτικά κύτταρα

Τα δενδριτικά κύτταρα (Dendritic Cells, DC) είναι ισχυρά κύτταρα αντιγόνο-παραρτιστές (professional APCs) και αποτελούν ουσιαστικά τον σύνδεσμο μεταξύ ειδικής και μη-ειδικής ανοσίας<sup>29,30</sup>. Προέρχονται από τα προγονικά αιμοποιητικά CD34<sup>+</sup> κύτταρα το μυελού των οστών και μετά την διαφοροποίησή τους φέρονται στο αίμα και από εκεί στους ιστούς, σε θέσεις που υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να συναντήσουν βλαπτικό παράγοντα όπως το δέρμα, το έντερο και οι πνεύμονες, για να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επεξεργασία και παρουσίαση του αντιγόνου. Αυτό επιτυγχάνεται με την έκφραση μιας μεγάλης ποικιλίας PRRs. Κατά τη διαδικασία αυτή και υπό την επίδραση τοπικά εκλυόμενων κυτταροκινών, ωριμάζουν και διαφοροποιούνται για να εγκατασταθούν τελικά σε θέσεις όπου υπάρχει οργανωμένος λεμφικός ιστός, όπως οι λεμφαδένες, με σκοπό να ενεργοποιήσουν τα ειδικά για το αντιγόνο T-λεμφοκύτταρα αλλά και τα B-, τα NK- και τα NKT κύτταρα. Ανάλογα, μάλιστα, με τον βαθμό ωρίμανσής τους και με το περιβάλλον που θα ευρεθούν

μπορούν να κατευθύνουν την ανοσολογική απάντηση σε τύπου T<sub>H</sub>1 ή T<sub>H</sub>2.<sup>31</sup> Έχουν αναγνωρισθεί δύο τύποι δενδριτικών κυττάρων, τα μυελικής προέλευσης και τα πλασμακυτταροειδή.

Τα μυελικής προέλευσης δενδριτικά κύτταρα (DC1) εκφράζουν το αντιγόνο CD11c αλλά όχι το CD123 (υποδοχέας της IL-3). Προέρχονται από το μυελικό CD34<sup>+</sup> προγονικό κύτταρο με την επίδραση GM-CSF, IL-4 και TNF $\alpha$  και αποτελούν το 0.3%-0.7% των μονοκυρήνων κυττάρων του αίματος. Διακρίνονται στα δενδριτικά κύτταρα Langerhans της επιδερμίδος, στα διάμεσα (interstitial) των ιστών και στα μονοκυτταρικής προέλευσης. Τα τελευταία, παράγονται *in vitro* από τα μονοκύτταρα του αίματος υπό την επίδραση GM-CSF και IL-4. Στο αναπνευστικό σύστημα, όπως σε όλους τους περιφερικούς ιστούς, απαντώνται τα διάμεσα δενδριτικά κύτταρα. Ανευρίσκονται μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου αλλά και στον περιαγγειακό διάμεσο ιστό. Ορισμένα, μάλιστα, ενδοεπιθηλιακά δενδριτικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από την παρουσία κοκκίων Birbeck και ονομάζονται κύτταρα Langerhans κατ' αναλογία με τα αντίστοιχα της επιδερμίδας<sup>32</sup>. Όπως συμβαίνει με όλες τις κατηγορίες των μυελικών δενδριτικών κυττάρων, ομοίως και αυτά του αναπνευστικού συστήματος ευρίσκονται αρχικά σε άωρη μορφή και ωριμάζουν μετά από ενεργοποίηση των TLR αλλά και άλλων PRR τους από τους αντίστοιχους συνδέτες τους (ligands, L) που μπορεί να είναι δομές μικροβίων αλλά και εισπνεόμενα σωματίδια ή σωματίδια προερχόμενα από αποπτωτικά επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών. Σε συνθήκες τοπικής φλεγμονής, ωστόσο, αυξάνεται ο αριθμός των δενδριτικών κυττάρων στο αναπνευστικό σύστημα πιθανότατα από προσέλκυση πρόδρομων μονοκυτταροειδών μορφών υπό την επίδραση χημειοτακτικών παραγόντων (αντιμικροβιακά πεπτιδία, παράγοντας C5a του συμπληρώματος) και χημειοκινών (MCP<sub>1-5</sub>, MIP-1 <sub>$\alpha,\beta$</sub> , RANTES). Ακολουθεί η διαφοροποίηση και ωρίμανση αυτών σε δενδριτικά κύτταρα υπό την επίδραση των τοπικά εκλυόμενων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (GM-CSF, TNF $\alpha$ ). Τα ώριμα δενδριτικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από την ισχυρή έκφραση των συνδιεγερτικών μορίων CD40, CD80, και CD86 και αφού μεταφερθούν με τα προσαγωγά λεμφαγγεία στους επιχώριους λεμφαδένες, παράγουν μεγάλες ποσότητες IL-12 καθώς και ειδικές για τα ανοσολογικά παρθένα (naïve) T-λεμφοκύτταρα χημειοκίνες (MIP-3 $\beta$ ) και επάγουν τύπου T<sub>H</sub>1 ανοσολογική απάντηση. Η τελευταία, χαρακτηρίζεται από παραγωγή IFN $\gamma$  και TNF $\beta$  από τα CD4<sup>+</sup> λεμφοκύτταρα που ενεργοποιούν τα μακροφάγα και τα CD8<sup>+</sup> λεμφοκύτταρα.

Τα πλασμακυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα (DC2;

plasmacytoid DCs, pDCs) δεν εκφράζουν το αντιγόνο CD11c αλλά χαρακτηρίζονται από το αντιγόνο CD123. Η προέλευσή τους δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί. Θεωρείται, ωστόσο, ότι προέρχονται από ένα CD34<sup>+</sup> προγονικό λεμφικό κύτταρο του μυελού των οστών υπό την επίδραση της IL-3. Αποτελούν το 0.5% των μονοκυττάρων του αίματος και εγκαθίστανται στους λεμφαδένες. Εκφράζουν τα μόρια συνδιέγερσης CD40, CD80, και CD86, το αντιγόνο CD4, τους δείκτες CD36 και CD68 καθώς και τους ειδικούς δείκτες BDCA-2 και BDCA-4. Εκφράζουν, επίσης, μεγάλη ποικιλία TLRs. Τα κύτταρα αυτά έχουν σημαντικές ανοσορυθμιστικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα, μετά από διέγερση από ιούς παράγουν IFNα και προκαλούν T<sub>H</sub>1 ανοσολογική απάντηση. Μετά από διέγερση με IL-3 επάγουν T<sub>H</sub>2 ανοσολογική απάντηση που χαρακτηρίζεται από την παραγωγή των κυτταροκινών IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, και IL-13 που προάγουν την παραγωγή αντισωμάτων, κυρίως τύπου IgE.

## 2. Ειδικά αμυντικά συστήματα

### 2.1. Χυμικοί παράγοντες

Στους χυμικούς παράγοντες της ειδικής ανοσίας του αναπνευστικού συστήματος ανήκουν τα αντισώματα. Πρόκειται για ανοσοσφαιρίνες που εξουδετερώνουν τοπικά τον ξένο βιολογικό παράγοντα αντιδρώντας στερεοχημικά με κάποιον από τους αντιγονικούς του επιτόπους με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, την οψωνιοποίηση ή/και την επαγωγή κυτταροτοξικότητας τύπου ADCC.

Τα αντισώματα του αναπνευστικού συστήματος ανήκουν κυρίως στις IgA και IgG ανοσοσφαιρίνες. Οι IgA ανοσοσφαιρίνες, μάλιστα, βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις στις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις. Πρόκειται, κατά κανόνα, για διμερή και σπανιότερα τριμερή μονάδων α<sub>2</sub>κ<sub>2</sub> ή α<sub>2</sub>λ<sub>2</sub> συγκρατούμενων μεταξύ τους με τη συνδυαστική πρωτεΐνη J αλλά και με ένα μη-ανοσοσφαιρινικό πρωτεϊνικό κλάσμα, το μεταφέρον ή εκκρίνον τμήμα (transport piece ή secretory piece). Το εκκρίνον τμήμα αποτελεί μέρος του υποδοχέα που τα επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού δένδρου φέρουν στη μεμβράνη τους για να δεσμεύουν και να μεταφέρουν στο πρωτόπλασμα τους τα ελεύθερα μονομερή IgA μόρια που παράγονται από τα παρακείμενα πλασματοκύτταρα. Τα δεσμευόμενα IgA μόρια ενδοκυτταρώνονται μαζί με τον υποδοχέα. Στο πρωτόπλασμα αποσχιζεται από τον υποδοχέα ένα πεπτιδιο που παρεμβάλλεται μεταξύ δύο μορίων IgA στο ύψος των Fc-κλασμάτων για να τα συγκρατήσει στο σχηματισμό του διμερούς και να αποτελέσει το εκκρίνον τμήμα.

Ας σημειωθεί ότι χάρη στο τμήμα αυτό τα IgA περνούν μέσα από το πρωτόπλασμα των επιθηλιακών κυττάρων και εκκρίνονται από αυτά στις βλεννογονικές επιφάνειες χωρίς κατά το πέρασμά τους να υποστούν πρωτεόλυση. Ο βιολογικός ρόλος των IgA αντισωμάτων συνίσταται βασικά στην εξουδετέρωση ιών και βακτηριδίων που έφθασαν στις βλεννογονικές επιφάνειες και προσπαθούν να περάσουν στους ιστούς. Ο οργανισμός χρησιμοποιεί εδώ τα IgA μόρια για να δεσμεύσει τον εισβολέα πάνω στη βλεννογονική επιφάνεια και να διευκολύνει έτσι είτε την απομάκρυνσή του με την απόπτωση της βλέννης είτε τη φαγοκυττάρωση του από τα μακροφάγα του αναπνευστικού δένδρου<sup>21</sup>.

### 2.2. Κύτταρα

Στα ειδικά κυτταρικά αμυντικά συστήματα του αναπνευστικού δένδρου ανήκουν τα B- και T-λεμφοκύτταρα που ανευρίσκονται με την μορφή μη-οργανωμένου διάσπαρτου λεμφικού ιστού στη βασική στιβάδα καθώς και μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων των βλεννογόνων των αεραγωγών, αλλά και με την μορφή οργανωμένου λεμφικού ιστού. Πρόκειται για τα λεμφοκύτταρα στους επιχώριους λεμφαδένες αλλά και για συναθροίσεις λεμφοκυττάρων σε σχηματισμούς με δομή και λειτουργία ανάλογη των λεμφαδένων που απαντώνται στον βλεννογόνο της ρινός (nasal associated lymphoid tissue, NALT) και των βρόγχων (bronchus associated lymphoid tissue, BALT) και αποτελούν μέρος του οργανωμένου λεμφικού ιστού των βλεννογόνων (mucosal associated lymphoid tissue, MALT)<sup>33,34</sup>.

#### B- λεμφοκύτταρα

Ανευρίσκονται ελάχιστα στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, υπάρχουν ωστόσο άφθονα στον οργανωμένο και μη-οργανωμένο λεμφικό ιστό του αναπνευστικού δένδρου. Ο κύριος ρόλος τους είναι η παραγωγή αντισωμάτων αλλά και η συμμετοχή τους στις εξαρτώμενες ή μη από το T-λεμφοκυτταρικό σύστημα ανοσολογικές απαντήσεις που αφορούν, κυρίως, στην αντιμετώπιση ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού<sup>2,35,36</sup>.

#### T- λεμφοκύτταρα

Το αναπνευστικό σύστημα περιέχει μεγάλο αριθμό βοηθητικών CD4<sup>+</sup> και κυτταρολυτικών CD8<sup>+</sup> T-λεμφοκυττάρων. Τα κύτταρα αυτά αναγνωρίζουν τις γλυκοπρωτεΐνες MHC τάξης II και τάξης I, αντίστοιχα, πάνω στα κύτταρα αντιγονο-παρουσιαστές και στη συνέχεια αντιδρούν με τον αντιγονικό επίτοπο μέσω του υποδοχέα τους (T-cell



receptor, TcR) που αποτελείται κλασικά από μία α και μία β αλυσούς (TcRαβ). Η διπλή αυτή σύνδεση, που υποβοηθείται και από άλλα εκατέρωθεν μεμβρανικά μόρια, οδηγεί: (α) στη διέγερση και έκκριση κυτταροκινών από τα CD4<sup>+</sup> κύτταρα που προάγουν τη διαφοροποίηση των Β-κυττάρων σε αντισωματοπαραγωγά πλασματοκύτταρα, αλλά και την παραγωγή κυτταρολυτικών και βοηθητικών Τ-κυττάρων με τον ίδιο ειδικό για τον αντιγονικό επίτοπο TcR στην επιφάνειά τους, (β) στην ενεργοποίηση των CD8<sup>+</sup> κυττάρων με αποτέλεσμα την θανάτωση του υποκείμενου κυττάρου-στόχου με επαγωγή της απόπτωσης. Η ιδιαιτερότητα του Τ-λεμφοκυτταρικού συστήματος του αναπνευστικού είναι η μεγάλη αναλογία λεμφοκυττάρων TcRγδ συγκριτικά με άλλους ιστούς καθώς και η σχετικά μεγάλη αναλογία CD4/CD8 TcRαβ λεμφοκυττάρων που είναι πολύ σπάνια σε άλλους ιστούς<sup>2,37</sup>. Ο ρόλος αυτών των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών στο αναπνευστικό σύστημα δεν έχει διευκρινιστεί.

### *Η κυκλοφορία των λεμφοκυττάρων στο αναπνευστικό σύστημα*

Σε αντίθεση με τα φαγοκύτταρα που όταν εξέλθουν στους ιστούς δεν επανέρχονται ποτέ στην αιματική κυκλοφορία, τα Τ- και Β-λεμφοκύτταρα επανακυκλοφορούν συνεχώς μεταξύ αίματος και λεμφικών οργάνων επαγρυνώντας και προστατεύοντας τον οργανισμό από τυχόν είσοδο βλαπτικού παράγοντα.

Η είσοδος των λεμφοκυττάρων σε θέσεις όπου υπάρχει οργανωμένος λεμφικός ιστός, εξασφαλίζεται με αλληλεπίδραση μορίων προσκόλλησης που εκφράζονται στα λεμφοκύτταρα αλλά και στα κυβοειδή ενδοθηλιακά κύτταρα των μετατριχοειδικών φλεβιδίων (high endothelial venules, HEV) του λεμφικού ιστού. Η εκλεκτική, μάλιστα, έκφραση συγκεκριμένων μορίων προσκόλλησης εκατέρωθεν, επιτρέπει την εκλεκτική μετανάστευση συγκεκριμένων λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών σε συγκεκριμένες περιοχές του λεμφικού ιστού (homing). Ειδικά για το αναπνευστικό σύστημα, έχει δειχθεί ότι η αρχική επαφή (tethering and rolling) των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε θέσεις BALT εξασφαλίζεται με την αλληλεπίδραση της L-σελεκτίνης των λεμφοκυττάρων με το πλούσιο σε υδατάνθρακες μόριο/συνδέτη PNAδ των HEV<sup>38</sup>. Ακολουθεί η ισχυρή προσκόλληση (firm adhesion) των λεμφοκυττάρων στο ενδοθήλιο με αλληλεπίδραση της α<sub>4</sub>β<sub>1</sub> ιντεγκρίνης των λεμφοκυττάρων με το ανοσοσφαιρινικής δομής μόριο VCAM-1 των HEV που εκφράζεται σε πολύ υψηλό ποσοστό στις θέσεις BALT σε σχέση με άλλες θέσεις οργανωμένου λεμφικού ιστού. Σημαντικό, επίσης ρόλο έχει η αλληλεπίδραση των μορίων LFA-1

(leukocyte function antigen-1, CD11a/CD18) και PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) των λεμφοκυττάρων με το ανοσοσφαιρινικής δομής μόριο ICAM-1 και την Ρ-σελεκτίνη των HEV καθώς και της α<sub>1</sub>β<sub>1</sub> ιντεγκρίνης (very late antigen-1, VLA-1) των λεμφοκυττάρων με το κολλαγόνο των αεραγωγών<sup>38,39</sup>. Σε αντίθεση, μάλιστα, με άλλες θέσεις MALT, η αλληλεπίδραση της α<sub>4</sub>β<sub>7</sub> ιντεγκρίνης που εκφράζεται σε ορισμένους λεμφοκυτταρικούς υποπληθυσμούς με το μόριο/συνδέτη MAdCAM, δεν έχει κανένα ρόλο στην εκλεκτική μετανάστευση των λεμφοκυττάρων στον λεμφικό ιστό των αεραγωγών. Ακολουθεί η έξοδος των λεμφοκυττάρων στους ιστούς (extravasation) που καθορίζεται από την παρουσία ειδικών, για κάθε λεμφοκυτταρικό υποπληθυσμό, χημειοκινών. Για παράδειγμα, η έξοδος των Τ-λεμφοκυττάρων εξασφαλίζεται από την χημειοκίνη RANTES. Επιπλέον, οι χημειοκίνες CXCL9, CXCL10 και CXCL11 εξασφαλίζουν την έξοδο των CD8<sup>+</sup> και η CXCL16 των CD4<sup>+</sup> λεμφοκυττάρων<sup>38,40,41</sup>.

Από όλα τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι ιδιαίτερες αλληλεπιδράσεις μεταξύ λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών και ενδοθηλίου των HEV και ειδικοί, τοπικά εκλυόμενοι, χημικοί παράγοντες καθορίζουν την εκλεκτική μετανάστευση αλλά και επανακυκλοφορία των λεμφοκυττάρων στον αναπνευστικό σύστημα για την συμμετοχή τους σε ειδικές ανοσολογικές απαντήσεις και την άμυνα έναντι των βλαπτικών παραγόντων.

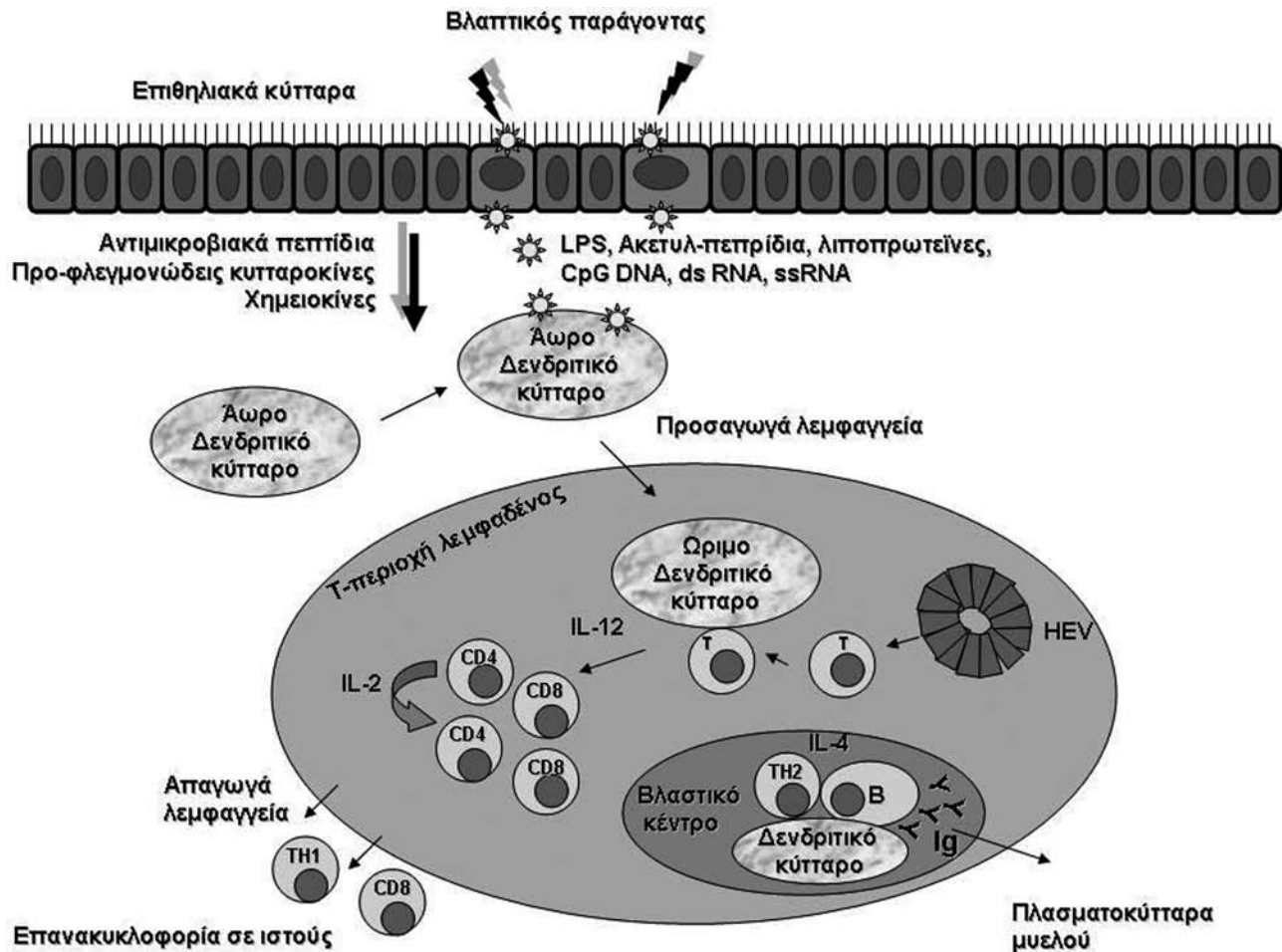
### **3. Μία σύνοψη της ανοσολογικής απάντησης στο αναπνευστικό σύστημα**

Η εισβολή του βλαπτικού παράγοντα στο αναπνευστικό σύστημα οδηγεί σε απελευθέρωση αντιμικροβιακών πεπτιδίων, προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, με αποτέλεσμα την προσέλκυση κυττάρων της ειδικής και μη-ειδικής ανοσίας στην περιοχή<sup>32</sup>. Σημαντικό ρόλο στην φάση αυτή έχει η προσέλκυση άωρων δενδριτικών κυττάρων τα οποία με την πληθώρα των PRRs που διαθέτουν αναγνωρίζουν, φαγοκυτταρώνουν και επεξεργάζονται (antigen processing) αντιγονικά στοιχεία του «εισβολέα». Τα δενδριτικά κύτταρα φέρονται μέσω των λεμφαγγείων στην Τ-περιοχή των επιχώριων λεμφαδένων και παρουσιάζουν αντιγόνα του βλαπτικού παράγοντα, πάνω στα MHC μόρια της επιφάνειάς τους, στα Τ-λεμφοκύτταρα που φέρονται στην περιοχή αυτή μέσω των HEV και που με τη σειρά τους αναγνωρίζουν τα αντιγόνα μέσω του TcR τους. Για να είναι, ωστόσο, επιτυχής η ανοσολογική απάντηση χρειάζεται η αλληλεπίδραση μεταξύ μορίων προσκόλλησης των δενδριτικών κυττάρων (DC-specific ICAM-3 grabbing nonintegrin, DC-SIGN; ICAM-1) και Τ-λεμφοκυττάρων



(LFA-3, LFA-1) καθώς η εκατέρωθεν αλληλεπίδραση μορίων συνδιέγερσης (CD80 και CD86 με CD28, αντίστοιχα)<sup>42</sup>. Αποτέλεσμα των ανωτέρω αλληλεπιδράσεων είναι η παραγωγή IL-2 από τα T-λεμφοκύτταρα καθώς και η επιφανειακή έκφραση CD40L (μόριο της οικογένειας TNF) που συνδέομενο με τον υποδοχέα CD40 (μόριο της οικογένειας των υποδοχέων TNF, TNFR) των δενδριτικών κυττάρων,

επάγει την εξ' αυτών παραγωγή IL-12 και την περαιτέρω έκφραση των CD80 και CD86 μορίων συνδιέγερσης<sup>43,44</sup>. Στις εκατέρωθεν αλληλεπιδράσεις σημαντικό ρόλο έχει η έκφραση και άλλων μορίων της οικογένειας TNF/TNFR στα δενδριτικά και T-λεμφοκύτταρα, όπως του TRANCE (TNF-related activation induced cytokine)/TRANCE-R, OX40/OX40L, αντίστοιχα, που επάγουν περαιτέρω την



**ΕΙΚΟΝΑ 2. Σύνοψη της ανοσολογικής απάντησης στο αναπνευστικό σύστημα.** Η εισβολή του βλαπτικού παράγοντα στο αναπνευστικό σύστημα οδηγεί σε απελευθέρωση αντιμικροβιακών πεπτιδίων, προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, με αποτέλεσμα την προσέλκυση δενδριτικών κυττάρων. Τα δενδριτικά κύτταρα φέρονται μέσω των λεμφαγγείων στην T-περιοχή των επιχώριων λεμφαδένων και παρουσιάζουν αντιγόνα του βλαπτικού παράγοντα στα T-λεμφοκύτταρα που φέρονται στην περιοχή αυτή μέσω των HEV. Αποτέλεσμα των ανωτέρω αλληλεπιδράσεων είναι η παραγωγή IL-2 από τα T-λεμφοκύτταρα και IL-12 από τα δενδριτικά κύτταρα. Η παραγωγή IL-2 από τα T-λεμφοκύτταρα οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των ειδικών για το αντιγόνο CD4<sup>+</sup> και CD8<sup>+</sup> λεμφοκυττάρων που θα εξέλθουν από τους λεμφαδένες στην κυκλοφορία και τους ιστούς. Η παραγωγή, μάλιστα, IL-12 από τα δενδριτικά κύτταρα προάγει την τύπου TH1 ανοσολογική απάντηση. Κάποια από τα ειδικά για το αντιγόνο CD4<sup>+</sup> λεμφοκύτταρα φέρονται στα λεμφοζίδια και αλληλεπιδρώντας με τα δενδριτικά κύτταρα του βλαστικού κέντρου επάγουν την παραγωγή ειδικών για το αντιγόνο αντισωμάτων και μνημονικών B-κυττάρων. LPS, Lipopolysaccharite; HEV, High endothelial venules; Ig, Immunoglobulins. TH, T-helper; LPS, Lipopolysaccharite; CpGDNA, βακτηριακό DNA περιέχον μη-μεθυλιωμένα CpG δινοκλεοτίδια; dsRNA, double stranded RNA (διπλής έλικας RNA); ssRNA, single stranded RNA (μονής έλικας RNA).

διαφοροποίηση και επιβίωση των παραπάνω κυτταρικών πληθυσμών<sup>45,46</sup>. Η παραγωγή IL-2 από τα T-λεμφοκύτταρα αλλά και η έκφραση υποδοχέων της από αυτά, οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των ειδικών για το αντιγόνο (clonal expansion) CD4<sup>+</sup> και CD8<sup>+</sup> λεμφοκυττάρων που θα εξέλθουν από τους λεμφαδένες στις κυκλοφορία και τους ιστούς. Κάποια από τα ειδικά για το αντιγόνο CD4<sup>+</sup> λεμφοκύτταρα φέρονται στα λεμφοζίδια και αλληλεπιδρώντας με

τα δενδριτικά κύτταρα του βλαστικού κέντρου επάγουν μέσω του CD40L την παραγωγή ειδικών για το αντιγόνο αντισωμάτων από τα B-κύτταρα<sup>30</sup>. Όλα τα παραπάνω παριστάνονται στην Εικόνα 2.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

(Βλέπε αγγλικό κείμενο).

# Κοκκιωματώδης πνευμονίτις μετά από ενδοκυστική έγχυση BCG σε ασθενή με καρκίνο ουροδόχου κύστης

Κωνσταντίνος Πηγάκης<sup>1</sup>  
Γιώργος Μελέτης<sup>1</sup>  
Μανώλης Φερδούτσος<sup>1</sup>  
Αλεξάνδρα Πενθερουδάκη<sup>1</sup>  
Χρήστος Μπελιάς<sup>1</sup>  
Γιώργος Πατσουράκης<sup>1</sup>  
Μαρία Κοκκινάκη<sup>2</sup>  
Νικόλαος Μπαχλιτζανάκης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Πνευμονολογικό Τμήμα, <sup>2</sup>Τμήμα Αξονικού τομογράφου Βενιζέλειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο, Κρήτη

#### Λέξεις κλειδιά:

- Ανοσοθεραπεία
- BCG
- Καρκίνος ουροδόχου κύστης
- Κοκκιωματώδης TB-πνευμονίτιδα

#### Αλληλογραφία:

Πηγάκης Κων/νος  
Πνευμονολογικό Τμήμα  
Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου "Βενιζέλειο-Πανάκειο"  
Λεωφ. Κνωσσού, Τ.Θ. 44, Ηράκλειο Κρήτης, ΤΚ: 71300  
Τηλ: 2810 368382 - 6977336548  
e-mail: pigakis@ath.forthnet.gr

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Περιγράφεται σπάνια περίπτωση άνδρα, 59 ετών, πρώην καπνιστή, ο οποίος προσήλθε για κακουχία, εμπύρετο έως 39°C από 15νθήμερου, δύσπνοια στην κόπωση (III/IV) επιδεινούμενη από 4ημέρου και αναπνευστική ανεπάρκεια. Από το ατομικό αναμνηστικό προέκυψε καρκίνος ουροδόχου κύστης, που αντιμετωπίστηκε με διουρηθρική αφαίρεση πριν από ένα έτος και στη συνέχεια ακολούθησαν ενδοκυστικές εγχύσεις με BCG (Bacillus Calmette – Guirín, ζωντανό εξασθενημένο στέλεχος *M. bovis*). Δεκαπέντε ημέρες μετά την τέταρτη έγχυση BCG παρουσίασε εμπύρετο έως 39°C. Από την κλινική εξέταση του αναπνευστικού συστήματος προέκυψε μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος και μη μουσικοί εισπνευστικοί τρίζοντες αμφοτερόπλευρα σε όλα τα πνευμονικά πεδία. Η ακτινογραφία θώρακα απεικόνισε διάσπαρτες κυψελιδικού τύπου σκιάσεις, συρρέουσες κατά τόπους και οζίδια επίσης συρρέοντα κατά τόπους στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία αμφοτερόπλευρα κυρίως δεξιά. Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) θώρακα έδειξε εικόνα θολής υάλου (ground glass) στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία αμφοτερόπλευρα, ενώ στα οπίσθια πνευμονικά πεδία αναγνωρίζονται κυψελιδικά διηθήματα που καταλήγουν να σχηματίζουν συρρέουσες μάζες με ασαφή όρια. Επίσης παρατηρήθηκε πάχυνση μεσολοβιακών διαφραγματίων με την παρουσία πολλαπλών μικροοζιδίων. Η φυματινοαντίδραση Mantoux ήταν 0,0 mm Ο ασθενής τέθηκε σε οξυγονοθεραπεία και αντιβίωση με κεφεπίμη και κλαριθρομυκίνη. Παρουσίασε προοδευτική επιδείνωση της κλινικής του εικόνας με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Την τέταρτη ημέρα της νοσηλείας του τέθηκε σε αντιφυματική αγωγή, χωρίς καμία βελτίωση. Λόγω ταχείας επιδείνωσης μεταφέρθηκε στη ΜΕΘ όπου υπεβλήθη σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και τέθηκε παράλληλα με την αντιφυματική αγωγή σε κορτικοστεροειδή. Παρουσίασε γρήγορη βελτίωση της κλινικής και ακτινολογικής του εικόνας. Η κοκκιωματώδης TB-πνευμονίτιδα είναι σπάνια επιπλοκή της ενδοκυστικής έγχυσης BCG, για τη θεραπεία του επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης (<0,7%).  
*Πνεύμων 2007, 20(4):395-400.*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι η δεύτερη πιο συχνή νεοπλασία του ουροποιητικού συστήματος. Παγκοσμίως παρατηρούνται 250.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου κύστης ετησίως και 120.000 θάνατοι ετησίως<sup>1,3</sup>. Διαιρείται σε δυο κατηγορίες: 1. **Επιφανειακός**, που εντοπίζεται στο βλεννογόνο και 2. **Διηθητικός**, που εισχωρεί στο μυϊκό τοίχωμα και μπορεί να επεκταθεί και έξω από αυτό.

Οι ενδοκυτικές εγχύσεις ζώντων εξασθενημένων μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο θεραπευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση του επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης μετά από τη διουρηθρική αφαίρεση του καθώς και για την πρόληψη των υποτροπών της νόσου. Η θεραπεία αυτή δεν στερείται ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες ταξινομούνται σε τοπικές, περιοχικές και συστηματικές. Οι συστηματικές επιπλοκές είναι σπάνιες αλλά αποτελούν τις σοβαρότερες μορφές ανεπιθύμητων ενεργειών και μια από αυτές είναι η κοκκιωματώδης πνευμονίτιδα με συχνότητα <0,7%<sup>1,2,4,7,8</sup>. Παρουσιάζεται μια ενδιαφέρουσα περίπτωση κοκκιωματώδους πνευμονίτιδας σε ασθενή με καρκίνο ουροδόχου κύστης μετά από ανοσοθεραπεία με ενδοκυτική έγχυση BCG.

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για άνδρα, 59 ετών, πρώην καπνιστή (25 πακέτα/έτη, διακοπή προ 15ετίας), ο οποίος προσήλθε στο επείγον πνευμονολογικό ιατρείο αιτιώμενος κακουχία, εμπύρετο έως 39° C, συμπτώματα τα οποία άρχισαν από 15νθημέρου και σταδιακά επιδεινούμενη δύσπνοια στην κόπωση (III/IV) από 4-ημέρου. Από το ατομικό αναμνηστικό του προέκυψαν βουβωνοκλήρη δεξιά και καρκίνος ουροδόχου κύστης, ο οποίος αντιμετωπίστηκε με διουρηθρική αφαίρεση πριν από ένα έτος και στη συνέχεια με ενδοκυτικές εγχύσεις BCG. Μετά την τέταρτη έγχυση με BCG, 15 ημέρες πριν την προσέλευση του, παρουσίασε εμπύρετο και κακουχία. Ο ασθενής έλαβε αγωγή με κεφουροξίμη 1 gr per os ημερησίως, χωρίς βελτίωση των συμπτωμάτων του. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν: αρτηριακή πίεση: 80/60 mmHg, Θ: 39,3°C, SaO<sub>2</sub>: 85%, σφύξεις: 111/min. Το ΗΚΓ έδειξε φλεβοκομβική ταχυκαρδία. Στην κλινική εξέταση του αναπνευστικού συστήματος είχε μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος και λεπτούς μη μουσικούς εισπνευστικούς τρίζοντες αμφοτερόπλευρα σε όλα τα πνευμονικά πεδία. Η κλινική εξέταση από τα υπόλοιπα συστήματα ήταν φυσιολογική. Η φυματινοαντίδραση

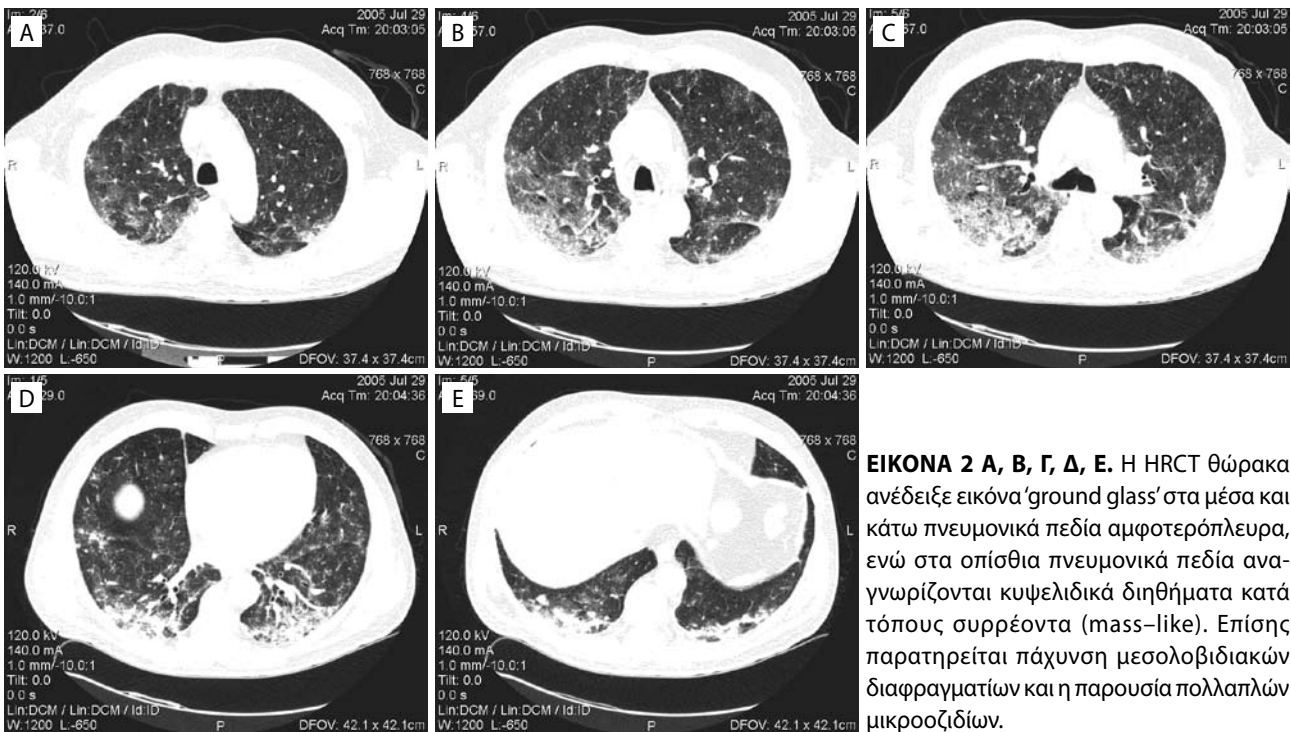
Mantoux ήταν 0,0 mm. Στον εργαστηριακό έλεγχο παρουσίασε σοβαρή υποξαιμία με αναπνευστική αλκαλωση (FiO<sub>2</sub> = 0,21, pH = 7,56, PO<sub>2</sub> = 42 mmHg, PCO<sub>2</sub> = 29 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 26 mmHg, SaO<sub>2</sub> = 85%). Ο εργαστηριακός έλεγχος αιματολογικός και βιοχημικός ήταν φυσιολογικός με εξαίρεση την ΤΚΕ: 54 mm την 1<sup>η</sup> ώρα και τα εξής: Ουρία ορού: 54 mg/dl (Φ.Τ.: 8-50), Κρεατινίνη: 1,40 mg/dl (Φ.Τ.: 0,70-1,30), Αλκαλική Φωσφατάση: 212 U/l (53-128), LDH: 240 U/l (Φ.Τ.: 100-190), Na: 131 mmol/l (Φ.Τ.: 136-145) και CRP: 23,88 mg/dl (Φ.Τ. <0,5). Η ήπια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία είχε ως αιτία το αρνητικό ισοζύγιο υγρών λόγω του εμπύρετου που σύντομα αποκαταστάθηκε μετά την ενυδάτωση του ασθενούς, ενώ η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της LDH αποδόθηκε στην υποκείμενη κακοήθεια. Η ήπια υπονατρίαμια σχετίζεται πιθανά με την πνευμονική νόσο. Από τον απεικονιστικό έλεγχο, η ακτινογραφία θώρακα παρουσίασε διάσπαρτες κυψελιδικού τύπου σκιάσεις, συρρέουσες κατά τόπους και οζίδια επίσης συρρέοντα κατά τόπους στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία αμφοτερόπλευρα, κυρίως στο δεξιό ημιθώρακιο (Εικόνα 1 α, β). Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) θώρακα απεικόνισε εικόνα θολής υάλου στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία αμφοτερόπλευρα, ενώ στα οπίσθια πνευμονικά πεδία αναγνωρίζονται κυψελιδικά διηθήματα που καταλήγουν να σχηματίζουν συρρέουσες μάζες με ασαφή όρια. Επίσης παρατηρείται πάχυνση μεσολοβιδιακών διαφραγματιών με την παρουσία πολλαπλών μικροοζιδίων (Εικόνα 2 α, β, γ, δ, ε). Το υπερηχογράφημα άνω κοιλίας ανέδειξε λιπώδη διήθηση του ήπατος και αύξηση των ορίων του σπλήνα (μήκος 13,2 cm). Τα επανειλημμένα δείγματα πτυέλων και το βρογχοσκοπικό υλικό (καλλιέργειες για κοινά παθογόνα και μύκητες, χρώση Ziehl – Neelsen και καλλιέργεια για β. Koch) ήταν στείρα, καθώς επίσης και ο έλεγχος του γαστρικού υγρού για B.Koch. Η PCR για μυκοβακτηρίδια (*M. tuberculosis*, *M. bovis*) και μύκητες απέβη αρνητική. Οι αιμοκαλλιέργειες ήταν στείρες. Ο ιολογικός έλεγχος καθώς και οι ορολογικές εξετάσεις για χλαμύδια και ρικέτσιες ήταν αρνητικές. Ο ανοσοφθορισμός για PCP απέβη αρνητικός. Ο ανοσολογικός έλεγχος (ANA, αντι-DNA, LE-cells, c-ANCA, p-ANCA) ήταν επίσης αρνητικός. Ο ασθενής από την εισαγωγή του τέθηκε σε οξυγονοθεραπεία (MV50%) και i.v. αγωγή με κεφεπίμη 2 gr και κλαρυθρομικίνη 1 gr ημερησίως. Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στην κλινική του εικόνα (σταθερή υποξυγοναιμία, υψηλός πυρετός). Την τέταρτη ημέρα της νοσηλείας τέθηκε σε αντιφυματική αγωγή με ισονιαζίδη 300 mg, ριφαμπικίνη 600 mg, εθαμβουτόλη 1500 mg και λεβοφλοξασίνη 1gr, χωρίς καμία βελτίωση κλινική και ακτινολογική (Εικόνα 3 α, β).



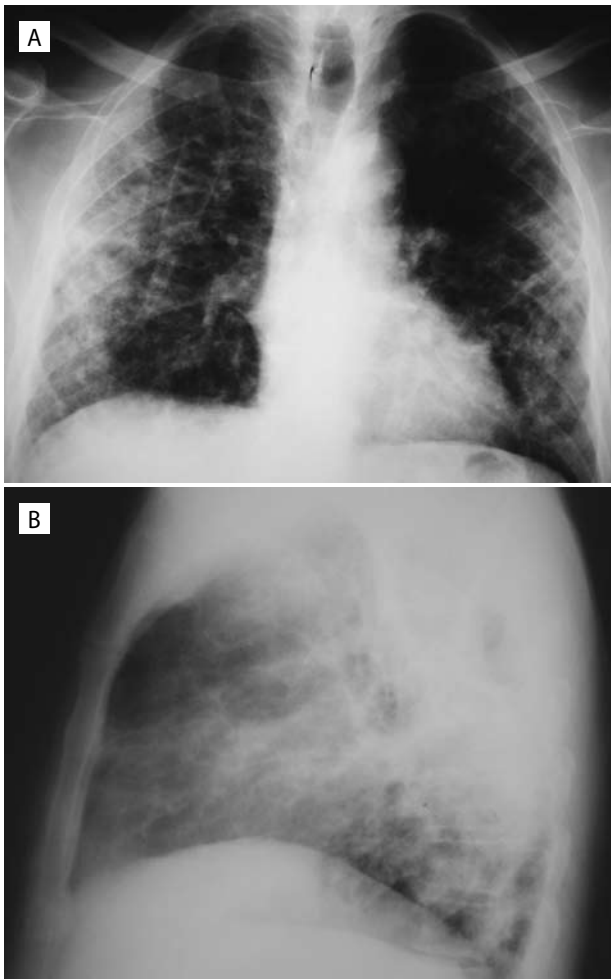
**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Ακτινογραφία θώρακα (F+P) στην εισαγωγή του ασθενούς. Αναδεικνύονται διάσπαρτες κυψελιδικού τύπου σκιάσεις συρρέουσες κατά τόπους και οζίδια συρρέοντα κατά τόπους, στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία αμφοτερόπλευρα, κυρίως στο δεξιό ημιθωράκιο.

Λόγω εγκατάστασης σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας μεταφέρθηκε στη ΜΕΘ, όπου τέθηκε σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη 75 mg i.v), παράλληλα με την αντιφυμακτική αγωγή. Παρουσίασε σταδιακή βελτίωση και μεταφέρθηκε στην πνευμονολογική κλινική μετά από 5 ημέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ, όπου παρέμεινε νοσηλεύμενος για 15 ημέρες.

Κατά την έξοδο του έλαβε αγωγή με ισονιαζίδη 300 mg, ριφαμπικίνη 600 mg και πρεδνιζολόνη 40 mg per os. Η αντιφυμακτική αγωγή που έλαβε ο ασθενής διήρκησε 9 μήνες. Η πρεδνιζολόνη διακόπηκε σταδιακά μετά από 2 μήνες από την έξοδο του. Ο ασθενής ετέθη σε έλεγχο από το τακτικό πνευμονολογικό ιατρείο για ένα έτος και παρέμεινε ελεύθερος συμπτωμάτων και παθολογικών



**ΕΙΚΟΝΑ 2 Α, Β, Γ, Δ, Ε.** Η HRCT θώρακα ανέδειξε εικόνα 'ground glass' στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία αμφοτερόπλευρα, ενώ στα οπίσθια πνευμονικά πεδία αναγνωρίζονται κυψελιδικά διηθήματα κατά τόπους συρρέοντα (mass-like). Επίσης παρατηρείται πάχυνση μεσολοβιδιακών διαφραγματίων και η παρουσία πολλαπλών μικροοζιδίων.

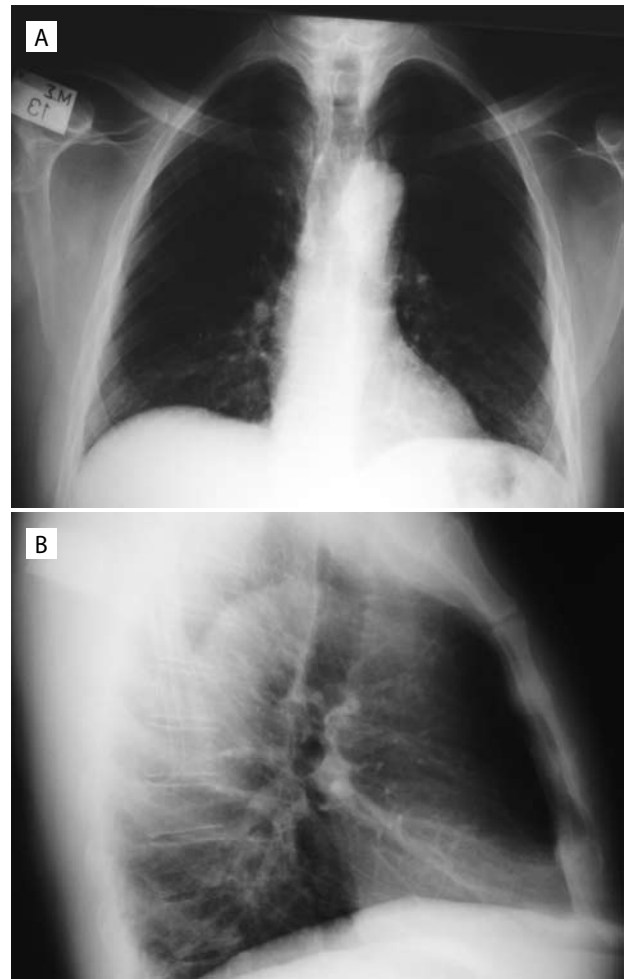


**ΕΙΚΟΝΑ 3 Α, Β.** Επιδείνωση της ακτινολογικής εικόνας συγκριτικά με την ακτινολογική εικόνα εισόδου του ασθενούς κατά την 4<sup>η</sup> ημέρα της νοσηλείας του.

ακτινολογικών ευρημάτων (Εικόνα 4 α, β).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο καρκίνος της κύστης είναι η δεύτερη σε συχνότητα νεοπλασία του ουροποιογεννητικού συστήματος. Είναι ο 4<sup>ος</sup> σε συχνότητα καρκίνος στον άνδρα και 8<sup>ος</sup> στη γυναίκα και ιδιαίτερα στις μεγάλες ηλικίες<sup>1,5</sup>. Παρά το γεγονός ότι το αίτιο δεν είναι γνωστό έχουν ενοχοποιηθεί πολλοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την πρόκληση της νόσου. Ο σπουδαιότερος παράγοντας που ενοχοποιείται σήμερα θεωρείται το κάπνισμα. Εκτιμάται ότι το 1/3 των περιστατικών καρκίνου της κύστης μπορεί να οφείλονται στο κάπνισμα. Ο δεύτερος πιο συχνός παράγοντας κινδύνου είναι η έκθεση για μεγάλο χρονικό διάστημα



**ΕΙΚΟΝΑ 4 Α, Β.** Φυσιολογική, ακτινογραφία θώρακα δύο μήνες μετά την έναρξη της αγωγής.

σε διάφορα επαγγελματικά αίτια (χρώματα, αρωματικές αμίνες, ανιλίνες)<sup>4,5</sup>. Επίσης, έχουν ενοχοποιηθεί και άλλοι παράγοντες όπως είναι η χρήση συνθετικών γλυκαντικών, η χρόνια λήψη αναλγητικών, η ακτινοθεραπεία της πυέλου, η υπερβολική κατανάλωση καφέ και τσαγιού, η χρόνια φλεγμονή (κυστίτιδα, μόνιμοι καθετήρες), η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και η κληρονομικότητα<sup>1,3,5</sup>.

Από τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο ουροδόχου κύστης, περίπου 75% εμφανίζουν επιφανειακό καρκίνωμα, ενώ το 20% αφορά σε διηθητικούς καρκίνους και το 5% αφορά σε καρκίνους με μεταστάσεις κατά τη διάγνωση. Ο διηθητικός καρκίνος απαιτεί άμεση και ριζική θεραπεία. Τα αποτελέσματα είναι πολύ καλά αν η εγχείρηση γίνει στα αρχικά στάδια. Ο επιφανειακός καρκίνος σε ποσοστό >80% υποτροπιάζει και γι' αυτό στόχος της θεραπείας είναι αφενός να αφαιρεθεί ο όγκος και αφετέ-

ρου να αποτραπεί μια ενδεχόμενη υποτροπή της νόσου και ο κίνδυνος μετάπτωσης σε διηθητικό καρκίνο. Για τον σκοπό αυτό, μετά την αφαίρεση του όγκου, γίνονται επανειλημμένες εγχύσεις στην κύστη κυτταροστατικών και χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Η εμφάνιση των φαρμάκων για ενδοκυστική έγχυση, ιδιαίτερα του BCG, άλλαξε ριζικά τη θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση αυτού του καρκινώματος της ουροδόχου κύστης. Έτσι, σήμερα, μετά την αφαίρεση του όγκου, η ενδοκυστική έγχυση BCG, θεωρείται η ιδανική και ασφαλή θεραπεία<sup>5-8</sup>.

Οι BCG παράγοντες είναι σκευάσματα που περιέχουν εξασθενημένους βακίλλους. Οι βάκιλλοι αυτοί είναι λιγότερο λοιμογόνοι. Η δράση του BCG κατά των όγκων ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά το 1929. Τότε παρατηρήθηκε ότι μια ομάδα ασθενών που έπασχαν από φυματίωση είχαν σημαντικά λιγότερους κακοήθεις όγκους σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Το 1976 χορηγήθηκε για πρώτη φορά ενδοκυστικά για τη θεραπεία του επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Η αποτελεσματικότητα της ενδοκυστικής χρήσης του BCG στη θεραπεία του επιφανειακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης έχει αποδειχθεί με μελέτες, οι οποίες έχουν δείξει ότι πάνω από 70% των ασθενών με μεταβατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης παρουσίασαν πλήρη ύφεση της νόσου μετά από θεραπεία με BCG<sup>4,6,7</sup>.

Οι παράγοντες BCG είναι ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες. Η ανοσοθεραπεία είναι ένας ειδικός τύπος θεραπείας κατά την οποία γίνεται χρήση φαρμάκων προκείμενου να διεγερθεί το ανοσοποιητικό σύστημα. Με τη διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπου η ανοσοθεραπεία συντελεί στην παραγωγή φυσικής άμυνας έναντι των όγκων όπως στην προκειμένη περίπτωση<sup>6</sup>. Ο τρόπος με τον οποίο η έγχυση BCG εξασφαλίζει θεραπευτικό όφελος στους ασθενείς με καρκίνο της κύστης είναι άγνωστος. Προφανώς η έγχυση BCG να επιδρά σαν ένα μη ειδικό ερέθισμα στο ανοσοποιητικό σύστημα, παρακινώντας έτσι την ανάπτυξη κοκκιωματώδους φλεγμονής. Δηλαδή, έχει τη δυνατότητα να δρα ως μη ειδικός ανοσοενισχυτής. Οι ενδοκυστικές εγχύσεις ζωντανών, εξασθενημένων μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης είναι καλά ανεκτές, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες είτε στην αρχή, είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας όπως στον ασθενή που περιγράφουμε όπου η επιπλοκή εμφανίστηκε μετά την 4<sup>η</sup> έγχυση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σε τοπικές, περιοχικές και συστηματικές<sup>1,8</sup>. Οι συστηματικές επιπλοκές είναι σπάνιες αλλά αποτελούν τις σοβαρότερες μορφές ανεπιθύμητων ενεργειών. Η πιο

συνηθισμένη είναι η πυρετική κίνηση<sup>8</sup>. Υψηλός πυρετός πάνω από 39° C είναι σπάνιος και παρατηρείται μόνο στο 2,9% των ασθενών. Άλλες σπανιότερες μορφές αποτελούν η κοκκιωματώδης πνευμονίτιδα στο 0,7%, η ηπατίτιδα στο 0,7%, ο σχηματισμός μυκωτικών ανευρυσμάτων, η αντιδραστική αρθρίτιδα στο 0,5%, η οστεομυελίτιδα, τα δερματικά εξανθήματα, η τοξική δράση στο μυελό των οστών, και σπανιότατα η σήψη και ο θάνατος<sup>6-8</sup>.

Η έναρξη της θεραπείας με BCG θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 2 με 3 εβδομάδες μετά την αφαίρεση του όγκου. Αντένδειξη αποτελεί η έναρξη θεραπείας σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση, ενώ πρέπει να αναβάλλεται σε ασθενείς με πυρετό ή με ενεργό αιμορραγία ή με λοίμωξη που απαιτεί τη λήψη αντιβιοτικών.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η έγχυση του BCG προκαλεί την εμφάνιση των παραπάνω επιπλοκών δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Ιδιαίτερη συζήτηση γίνεται στη βιβλιογραφία, αν οι επιπλοκές αυτές αντιπροσωπεύουν μια απάντηση υπερευαισθησίας ή μια πραγματική ενεργό λοίμωξη. Η υπόθεση της υπερευαισθησίας επικράτησε και βασίστηκε στην παρουσία κοκκιωμάτων στους προσβεβλημένους ιστούς και στην απουσία μικροοργανισμών. Η απάντηση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό με αντιφυματικά φάρμακα αποδεικνύει τον βέβαιο ρόλο της αντίδρασης από υπερευαισθησία<sup>7,8</sup>.

Παρά όλα αυτά, σε κάποιες περιπτώσεις κοκκιωματώδους πνευμονίτιδας, μετά από ενδοκυστική έγχυση BCG, έχουν απομονωθεί και καλλιεργηθεί μικροοργανισμοί<sup>5,7,8</sup>.

Τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών είναι αντικρουόμενα. *M. bovis* έχει ανιχνευθεί με PCR σε ορισμένες περιπτώσεις κοκκιωματώδους πνευμονίτιδας. Αντίθετα, δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που η αντίδραση PCR δεν ανέδειξε κανένα μικροοργανισμό και τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά<sup>3,4,7,8</sup>.

Και οι δυο θεωρίες για την παθογένεια των επιπλοκών μετά από ενδοκυστική έγχυση BCG παίζουν ρόλο και έχουν σίγουρη αξία στη θεραπευτική προσέγγιση αυτών των καταστάσεων.

Το μυκοβακτηρίδιο, μετά την καταστροφή των ουροεπιθηλιακών κυττάρων, είναι δυνατόν να έχει εύκολη πρόσβαση στα τοπικά λεμφαγγεία και αιμοφόρα αγγεία και να μεταναστεύσει σε διάφορους απομακρυσμένους ιστούς<sup>2,3</sup>.

Στην περίπτωση της κοκκιωματώδους πνευμονίτιδας, στον ασθενή παρατηρείται η χαρακτηριστική κεχροειδής μορφολογία ή οζίδια με φλεγμονώδη στοιχεία γύρω από αυτά στην απλή ακτινογραφία θώρακα ή στην αξονική



τομογραφία θώρακα, που αντιπροσωπεύει την κοκκιωματώδη φλεγμονή στο πνευμονικό παρέγχυμα<sup>11</sup>. Ο ασθενής εμφανίζεται δυσπνοιικός με συνοδό εμπύρετο, αδυναμία, καταβολή συμπτώματα για τα οποία προσήλθε και ο ασθενής στην περιγραφόμενη περίπτωση. Γρήγορα μπορεί να εμφανιστεί βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια όπως στην περίπτωση που περιγράφεται, λόγω του ότι δεν ετέθη άμεσα η υποψία για φυματιώδη κοκκιωματώδη πνευμονίτιδα (έλαβε αγωγή για σοβαρή πνευμονία) ή ακόμα και σήψη<sup>10</sup>. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να κάνουν πλήρη μικροβιολογικό έλεγχο (καλλιέργεια πτυέλων, χρώση Ziehl-Neelsen, PCR). Στις περισσότερες περιπτώσεις τα αποτελέσματα από τον έλεγχο θα είναι αρνητικά. Ασθενείς οι οποίοι ανέπτυξαν πνευμονίτιδα πρέπει να νοσηλεύονται στο νοσοκομείο και κατά την οξεία φάση να λάβουν υποστηρικτική και θεραπευτική αγωγή. Η φαρμακευτική αγωγή αποτελείται από αντιφυματικά φάρμακα σε συνδυασμό ή όχι με κορτικοστεροειδή. Στους ασθενείς αυτούς πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με εγχύσεις BCG, όχι μόνο στην οξεία φάση, αλλά οριστικά<sup>4,6,7,9</sup>.

Το M. Bovis είναι ευαίσθητο στα περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα με εξαίρεση την πυραζιναμίδα, στην οποία είναι ανθεκτικό. Το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα είναι: ισονιαζίδη (300 mg per os ημερησίως) σε

συνδυασμό με ριφαμπικίνη (600 mg per os ημερησίως) για 3 έως 6 μήνες<sup>6-9</sup>. Γενικά υπάρχει η τάση στη χρήση κορτικοστεροειδών από την αρχική φάση της θεραπείας. Η μη χορήγηση κορτικοστεροειδών στον ασθενή μας εξαρχής πιστεύουμε ότι συνέβαλλε στην ταχεία επιδείνωση του και την ανάγκη μηχανικού αερισμού. Με τη χρήση των κορτικοστεροειδών η συμπτωματολογία υποχωρεί άμεσα και ο σχηματισμός των κοκκιωματωδών βλαβών αναστέλλεται όπως στην περίπτωση που περιγράφεται. Επίσης, τα κορτικοστεροειδή προφυλάσσουν τον ασθενή από την επιπλοκή της σήψης. Στη θεραπεία της πνευμονίτιδας από BCG χρησιμοποιείται η πρεδνιζολόνη με δοσολογία 40 mg ημερησίως<sup>7,8</sup>.

Άλλοι μελετητές συνιστούν τη χρήση κορτικοστεροειδών προφυλακτικά, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τις εγχύσεις BCG. Παρ' όλα αυτά, στους ασθενείς που τα στεροειδή χορηγήθηκαν προφυλακτικά από την αρχή της θεραπείας, η επίπτωση των επιπλοκών ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ασθενών που δεν έλαβαν καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος<sup>1,3,5,7</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

# Κεραυνοβόλα πολυοργανική ανεπάρκεια από Legionella pneumophila

## Διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα κατά την αντιμετώπιση στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Δημήτριος Κωνσταντώνης  
Βασίλης Παπαιωάννου  
Γεώργιος Κουλιάτσος  
Βασιλική Θεοδώρου  
Γρηγόρης Ξυδόπουλος  
Χρήστος Δραγουμάνης  
Άννα Πεταλά  
Ειρήνη Τερζή  
Ιωάννης Πνευματικός

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό  
Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

### Λέξεις κλειδιά:

- Legionella pneumophila
- Σοβαρή πνευμονία της κοινότητας
- Πολυοργανική Ανεπάρκεια
- Οξύ Σύνδρομο Αναπνευστικής  
Δυσχέρειας Ενηλίκων

### Αλληλογραφία:

Ιωάννης Πνευματικός  
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας  
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης  
68100 Αλεξανδρούπολη  
Τηλ.: +302551075081  
Fax: +302551030423

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Περιγράφεται περίπτωση σοβαρής λοίμωξης της κοινότητας από Legionella pneumophila που εκδηλώθηκε αιφνίδια με πνευμονία, σηπτικό shock, οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και σοβαρή μυοκαρδιοπάθεια που αντιμετωπίστηκε στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Η επιτυχής έκβασή της οφείλεται, εν μέρει, τουλάχιστον, σε ορισμένες διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις που αναλύονται λεπτομερώς. *Πνεύμων 2007, 20(4):406-411.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος των λεγεωνάριων προκαλείται από το Gram (-) ενδοκυττάριο βακτηρίδιο Legionella pneumophila και εκδηλώνεται συνήθως με οξεία εμπύρετη συνδρομή και αναπνευστική ανεπάρκεια, με βαρύτητα που ποικίλει από ήπια εμφάνιση μέχρι και θανατηφόρα έκβαση<sup>1,2</sup>. Η θνητότητα της πνευμονίας από Legionella pneumophila σε άτομα χωρίς ανοσοκαταστολή κυμαίνεται από 5-25%<sup>3</sup>. Οι εξωπνευμονικές εκδηλώσεις της νόσου των λεγεωνάριων, παρότι σπάνιες, μπορεί να λάβουν δραματικό χαρακτήρα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, προηγείται συστηματική λοίμωξη με βακτηριαιμία<sup>4</sup>.

Η περίπτωση που περιγράφουμε αναφέρεται σε ασθενή με βαριά συστηματική λοίμωξη της κοινότητας από Legionella pneumophila, που εκδηλώθηκε κεραυνοβόλα με την εικόνα πνευμονίας, σηπτικού shock, συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (Adult respiratory distress syndrome-ARDS), και βαριάς μυοκαρδιοπάθειας και αντιμετωπίστηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) του Νοσοκομείου μας. Κατά την άποψή μας, η επιτυχής αντιμετώπιση του ασθενή στη ΜΕΘ συνίσταται εν μέρει, σε κάποιες διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις που θα αναλυθούν στη συζήτηση που θα ακολουθήσει.

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας 54 ετών, δημόσιος υπάλληλος, διεκομίσθη στο Τμήμα Επειγό-

ντων Περιστατικών (ΤΕΠ) του Νοσοκομείου μας λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η παρούσα νόσος άρχισε από πενθημέρου με προσδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια, ενώ από 48ώρου εμφανίστηκε άνοδος της θερμοκρασίας έως 39°C, με συνοδό παραγωγικό βήχα και κιτρινόχροα πτύελα. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται η ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης υπό αγωγή με εναλαπρίλη και αμλοδιπίνη, υπερχοληστερολαιμία, προστατεκτομή προ εξαμήνου, κάπνισμα και χρήση αλκοόλ. Από την αντικειμενική εξέταση προέκυψαν τα εξής ευρήματα: 1. κεντρική κυάνωση με σημεία έντονης αναπνευστικής δυσχέρειας (αναπνευστική συχνότητα: 30 αναπνοές/λεπτό και χρήση επικουρικών μυών). 2. σφύξεις: 130/λεπτό, 3. αρτηριακή πίεση 70/40 mmHg, 4. θερμοκρασία 39,2°C. Από την ακρόαση των πνευμόνων αναδεικνύονταν διάχυτοι και αμφοτερόπλευροι μη μουσικοί ήχοι με ήπια παράταση της εκπνοής ενώ από την ακρόαση της καρδιάς, αναγνωρίζονταν ευχερώς τρίτος καρδιακός τόνος. Επισκοπικά, ο ασθενής εμφάνιζε ήπια οιδήματα των κάτω άκρων με εντύπωμα κατά την ψηλάφηση. Το επίπεδο συνείδησης ήταν άριστο, με κλίμακα Γλασκώβης (Glasgow Coma Scale-GCS) 15, ενώ και τα υπόλοιπα συστήματα ελέγχθηκαν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ο παρακλινικός έλεγχος ανέδειξε σοβαρές διαταραχές από τα αέρια αρτηριακού αίματος: pH: 7,26,  $P_{O_2}$ : 20mmHg,  $P_{CO_2}$ : 61mmHg και  $HCO_3^-$ : 27,4 mEq/L, με κλάσμα χορηγούμενου οξυγόνου ( $FiO_2$ ): 21%, τα οποία υποσημαίνουν σοβαρότατη υποξυγοναιμία αλλά και μη αντιρροπούμενη υπερκαπνία (οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II). Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓφημα) ανέδειξε ήπια φλεβοκομβική ταχυκαρδία με διαταραχές επαναπόλωσης στις απαγωγές I, II, III, AVL, V5, V6. Στην ακτινογραφία θώρακα υπήρχαν αμφοτερόπλευρες, διάχυτες και ανομοιογενείς, κυψελιδικού τύπου σκιάσεις, αυξημένος καρδιοθωρακικός δείκτης, επίταση των πυλών και σημεία φλεβικής υπέρτασης (Εικόνα 1). Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση, επηρεασμένους δείκτες νεφρικής λειτουργίας, ήπια επηρεασμένους δείκτες ηπατικής λειτουργίας, ελαφρώς αυξημένα επίπεδα D-Dimers και αρνητική δοκιμασία τροπονίνης. Πιο αναλυτικά: αιματοκρίτης (Ht): 41,4%, αιμοσφαιρίνη (Hb): 14,2 g/dL, λευκά αιμοσφαίρια (WBC): 24460/mm<sup>3</sup> (Π 93%, Λ 5%, Μ 2%), αιμοπετάλια (PLT): 240 K/μL, ουρία: 50 mg/dL, κρεατινίνη: 1,7 mg/dL, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP): 13,6 mg/dL, κάλιο (K<sup>+</sup>): 3,8 mmol/L, νάτριο (Na<sup>+</sup>): 144 mmol/L, ασβέστιο (Ca<sup>2+</sup>): 7,9 mg/dL, φώσφορος (PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>): 2,9mg/dL, γαλακτική δευδρογενάση (LDH): 748 U/L, SGOT: 80 U/L, SGPT: 85 U/L, γGT: 153 U/L, κρεατινοφωσφοκινάση (CPK):



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Ακτινογραφία θώρακα στα ΤΕΠ. Εικόνα πύκνωσης αριστερά παρακαρδιακά και πνευμονικού οιδήματος λόγω οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Αύξηση ΚΘΔ, ανακατανομή της κυκλοφορίας λόγω φλεβικής υπέρτασης.

184 U/L, CPK-MB: 28 U/L, ολικές πρωτεΐνες: 6,3 g/dL, αλβουμίνη: 3,3 g/dL, ολική χολερυθρίνη: 0,8 mg/dL, άμεση χολερυθρίνη: 0,6 mg/dL, αμυλάση: 25 U/L, D-Dimers: 504 ng/ml. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιάς δεν ανέδειξε διαταραχές κινητικότητας, παρουσία περικαρδιακού υγρού ή μεταβολές των διαστάσεων των καρδιακών κοιλοτήτων, ενώ η λειτουργικότητα των βαλβίδων ήταν φυσιολογική. Εντούτοις, ανευρέθηκε σημαντική υπεζωκοτική συλλογή αριστερά.

Αμέσως μετά την εισαγωγή του ασθενή στη ΜΕΘ (ώρα 19.00), έγινε προσπάθεια αναπνευστικής υποστήριξης με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (Non-invasive positive pressure ventilation-NIPPV), καθώς ο ασθενής διατηρούσε πλήρως τις αισθήσεις του παρά τη σοβαρότατη υποξυγοναιμία. Εντούτοις, στάθηκε αδύνατη η βελτίωση της κλινικής του εικόνας. Στη συνέχεια, ο ασθενής διασωλήνωθηκε, τέθηκε σε καταστολή με προποφόλη και ρεμφεντανίλη, ενώ χρειάστηκε να χορηγηθεί και μυοχάλαση με cisatracurium, λόγω ασυνέργειας με τον αναπνευστήρα. Παρά την εφαρμογή υποχρεωτικού διαλείποντος αερισμού [Intermittent positive pressure ventilation-IPPV με  $FiO_2$ : 1, αναπνευστική συχνότητα: 20 αναπνοές/min, όγκος/αναπνοή (tidal volume-TV): 500 ml και θετική τελο-εκπνευστική πίεση (PEEP): 8 cm H<sub>2</sub>O] με βάση το προτεινόμενο πρωτόκολλο από το

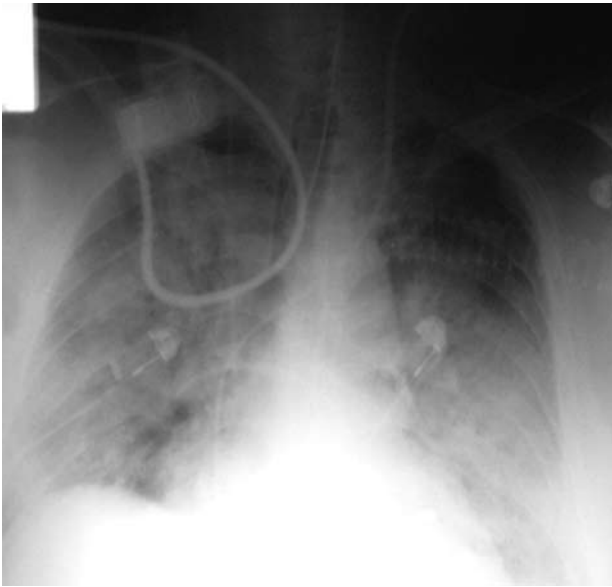
ARDS Network<sup>5</sup>, τα αέρια αρτηριακού αίματος εμφάνισαν προοδευτική επιδείνωση (pH: 7,12, P<sub>O</sub><sub>2</sub>: 55 mmHg, P<sub>CO</sub><sub>2</sub>: 64mmHg). Παράλληλα, έγινε αμέσως προσπάθεια κυψελιδικής επιστράτευσης (alveolar recruitment) με εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (CPAP) 40 cm H<sub>2</sub>O για 40 secs, η οποία και βελτίωσε θεαματικά την οξυγόνωση (κορεσμός αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο-SpO<sub>2</sub>: από 89 στο 98%). Η νέα τιμή της PEEP που εξασφάλιζε επαρκή οξυγόνωση (SpO<sub>2</sub> ≥90%) ετέθη στα 20 cm H<sub>2</sub>O. Ακολούθως, το ΗΚΓφημα εμφάνισε εικόνα ισχαιμίας με πτώση του διαστήματος ST >2mm στις απαγωγές II, III, aVF, aVL, V4, V5, και V6 ενώ επιπρόσθετα, ο ασθενής εκδήλωσε και αιμοδυναμική αστάθεια με ανουρία. Για αυτόν τον λόγο, τοποθετήθηκε καθετήρας Swan-Ganz στην πνευμονική αρτηρία, από τις μετρήσεις του οποίου προέκυψαν: 1. υψηλή τιμή πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP), 2. χαμηλή καρδιακή παροχή (Cardiac Output-CO) και 3. χαμηλός κορεσμός του μεικτού φλεβικού αίματος σε οξυγόνο (SvO<sub>2</sub>), [PCWP: 24 cm H<sub>2</sub>O, CO: 4,2 L/min, CI: 1,8 L/m<sup>2</sup>/min, SvO<sub>2</sub>: 55%, αντίστοιχα]. Ως εκ τούτου, κρίθηκε απαραίτητη η χορήγηση ινóτροπων φαρμάκων με β αδρενεργική δράση (ντοπουταμίνη): 15μg/Kg/ min, ενώ παράλληλα χορηγήθηκαν και αγγειοσυσπαστικό (νορεπινεφρίνη) σε δόση 1 μg/Kg/min, σε συνδυασμό με κρυσταλλοειδή υγρά (~5L θετικό ισοζύγιο σε 4 ώρες) και φουροσεμίδα (στάγδην έγχυση) με ροή 50 mg/h, με τελικό αποτέλεσμα την πρόσκαιρη αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ασθενή και την προσωρινή αποκατάσταση της διούρησης. Στα πλαίσια της διαγνωστικής προσέγγισης, έγινε παρακέντηση του πλευριτικού υγρού η οποία ανέδειξε εξίδρωμα με χαρακτηριστικές επιπλεγμένης παραπνευμονικής συλλογής. Σύμφωνα με τον Light, κάθε πλευριτική συλλογή οφειλόμενη σε πνευμονία ή απόστημα θεωρείται παραπνευμονική, ενώ επιπλεγμένη είναι αυτή που χρήζει επεμβατικής θεραπείας (π.χ. σωλήνας θωρακοστομίας) ή αυτή που εμφανίζει θετική μικροβιακή καλλιέργεια<sup>6</sup>. Οι συλλογές με pH <7,2, γλυκόζη <60 mg/dL και γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH) >3πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής του αίματος χρήζουν παροχέτευσης, με πλέον ευαίσθητο δείκτη την τιμή του pH. Επιπλέον, η παρουσία πύου (εμπύημα) αποτελεί ομοίως απόλυτη ένδειξη για παροχέτευση (παρακέντηση ή σωλήνας θωρακοστομίας)<sup>7</sup>. Στον συγκεκριμένο ασθενή, το πλευριτικό υγρό είχε μακροσκοπική εμφάνιση παχύρευστου πύου, pH <7,2 και γλυκόζη <60 mg/dL. Επιπλέον, ελήφθησαν καλλιέργειες αίματος, ούρων, πλευριτικού υγρού, βρογχικών εκκρίσεων και επιπρόσθετα, ζητήθηκε και η διενέργεια δοκιμασίας ανίχνευσης του ειδικού αντιγόνου της Legionella στα ούρα. Αμέσως άρχισε ενδοφλέβια εμπειρική

αντιμικροβιακή αγωγή με ιμιπενέμη-σιλαστατίνη 1g×3, μοξιφλοξασίνη 400mg×1, λινεζολίδη 600 mg×2 και αζιθρομυκίνη 500mg×1.

Μετά από 12 ώρες νοσηλείας στη ΜΕΘ και παρά τη συνεχή υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών η αναπνευστική λειτουργία του ασθενή επιδεινώθηκε (pH: 7,16, P<sub>CO</sub><sub>2</sub>: 79 mmHg, P<sub>O</sub><sub>2</sub>: 40 mmHg με FiO<sub>2</sub>: 1) ενώ αυτός συνέχισε να βρίσκεται σε υποχρεωτικό μοντέλο αερισμού (αναπνευστική συχνότητα: 28 αναπνοές/min, TV: 500 ml και PEEP 20 cm H<sub>2</sub>O). Η επακόλουθη αιμοδυναμική αστάθεια οδήγησε σε προοδευτική μείωση της διούρησης και τελικά σε ανουρία, με περαιτέρω επιδείνωση των δεικτών νεφρικής λειτουργίας (ουρία: 67mg/dL, κρεατινίνη: 2,3mg/dL). Οκτώ ώρες αργότερα, ο υπολογισμός των αιμοδυναμικών παραμέτρων από τον καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας ανέδειξε: 1. CO: 14 L/min, 2. καρδιακό δείκτη (CI): 6,2 L/m<sup>2</sup>/min, 3. PCWP: 20 mmHg, 4. συστηματικές περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις (SVR): 244 dynes.sec.cm-5, 5. πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις (PVR): 113 dynes.sec.cm-5, 6. SvO<sub>2</sub>: 55%, 7. παροχή οξυγόνου στους ιστούς (DO<sub>2</sub>): 591 ml/min, 8. συνολική κατανάλωση οξυγόνου από τους ιστούς (VO<sub>2</sub>): 297 ml/min και 9. ποσοστό shunt (Qs/Qt): 41,2%. Επιπλέον, διενεργήθηκε δια-οισοφάγεια υπερηχοκαρδιογραφία, η οποία δεν ανέδειξε ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα. Η ακτινογραφία θώρακα εντούτοις ήταν επιδεινωμένη (Εικόνα 2). Με βάση τα παραπάνω ευρήματα αποφασίστηκε η σταδιακή διακοπή της ντοπουταμίνης και η αύξηση της χορήγησης φουροσεμίδης και νορεπινεφρίνης.

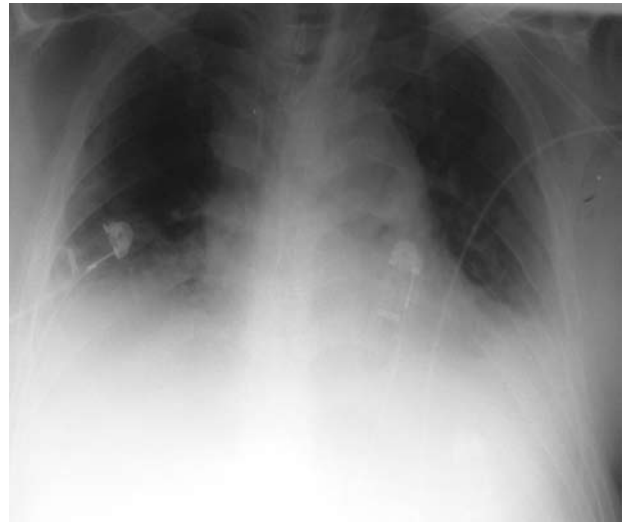
Λίγες ώρες αργότερα, η θετική δοκιμασία ανίχνευσης του αντιγόνου της Legionella στα ούρα έθεσε τη διάγνωση συστηματικής λοίμωξης από Legionella pneumophila, οπότε στην αντιμικροβιακή αγωγή αντικαταστάθηκε η λινεζολίδη με ριφαμυκίνη 600mg×2. Επρόκειτο, λοιπόν, για μια βαρύτατη περίπτωση πνευμονίας από Legionella pneumophila που εκδηλώθηκε δραματικά με: ARDS, σηπτικό shock και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και εξελίχθηκε ταχύτατα σε πολυοργανική ανεπάρκεια.

Τη 2<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας, λόγω της ανουρίας, των σταθερά επιδεινούμενων δεικτών νεφρικής λειτουργίας, αλλά και της ανάπτυξης σταδιακά επιδεινούμενης μεταβολικής οξέωσης αποφασίστηκε η έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση (Continuous Venovenous Hemofiltration-CVVH). Χρειάστηκαν συνολικά 6 συνεδρίες CVVH πριν τη μερική αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Ταυτόχρονα, αποφασίστηκε η έναρξη ενδοφλέβιας θεραπείας με ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-Xigris 24 μg/kg/h) για 4 ημέρες. Οι καλλιέργειες ούρων, πλευ-



**EΙΚΟΝΑ 2.** Ακτινογραφία θώρακα την 2η ημέρα νοσηλείας. Επιμένουσα εικόνα πνευμονικού οιδήματος. Διακρίνεται ο καθετήρας Swan Ganz στη δεξιά πνευμονική αρτηρία. Οι παράμετροι του καρδιοαναπνευστικού profile συνηγορούν υπέρ μικτού οιδήματος: υδροστατικού + ARDS (βλ κείμενο).

ριτικού υγρού και βρογχικών εκκρίσεων δεν ανέδειξαν κάποιο παθογόνο μικρόβιο. Την 4<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας σταμάτησε η χορήγηση ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C λόγω εμφάνισης ήπιας αιμορραγίας από τον ανώτερο πεπτικό σωλήνα. Ο ασθενής παρουσίασε σταδιακή βελτίωση του αερισμού και της οξυγόνωσης (pH: 7,33, Po<sub>2</sub>: 66 mmHg, Pco<sub>2</sub>: 51 mmHg) με υποχρεωτικό μοντέλο αερισμού IPPV (αναπνευστική συχνότητα: 27 αναπνοές/min, TV: 650ml, FiO<sub>2</sub>: 0.6 και PEEP: 12 cm H<sub>2</sub>O) και στο τέλος της 4<sup>ης</sup> ημέρας, σημειώθηκε σταδιακή μείωση της θερμοκρασίας (μέχρι 37°C) και της λευκοκυττάρωσης (μέχρι 11810/μL) και βελτίωση της ακτινογραφίας θώρακα. Την 7<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας, ο ασθενής εμφάνισε νέα αύξηση της θερμοκρασίας μέχρι 39,5°C, αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων (16820 → 24500/μL με 87% πολυμορφοπύρηνα) και αύξηση της ανάγκης χορήγησης ινóτροπων φαρμάκων (νορεπινεφρίνη: 0.2 → 1 μg/kg/min) ενώ ταυτόχρονα, η ακτινογραφία θώρακα εμφανιζόταν συνεχώς βελτιούμενη (Εικόνα 3). Άμεσα έγινε αλλαγή του κεντρικού φλεβικού καθετήρα (ΚΦΚ), πάρθηκαν καλλιέργειες αίματος και άκρου ΚΦΚ, καλλιέργειες ούρων και βρογχικών εκκρίσεων και παράλληλα τροποποιήθηκε εμπειρικά η αντιβιοτική αγωγή σε κολυμυκίνη 1×10<sup>6</sup>×1, μεροπενέμη 1gr×3, μοξιφλοξασίνη 400mg×1 και ριφαμπυκίνη 600mg×2, για αντιμετώπιση πιθανής λοίμωξης σχετιζόμενης με τον



**EΙΚΟΝΑ 3.** Ακτινογραφία θώρακα την 7η μέρα νοσηλείας - Σημαντική βελτίωση του πνευμονικού οιδήματος. Ατελής έκπτυξη και ατελεκτασίες άμφω στις βάσεις των πνευμόνων.

καθετήρα από Gram (-) νοσοκομειακό παθογόνο. Υπήρξε ανταπόκριση στην αγωγή με κλινική και εργαστηριακή βελτίωση σε 48 ώρες, ενώ δεν απομονώθηκε το υπεύθυνο παθογόνο. Η διούρηση αποκαταστάθηκε την 7<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας με σταδιακή βελτίωση των δεικτών νεφρικής λειτουργίας μετά την 8<sup>η</sup> ημέρα. Επιπλέον, διακόπηκε η χορήγηση διουρητικών μετά τη 13<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας, ενώ η τελευταία συνεδρία CVVH έγινε τη 12<sup>η</sup> ημέρα. Τα ινότροπα φάρμακα διακόπηκαν επίσης την ίδια ημέρα, ενώ η καταστολή μειώθηκε σταδιακά και διακόπηκε πλήρως τη 14<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας. Ο ασθενής αφυπνίσθηκε τη 15<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας και μία ημέρα μετά αποδεσμεύθηκε επιτυχώς από τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, χωρίς να χρειασθεί τραχειοστομία, παρά μόνο περιοδική υποστήριξη με μη επεμβατικό αερισμό θετικής πίεσης (NIPPV) για τις επόμενες 48 ώρες. Διακομίσθηκε την 24<sup>η</sup> ημέρα νοσηλείας σε Παθολογική Κλινική με αέρια αρτηριακού αίματος εξόδου pH: 7,47, Po<sub>2</sub>: 67 mmHg, Pco<sub>2</sub>: 48 mmHg με μάσκα Venturi 50%, αιμοδυναμικά σταθερός, απύρετος και με φυσιολογική διούρηση.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρά τη θέσπιση κριτηρίων διάγνωσης για τη σοβαρή πνευμονία της κοινότητας τόσο από την American Thoracic Society (ATS) όσο και από την British Thoracic Society (BTS) δεν υπάρχει ακόμη ένας καθολικά αποδεκτός ορισμός της<sup>8,9</sup>. Για λόγους όμως πρακτικούς δεχόμαστε ότι ως βαριά πνευμονία της κοινότητας χαρακτηρίζεται

αυτή που απαιτεί νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Η βαριά πνευμονία της κοινότητας συνοδεύεται από ιδιαίτερα υψηλή θνητότητα (20-50%), γεγονός που επιβάλλει την έγκαιρη αναγνώριση και την άμεση επιθετική αντιμετώπισή της.

Οι λόγοι για τους οποίους καθίσταται αναγκαία η αντιμετώπιση των ασθενών με βαριά πνευμονία της κοινότητας στη ΜΕΘ είναι:

1. η βαριά οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (που μπορεί να απαιτήσει μηχανική υποστήριξη της αναπνοής)
2. η αιμοδυναμική αστάθεια (συνήθως απότοκος σηπτικού shock) και,
3. η αντιμετώπιση της πολυοργανικής ανεπάρκειας

Η περίπτωση που περιγράφουμε είναι τυπική σοβαρή πνευμονία της κοινότητας από *Legionella pneumophila* που ταχύτατα (εντός ωρών) εξελίχθηκε σε πολυοργανική ανεπάρκεια προσβάλλοντας ταυτόχρονα:

- Τους πνεύμονες, υπό την μορφή ARDS
- Το καρδιαγγειακό σύστημα, υπό τη μορφή σηπτικού shock και οξείας καρδιακής κάμψης λόγω μυοκαρδίτιδας
- Τους νεφρούς, υπό τη μορφή της βαριάς οξείας σωληναριακής νέκρωσης

Παρότι το πρωταρχικό έργο του εντατικολόγου σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η συστηματική υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών του βαρέως πάσχοντος, ορισμένα διαγνωστικά και θεραπευτικά ερωτήματα είναι αναπόφευκτα και θα πρέπει να λύνονται το ταχύτερο δυνατόν για τη βελτίωση της πρόγνωσης του ασθενούς:

Πρώτον ποιος είναι ο υπεύθυνος μικροοργανισμός της βαριάς λοίμωξης; Ο ταχύς εντοπισμός του πιθανώς θα απαιτήσει αναπροσαρμογή του αρχικού εμπειρικού αντιβιοτικού σχήματος. Είναι γνωστό, ότι η καθυστέρηση στη διάγνωση της σοβαρής πνευμονίας της κοινότητας και η ακατάλληλη αρχική αντιμικροβιακή αγωγή επιβαρύνουν τη πρόγνωση. Ειδικά στην περίπτωση της *Legionella pneumophila* η μη έναρξη της κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής συνεπάγεται την αύξηση της θνητότητας<sup>10</sup>. Για το λόγο αυτό ήδη από το 1993 οι οδηγίες της ATS για την αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας προτείνουν οπωσδήποτε και την κάλυψη της *Legionella pneumophila* στην αρχική εμπειρική αντιβιοτική αγωγή<sup>11</sup>. Σημειώνουμε, επίσης, τα προφανή πλεονεκτήματα της ανίχνευσης του αντιγόνου της *Legionella pneumophila* στα ούρα έναντι της απομόνωσης του μικροβίου με καλλιέργεια σε ειδικά υλικά: Πρώτον, καθιστά τη διάγνωση άμεση και, δεύτερον, η δοκιμασία μπορεί να παραμένει θετική για αρκετές ημέρες χωρίς η ευαισθησία της να επηρεάζεται από τη χορήγηση αντιβιοτικών<sup>12</sup>.

Ένα δεύτερο ερώτημα που μας απασχόλησε αμέσως με την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ ήταν αν το πνευμονικό οίδημα στην ακτινογραφία θώρακος ήταν υδροστατικής αιτιολογίας (από υπερυδάτωση λόγω της προσπάθειας ανάταξης του σηπτικού shock) ή επρόκειτο περί ARDS στα πλαίσια της σοβαρής πνευμονίας και του σηπτικού shock. Είναι γνωστό ότι στην κλινική πράξη πολλές φορές είναι πολύ δύσκολος αν όχι αδύνατος ο σαφής διαχωρισμός μεταξύ των διαφόρων τύπων πνευμονικού οιδήματος<sup>13</sup>. Οι διάχυτες αμφοτερόπλευρες σκιάσεις στην ακτινογραφία θώρακα, ο σοβαρά επηρεασμένος δείκτης οξυγόνωσης  $P_{O_2}/F_{iO_2} < 55/1=55 (< 200)$  και η θετική δοκιμασία κυψελιδικής επιστράτευσης (alveolar recruitment) δεν αρκούσαν για να χαρακτηριστεί οριστικά το πνευμονικό οίδημα ως ARDS<sup>14,15</sup>. Επρεπε, και παρά το αρνητικό ιστορικό του ασθενούς, να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας λόγω της επιθετικής χορήγησης υγρών αλλά και της βαριάς κάμψης στα πλαίσια του σηπτικού shock (σηπτική μυοκαρδίτιδα). Αυτό ήταν επιβεβλημένο για την ακριβή ρύθμιση του ισοζυγίου υγρών. Η τοποθέτηση του καθετήρα Swan Ganz κατέδειξε αρχικά βαρύ υδροστατικό πνευμονικό οίδημα καρδιογενούς αιτιολογίας (PCWP: 24 cm H<sub>2</sub>O, CO 4,2 L/min, CI 1,8 L/m<sup>2</sup>/min) παρά την παράλληλη χρήση ινοτρόπων και αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων σε υψηλές δόσεις. Επρόκειτο δηλαδή για συνύπαρξη ARDS με βαρύ καρδιογενές οίδημα λόγω οξείας μυοκαρδίτιδας. Επιπλέον, η υψηλή τιμή της PCWP δεν συνεπάγεται πάντα κάμψη της αριστερής κοιλίας. Αυξημένη πλευριτική πίεση (μηχανικός αερισμός, υψηλή PEEP, έντονη κοιλιακή σύσπαση) ενδέχεται να αυξήσει την πίεση ενσφήνωσης και να μειώσει την καρδιακή παροχή λόγω μειωμένης φλεβικής επιστροφής (συνδυαζόμενη και με ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου)<sup>16</sup>. Στις περιπτώσεις αυτές η μέτρηση του εξωαγγειακού πνευμονικού ύδατος (Extravascular lung water-EVLW) με τη μέθοδο της διαπνευμονικής θερμοαραίωσης (transpulmonary thermodilution) βοηθά στην εξακρίβωση του μηχανισμού του πνευμονικού οιδήματος και στην απόφαση της στρατηγικής χορήγησης των ενδοφλεβίων υγρών<sup>17</sup>.

Ένα τρίτο ερώτημα που μας απασχόλησε εξ αρχής αφορούσε τη χρήση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C. Είναι γνωστό ότι η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C είναι ο μοναδικός παράγοντας που τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη θνητότητα ασθενών με σοβαρή σήψη και σηπτικό shock<sup>18</sup>. Τα πλεονεκτήματά της αποδίδονται εκτός από την αντιθρομβωτική της δράση και στις αντιφλεγμονώδεις και αντιαποπτωτικές της ιδιότητες<sup>19</sup>. Η σοβαρότερη επι-

πλοκή της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C είναι ο κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας. Παρόλα αυτά, αποφασίσθηκε η χορήγησή της, καθώς ο ασθενής δεν είχε κανέναν από τους παράγοντες κινδύνου που χρησιμοποιήθηκαν ως κριτήρια αποκλεισμού στην αρχική μελέτη PROWESS<sup>18</sup>. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια που εμφάνισε δεν αποτελεί αντένδειξη θεραπείας παρά μόνο η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Τέλος ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν σαφώς μεγαλύτερος από την κατώτερη επιτρεπόμενη τιμή ( $\geq 30.000/\text{mm}^3$ ). Στη βιβλιογραφία αναφέρεται μία μόνο επιτυχής περίπτωση χορήγησης της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C σε ασθενή με σοβαρή σήψη, ARDS και μυοκαρδίτιδα από *Legionella pneumophila*<sup>20</sup>. Στον ασθενή μας αναγκασθήκαμε να διακόψουμε τη χορήγηση ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C μετά από 48 ώρες λόγω ήπιας αιμορραγίας από το ανώτερο πεπτικό παρά τη κάλυψη του ασθενούς με συστηματική χορήγηση αναστολέα των ιόντων πρωτονίων για τον κίνδυνο ελκών από stress.

Η συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιήθηση (CVVH) με η χωρίς αιμοκάθαρση αποτελεί την πιο δημοφιλή μέθοδο θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας σε περίπτωση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ONA) στη ΜΕΘ<sup>21</sup>. Στις περιπτώσεις ONA από σηπτικό shock η CVVH έχει αποδειχθεί ότι επιπλέον βελτιώνει την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών χωρίς όμως να είναι ακόμη γνωστό αν βελτιώνει τη θνητότητα<sup>22</sup>. Στον ασθενή μας η CVVH συνετέλεσε στην αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε 9 ημέρες.

Τέλος, θα πρέπει να τονίσουμε τη μεγάλη σημασία της έγκαιρης, επιθετικής και στοχευμένης αναζωογόνησης στην πρόγνωση ασθενών με σοβαρή σήψη ή σηπτικό

shock. Οι Rivers και συν σε σχετικά πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη τους σε Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών έδειξαν ότι η πρώιμη και επιθετική αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών με χορήγηση ενδοφλεβίων υγρών, αγγειοσπαστικών φαρμάκων και μεταγγίσεων αίματος με σκοπό την επίτευξη ικανοποιητικών τιμών/στόχων αρτηριακής πίεσης, αιματοκρίτη και κορεσμού του φλεβικού αίματος στην άνω κοίλη φλέβα (central venous oxygen saturation, ScvO<sub>2</sub>) μείωσε σημαντικά τη θνητότητα (από 46,5% στο 30,5,  $p=0.009$ )<sup>23</sup>. Θεωρούμε ότι τέτοια πρωτόκολλα αντιμετώπισης είναι απαραίτητα να εφαρμόζονται στα ΤΕΠ όλων των νοσοκομείων.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η πνευμονία από *Legionella pneumophila* μπορεί να εξελιχθεί ταχύτατα σε βαρύ σηπτικό shock, ARDS και πολυοργανική ανεπάρκεια, αν δεν διεγνωσθεί έγκαιρα και αν καθυστερήσει η κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή. Η άφιξη του συγκεκριμένου ασθενή στα ΤΕΠ με τόσο βαριά υποξαιμία και υπερκαπνία είναι δηλωτική καθυστερημένης διάγνωσης και θεραπείας, κάτι που οδήγησε σε ραγδαία και σημαντική επιδείνωση της κλινικής εικόνας. Ο υψηλός δείκτης υποψίας για την αιτιολογική διάγνωση αλλά και η έγκαιρη επιθετική αναζωογόνηση από τα ΤΕΠ, που θα συνεχισθεί πιο ολοκληρωμένα στη ΜΕΘ μπορεί να βελτιώσει τη πρόγνωση αυτών των ασθενών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).



# Χειρουργική αντιμετώπιση του εμφυσημάτος

**Θεοδόσιος Ι. Δόσιος**

Χειρουργός Θώρακος - Καρδιάς - Αγγείων Αναπληρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Διάβασα με μεγάλη προσοχή το ενδιαφέρον άρθρο με θέμα «Εγχείρηση μείωσης όγκου του πνεύμονα: Από την πλευρά του Πνευμονολόγου, Πνεύμων, 18: 156-162 (2005)» των Ε. Γάκη και Σ. Λουκίδη, τους οποίους συγχαίρω, γιατί θέτουν υπ' όψιν του Έλληνα πνευμονολόγου ένα εξαιρετικής επικαιρότητας θέμα.

Πολύ σωστά οι συγγραφείς δηλώνουν ότι «η θέση του σύγχρονου πνευμονολόγου απέναντι στη μείωση του όγκου του πνεύμονα δεν πρέπει να είναι απορριπτική», όμως τελικώς συμπεραίνουν ότι «μέχρι την ολοκλήρωση μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών που θα συγκρίνουν τη μέθοδο με πιο σύνθετη φαρμακευτική παρέμβαση, η σύγχρονη πνευμονολογία πρέπει να αντιμετωπίζει με σκεπτικισμό και σύνεση την ευρεία χρησιμοποίησή της».

Το πρώτο ερωτήμα που τίθεται, είναι: επί πόσον χρόνο είναι επιτρεπτό να περιμένουμε «πιο σύνθετη φαρμακευτική παρέμβαση»; Κατά τα τελευταία 30 έτη, παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στην φαρμακευτική και γενικότερα στη συντηρητική αγωγή, ασθενείς με ταχίστη εκπνευστική ικανότητα εντός του πρώτου δευτερολέπτου (FEV1) μικρότερη του 30% της προβλεπόμενης εμφανίζουν θνητότητα περίπου 10% εντός του πρώτου έτους και περίπου 40% εντός πενταετίας<sup>1</sup>. Όσοι επιβιώνουν έχουν κακή ποιότητα ζωής. Η μεταμόσχευση του πνεύμονα που έχει εφαρμοσθεί σε τέτοιους αρρώστους, η οποία σημειωτέον ότι αποτελεί μία πολυδάπανη θεραπεία, δεν είναι πανάκεια. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση, υπόκεινται σε όχι ευκαταφρόνητο εγχειρητικό κίνδυνο, είναι δυνατόν να παρουσιάσουν σοβαρές απώτερες μετεγχειρητικές επιπλοκές και τελικώς εμφανίζουν ετήσια και πενταετή επιβίωση παραπλήσια προς εκείνη των ασθενών που ακολουθούν συντηρητική αγωγή. Εξ άλλου λόγω του περιορισμένου αριθμού των δοτών, οι ασθενείς περιμένουν συνήθως 1-2 χρόνια μέχρις ότου βρεθεί το κατάλληλο μόσχευμα. Σ' αυτό το διάστημα πεθαίνουν κάθε χρόνο περίπου οι 10% των αρρώστων που βρίσκονται σε αναμονή για μεταμόσχευση<sup>1</sup>. Η μείωση του όγκου του πνεύμονα προσφέρει την καλύτερη λύση γι' αυτούς τους αρρώστους.

Το δεύτερο ερωτήμα είναι: επί πόσον χρόνο επιτρέπεται να περιμένουμε «την ολοκλήρωση» άλλων «μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών»; Είναι γνωστόν ότι η Εθνική (των ΗΠΑ) Μελέτη Θεραπείας του Εμφυσημάτος (National Emphysema Treatment Trial – NETT)<sup>2</sup> είναι από τις μεγαλύτερες και πιο αυστηρές προοπτικές τυχαιοποιημένες μελετες που έχουν διενεργηθεί παγκοσμίως μέχρι σήμερα, όχι μόνον για το εμφύσημα αλλά και για άλλες παθήσεις. Λόγω των υψηλών προδιαγραφών της μελέτης υπήρξαν

## Αλληλογραφία:

Θεοδόσιος Ι. Δόσιος  
Χειρουργός Θώρακος - Καρδιάς - Αγγείων Αναπληρωτής  
Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

πολλές δυσκολίες για ολοκλήρωσή της. Επανάληψη μίας παρόμοιας έρευνας στο εγγύς μέλλον φαίνεται εξαιρετικά απίθανη. Από πολλές μελέτες<sup>3-5</sup> προκύπτει ότι οι ασθενείς, που υποβλήθηκαν βάσει αυστηρών κριτηρίων σε επεμβάσεις μείωσης όγκου του πνεύμονα, συγκρινόμενοι με εκείνους που βρίσκονταν υπό συντηρητική αγωγή, είχαν ελαφρώς καλύτερη ή την ίδια επιβίωση και επίσης είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής, η οποία διήρκεσε 2-5 έτη μετά την επέμβαση. Φοβούμαι ότι, αν περιμένουμε «την ολοκλήρωση» άλλων «μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών» θα συνεχίζουμε να στερούμε αδικαιολογήτως από τους αρρώστους μας τα ευεργετήματα που παρέχει μία θεραπευτική μέθοδος, που έχει δοκιμασθεί ήδη επί δεκαετίαν και πλέον, όχι μόνον στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής αλλά και στην Ευρώπη και στην Ασία και στην Αυστραλία, ακόμη και στις γειτονικές μας χώρες. Συμφωνώ όμως απολύτως με τους συγγραφείς ότι η ένδειξη για εγχείρηση πρέπει να τίθεται επί αυστηρώς επιλεγμένων ασθενών.

Η εντύπωσή μου είναι ότι οι Έλληνες πνευμονολόγοι, που κρατούν στα χέρια τους την τύχη των εμφυσηματικών αρρώστων, δεν έχουν ακόμη πεισθεί ότι αυτοί οι ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από τη διενέργεια επεμβάσεων

μείωσης του όγκου του πνεύμονα. Νομίζω όμως ότι είναι πλέον καιρός μετά τη δημοσίευση και του άρθρου των Ε. Γάκη και Σ. Λουκίδη, να αρχίσει και στη χώρα μας η εφαρμογή τέτοιων επεμβάσεων βάσει των αυστηρών κριτηρίων της NETT, προς όφελος των αρρώστων μας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Naunheim KS, Ferguson MK. The current status of lung volume reduction operations for emphysema. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 601-612.
2. National Emphysema Treatment Trial Research Group: patients at high risk of death after lung volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1075-1083.
3. Stirling GR, Babidge WJ, Peacock MJ, et al. Lung volume reduction surgery in emphysema: A systematic review. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 641-648.
4. Russi EW, Bloch KE, Weder W. Lung volume reduction surgery: what can we learn from the National Emphysema Treatment Trial? *Eur Respir J* 2003; 22:571-573.
5. Hillerdal G, Lofdahl CG, Strom K, et al. Comparison of lung volume reduction surgery and physical training on health status and physiologic outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Chest* 2005; 128:3489-3499.