

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

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 Αγκομαχαλέλης (Θεσ/νίκη)
Παρασκευή Αργυροπούλου (Θεσ/νίκη)
Θεόδωρος Βασιλακόπουλος (Αθήνα)
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 Σιχλιτίδης (Θεσ/νίκη)
Κώστας Σπυρόπουλος (Πάτρα)
Ιωάννης Τσανάκας (Θεσ/νίκη)
Γεώργιος Τσελέπης (Αθήνα)
Μάριος Φρουδαράκης (Αλεξανδρούπολη)
Πανδώρα Χριστάκη (Θεσ/νίκη)

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΕΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGICAL
SOCIETY
ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΕΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY
QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

PNEUMON

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΠΝΕΥΜΩΝ

Τόμος 20, Τεύχος 3

Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2007

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Sexy and 17: Two novel pathways in immune regulation	
Δ. Μπούρος	216
European Respiratory Society Annual Congress	
Δ. Μπούρος	219
Νέα διαγνωστικά μέσα για τη λανθάνουσα φυματίωση	
Μ. Τουμπής	220

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Νοσογόνος παχυσαρκία: Διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας και ο κίνδυνος πνευμονικής βλάβης	
Α. Κουτσούκου	226

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο	
Γ. Τρακαδά, Π. Στειρόπουλος, Θ. Γκιόκα, Δ. Μπούρος	235

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Ακτινομυκητίαση Πνεύμονα	
Ν. Γιατρομανωλάκης, Γ. Βασιλειάδης, Μ. Κάλφα, Ε. Γιατρομανωλάκης	245
Μία περίπτωση διπλού θωρακικού σβαννώματος	
Ε.Δ. Σπάρταλης, Δ. Παυλόπουλος, Η. Λαχανάς, Α. Καρακατσάνη, Π.Ι. Αλεξάνδρου, Κ. Κωνσταντίνου, Π. Τόμος	253

ΘΕΜΑΤΙΚΕΣ ΕΝΟΤΗΤΕΣ

Ανοσολογικοί Μηχανισμοί στον Πνεύμονα	
Κ. Σάμιτας, Σ. Βιττωράκης, Δ. Χωριανόπουλος, Ε. Οικονομίδου, Μ. Γκάγκα	263
Οξειδωτικό stress και ο έλεγχος του στον πνεύμονα	
Σ.Θ. Λουκίδης	285

ΝΕΚΡΟΛΟΓΙΑ

Δημήτριος Βασιλάκης	293
----------------------------------	-----

European Respiratory Society Annual Congress

Stockholm, Sweden, 15-19 September 2007

Respiratory Journals Impact factor 2006

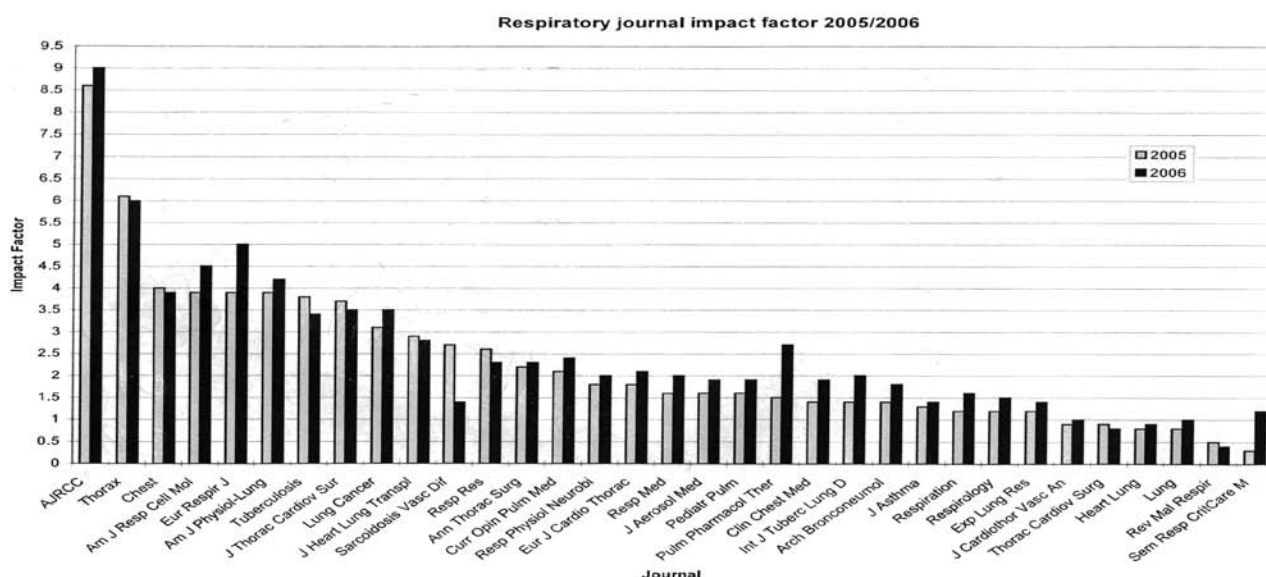
Δημοσθένης Μπούρος

Καθηγητής Πνευμονολογίας ΔΠΘ

Περισσότεροι από 15.500 σύνεδροι παρακολούθησαν το ετήσιο πνευμονολογικό συνέδριο που διεξήχθη φέτος στη Στοκχόλμη. Υποβλήθηκαν 4775 περιλήψεις και έγιναν δεκτές οι 3844. Από αυτές, 1866 παρουσιάστηκαν ως thematic posters, 1250 ως electronic posters και 616 oral presentations. Η ελληνική παρουσία ήταν ικανοποιητική από απόψεως ανακοινώσεων αλλά και συντονισμού συνεδριάσεων. Ειδικότερα, το συνέδριο παρακολούθησαν 509 Έλληνες, γεγονός το οποίο κατατάσσει άλλη μια χρονιά την Ελλάδα μέσα στις 10 πρώτες χώρες από πλευράς συμμετοχής. Στο συνέδριο 5 Έλληνες ήταν ομιλητές, ενώ 8 προήδρευσαν σε 14 συνεδριάσεις. Υποβλήθηκαν 150 περιλήψεις και έγιναν δεκτές 129.

Πολύ τιμητική είναι η εκλογή του προέδρου της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας, καθηγητού κ. Σιαφάκα, στη θέση του vice President της ERS. Θα ακολουθήσει η θητεία του ως president elect (2008-2009) και στη συνέχεια ως ERS President (2009-2010). Τον συγχαίρουμε και του ευχόμαστε καλή επιτυχία. Είμαστε σίγουροι ότι θα συμβάλει στην περαιτέρω άνοδο της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας.

Ο **ΠΝΕΥΜΩΝ** δημοσιεύει την κατάταξη των περιοδικών πνευμονολογίας με βάση τον πρόσφατο impact factor (2005-2006) [journals citation index, ISI].



Νέα διαγνωστικά μέσα για τη λανθάνουσα φυματίωση Δοκιμασίες στηριζόμενες στην απελευθέρωση IFN-γ

Μιχάλης Τουμπής

Πνευμονολόγος

Διευθυντής 6^{ης} Πνευμονολογικής Κλινικής
ΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ», Αθήνα

Λέξεις κλειδιά:

-Δοκιμασίες IFN-γ

-Λανθάνουσα φυματίωση

Η στοχευμένη δοκιμασία δερματικής φυματινοαντίδρασης (tuberculin sensitivity test, TST) για την ανεύρεση λανθάνουσας φυματίωσης, αποτελεί σημαντικό συστατικό της στρατηγικής ελέγχου της νόσου. Μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι η θεραπεία ατόμων με λανθάνουσα φυματίωση μειώνει κατά 90% τον κίνδυνο ανάπτυξης ενεργού νόσου¹. Όμως, η TST παρουσιάζει όρισμένα σημαντικά μειονεκτήματα, που πηγάζουν από τη μειωμένη διαγνωστικής της ακρίβεια.

Η παρουσία ανοσοκαταστολής ή άλλων παραγόντων υψηλού κινδύνου, που συμβάλουν στη εξέλιξη της λανθάνουσας σε ενεργό φυματίωση, συχνά συνοδεύονται με ψευδώς αρνητική TST. Λόγω μειωμένης λοιπόν ευαισθησίας της TST, αυτά τα άτομα υψηλού κινδύνου πιθανότατα στερούνται των ευεργετικών αποτελεσμάτων μιας έγκαιρης προληπτικής θεραπείας.

Η χρησιμοποιούμενη κεκαθαρμένη φυματίνη (PPD) περιέχει περισσότερα από 200 αντιγόνα, που είναι κοινά τόσο για τα στελέχη του BCG όσο και για τα περισσότερα περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια. Ετσι, επί εμβολιασμού με BCG ή μόλυνσας με περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια η δερμοαντίδραση ενδεχόμενα είναι ψευδώς θετική. Ο εμβολιασμός με BCG εξακολουθεί να εφαρμόζεται ευρέως, ενώ τα περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια ενδημούν σε εκτεταμένες περιοχές του κόσμου. Ειδικά για το BCG έχει βρεθεί ότι μπορεί να δώσει ψευδώς θετική δερμοαντίδραση για 15 και πλέον χρόνια από την εφαρμογή του^{2,3}. Ετσι, σε αυτές τις περιπτώσεις, η μειωμένη ειδικότητα της TST μπορεί να οδηγήσει σε εφαρμογή πολύμηνης προληπτικής αγωγής σε άτομα μη μολυσμένα με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.

Λόγω αυτών των προβλημάτων, δρομολογήθηκε μια εκτεταμένη έρευνα για την ανεύρεση νέων διαγνωστικών μέσων για τη λανθάνουσα φυματίωση. Κατά την τελευταία δεκαετία αναπτύχθηκαν και κυκλοφόρησαν στο εμπόριο δύο νέες ανοσολογικές δοκιμασίες για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης. Πρόκειται για τις QuantiFERON (QFT)-TB Gold, (Cellestis, Australia) και T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, United Kingdom). Αμφότερες οι δοκιμασίες στηρίζονται στην παραγωγή και απελευθέρωση IFN-γ από τα T-λεμφοκύτταρα μετά από ειδικό αντιγονικό ερεθισμό (IGRAs). Η QFT-TB Gold, με τη χρήση τεχνικής ELISA, μετρά επίπεδα IFN-γ σε ολικό αίμα. Η T-SPOT.TB, με τη χρήση τεχνικής Elispot, μετρά T λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος που παράγουν IFN-γ. Θεωρητικά η T-SPOT.TB,

Αλληλογραφία:

Μ. Τουμπής

ΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Μεσογείων 152, Αθήνα 11527

Τηλ. / Φαξ: +30 210 7703555

e-mail: mtoumbis@hotmail.com

ανιχνεύοντας IFN- γ στο τόπο παραγωγής της, θα πρέπει να είναι περισσότερο ευαίσθητη μέθοδος από ότι η QFT-TB Gold, που ανιχνεύει την IF- γ μετά την απελευθέρωση και αραίωσή της στο δείγμα του ολικού αίματος. Αυτή μάλιστα η υπεροχή θα πρέπει να είναι περισσότερο εμφανής σε περιπτώσεις όπου υπάρχει μείωση του αριθμού ή δυσλειτουργία των T- λεμφοκυττάρων.⁴

Στις σύγχρονες εκδόσεις των δοκιμασιών αυτών γίνεται χρήση ειδικών αντιγόνων του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης, όπως είναι το ESAT-6 (Early Secreted Antigen Target -6) και η CFP-10 (Culture Filtrate Protein-10) μόνων ή σε συνδυασμό. Τα αντιγόνα αυτά βρίσκονται κωδικοποιημένα σε μια μοναδική περιοχή του μυκοβακτηριδιακού γενώματος (region of difference-1, RD1), που απουσιάζει από το γένωμα του *M. Bovis* BCG και των περιβαλλοντικών μυκοβακτηριδίων, με εξαίρεση των *M. Marinum*, *Kansasii* και *Szulgai*.⁴

Οι δοκιμασίες αυτές διαθέτουν εσωτερικό θετικό μάρτυρα, που προκύπτει μετά από ισχυρό μη ειδικό ερεθισμό των T-λεμφοκυττάρων. Με τον τρόπο αυτό ελέγχονται τυχόν τεχνικά λάθη, συμπεριλαμβανομένης και της αποτυχίας προσθήκης ζώντων κυττάρων στο δοκιμαστικό σωληνάριο. Πέραν τούτων, η αποτυχία δημιουργίας θετικού μάρτυρα καθιστά τα αποτελέσματα “ασαφή” (indeterminate) και πιθανόν δηλωτικά υποκρυπτόμενης ανοσοκαταστολής *in vivo*.^{4,5}

Λόγω της απουσίας πρότυπης διαγνωστικής δοκιμασίας για τη λανθάνουσα φυματίωση, ο καθορισμός της ευαισθησίας των IGRAs προς αυτή την κατεύθυνση έγινε δια της εφαρμογής τους σε δύο ειδικούς πληθυσμούς, σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση και σε άτομα στενής επαφής με πάσχοντες.

Τα άτομα με ενεργό φυματίωση ασφαλώς δεν πάσχουν από λανθάνουσα φυματίωση, αλλά εξ ορισμού είναι μολυσμένα με μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Τα αποτελέσματα λοιπόν επί ενεργού φυματίωσης θα μπορούσαν εξ επεκτάσεως να ισχύουν και για τη λανθάνουσα φυματίωση. Έτσι, σε πρόσφατη εκτεταμένη μετα-ανάλυση σχετικών μελετών, που αφορούσαν στην TST και στις IGRAs σε ενεργό φυματίωση, η συνολική ευαισθησία για την TST ήταν 71% (65% - 74%), για την QFT-TB Gold 76% (7% - 83%) και για την T.SPOT-TB 88% (81% - 95%). Σε παιδιατρικό πληθυσμό η ευαισθησία ήταν σαφώς μικρότερη από ότι σε ενήλικες και για τις τρεις δοκιμασίες⁶.

Σε μετα-ανάλυση των μελετών που αφορούσαν σε άτομα στενής επαφής με πάσχοντες η συνολική ευαισθησία και γενικά η ακρίβεια των IGRAs δεν φαίνεται να υπερέχει αυτών της TST (ROR 1.4, 95% CI: 0.66-2.34)⁶.

Τούτο αποδίδεται στην ετερογένεια των μελετών. Έτσι σε καλά σχεδιασμένες μελέτες που αφορούσαν σε μέρη με χαμηλή επίπτωση της φυματίωσης, η ευαισθησία και η διαγνωστική ακρίβεια των IGRAs ήταν σαφώς υψηλότερες από αυτές της TST (ROR 2.07, 95% CI: 0.96-4.53). Επίσης, στις περισσότερες σχετικές μελέτες, η συσχέτιση των θετικών IGRA με το βαθμό και τη διάρκεια έκθεσης ήταν σημαντικά μεγαλύτερος από ότι με την TST. Σε χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης, η αντίστοιχη διαγνωστική ακρίβεια των IGRAs ήταν μικρότερη από αυτή της TST (ROR 0.66, 95% CI: 0.47-0.91). Οι διαφορές αυτές δύσκολα ερμηνεύονται κατά την παρούσα φάση^{6,7}.

Μέχρι τώρα, η ειδικότητα των IGRAs καθορίστηκε με μελέτες που αφορούσαν υγιή άτομα εμβολιασμένα με BCG και με πολύ χαμηλό κίνδυνο λανθάνουσας φυματίωσης. Σε τέσσερις καλά σχεδιασμένες μελέτες που αφορούσαν συνολικά σε 127 εμβολιασμένα με BCG άτομα και μη εκτεθέντα σε γνωστή πηγή μόλυνσης, η ειδικότητα της T.SPOT-TB ήταν 100%. Σε δύο αντίστοιχες μελέτες με συνολικό αριθμό 215 ατόμων, η ειδικότητα της QFT-TB Gold ήταν 96% και 98% ενώ η αντίστοιχη ειδικότητα για την TST ήταν 36% και 51%⁵. Σε μελέτες που αφορούν σε άτομα με BCG εκτεθέντα σε πηγή μόλυνσης, η ειδικότητα των IGRA παραμένει ανεπηρέαστη. Γενικά, σε όλες σχεδόν τις μελέτες οι IGRA συσχετίζονται πολύ λιγότερο με το BCG από ότι η TST (ROR 0.23 95% CI: 0.05-1.12)^{4,7}. Η πολύ υψηλή ειδικότητα των IGRAs τους προσδίδει πολύ μεγαλύτερη ικανότητα στη διάκριση της λανθάνουσας φυματίωσης από τον εμβολιασμό με BCG. Ειδικές μελέτες για το καθορισμό της ειδικότητας των IGRAs επί λοιμώξεων με περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια δεν είναι διαθέσιμες.

Οι μελέτες που αφορούν στην απόδοση των IGRAs επί ανοσοκαταστολής είναι ελάχιστες. Σε μελέτη 39 ατόμων με φυματίωση και HIV+ η ευαισθησία της T.SPOT.TB ήταν 92% και της TST 50% καθ' υπολογισμό⁸. Σε 293 παιδιά εξ Αφρικής η ευαισθησία της ίδιας δοκιμασίας ήταν 83% και της TST 63%. Στη συγκεκριμένη μελέτη η ευαισθησία της T.SPOT.TB επί παρουσίας ηλικίας μικρότερης των τριών χρόνων, υποσιτισμού και AIDS ήταν 85%, 78%, 73% και η αντίστοιχη ευαισθησία για την TST 51%, 44% και 36%⁹. Σε μελέτη 590 ασυμπτωματικών HIV+ ατόμων η δοκιμασία QFT-TB Gold in Tube ήταν θετική σε 27 (4,6%) άτομα, ενδεικτική λανθάνουσας φυματίωσης. Το 78% εξ αυτών είχαν παράγοντες κινδύνου, όπως διαμονή σε ενδημική περιοχή, έκθεση σε μυκοβακτηρίδια και ιστορικό φυματίωσης¹⁰.

Μελέτες που αφορούν στην απόδοση των IGRAs στη νηπιακή, παιδική και εφηβική ηλικία είναι σπάνιες. Σε

βρέφη και παιδιά φαίνεται ότι η T-SPOT.TB συσχετίζεται καλύτερα με την έκθεση σε μυκοβακτηρίδιο από ότι η TST. Σε έφηβους η QFT-TB Gold φαίνεται να έχει την ίδια ευαισθησία με την TST, ενώ σε παιδιά μικρότερη⁷.

Η αξιοπιστία των IGRAs επί ανοσοκαταστολής καθώς και σε ακραίες ηλικίες ποικίλει. Όπως έχει ήδη λεχθεί η αδυναμία δημιουργίας θετικού μάρτυρα καθιστά τα αποτελέσματα των IGRA ασαφή και ότι δυνατό αυτό να υποδηλώνει ανοσοκαταστολή. Από τις μέχρι τώρα σχετικές μελέτες φαίνεται ότι τα ασαφή αποτελέσματα της QFT-TB Gold κυμαίνονται μεταξύ 12% και 21%. Καταστάσεις που σχετίζονται με τη συχνότητα ασαφών αποτελεσμάτων στη συγκεκριμένη δοκιμασία είναι οι ηλικίες κάτω των 5 και άνω των 80 χρόνων, η ανοσοκαταστολή και ο μικρός αριθμός των CD4 T-λεμφοκυττάρων. Αντίθετα, επί παρουσίας αυτών των καταστάσεων τα ασαφή αποτελέσματα της T-SPOT.TB είναι σπάνια⁷.

Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα των κλινικών μελετών επιτρέπουν τη χρήση των νέων αυτών δοκιμασιών στην καθημέρα πράξη με συγκεκριμένους όρους και προϋποθέσεις που ποικίλουν ανά περιοχή. Για παράδειγμα, στις ΗΠΑ προτείνεται, αντί της TST, η χρήση της δοκιμασίας QFT-TB GOLD σε όλες τις περιπτώσεις που υπάρχει κίνδυνος ή υποψία λανθάνουσας φυματίωσης¹¹. Σημειωτέον ότι η QFT-TB GOLD είναι η μόνη IGRA που έλαβε άδεια

κυκλοφορίας στις ΗΠΑ μέχρι στιγμής. Στην Ευρώπη, στις αντίστοιχες περιπτώσεις προτείνεται η χρήση των IGRAs: α) επί θετικής TST και β) επί αναξιόπιστης TST, όπως επί ανοσοκαταστολής¹².

Οι δύο προσεγγίσεις παρουσιάζουν τρωτά σημεία που πηγάζουν κυρίως από την απουσία πρότυπης διαγνωστικής δοκιμασίας για τη λανθάνουσα φυματίωση. Στην πρώτη περίπτωση, μια θετική IGRAs δεν είναι απολύτως βέβαιο ότι θέτει οπωσδήποτε τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης. Στη δεύτερη περίπτωση, άτομα χωρίς εμφανή ανοσοκαταστολή και αρνητική TST στερούνται τη νέα αυτή διαγνωστική εξέταση. Παρά ταύτα και οι δύο προσεγγίσεις στηρίχθηκαν σε επιστημονικά δεδομένα και στην εκτίμηση του τοπικού κόστους-οφέλους εφαρμογής των IGRAs¹².

Από αυτά τα αποτελέσματα φαίνεται ότι οι IGRAs θα μπορούσαν να έχουν θέση στη διάγνωση της φυματίωσης. Όμως, δεν μπορούν και δεν πρέπει να υποκαταστήσουν τη βακτηριολογική/μοριακή επιβεβαίωση της νόσου. Οι δοκιμασίες αυτές μπορεί να έχουν μεγαλύτερη αξία στον αποκλεισμό της φυματίωσης με αρνητικά πτύελα, όπως επί παιδικής και εξωπνευμονικής φυματίωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Νοσογόνος παχυσαρκία: Διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας και ο κίνδυνος πνευμονικής βλάβης

Αντωνία Κουτσούκου

Πνευμονολόγος- Εντατικολόγος, Επίκουρος Καθηγήτρια, Κλινική Εντατικής Θεραπείας Νοσοκομείου 'Ο Ευαγγελισμός', Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Λέξεις κλειδιά:

- Μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος
- Σύγκλιση μικρών αεραγωγών
- Όγκος σύγκλισης
- Περιορισμός της εκπνευστικής ροής
- Μηχανική αναπνοή

Αλληλογραφία:

Κουτσούκου Αντωνία
Κλινική Εντατικής Θεραπείας,
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»
Υψηλάντου 45-47, 106 75 Αθήνα
Τηλ.: +30 210 7201919, Fax: +30 210 7216503
E-mail: koutsoukou@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Τα άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία χαρακτηρίζονται από σημαντικές διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας τόσο κατά την αυτόματη αναπνοή όσο και κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού. Η μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας και του εφεδρικού αναπνευστικού όγκου καθώς και η μειωμένη διατασιμότητα και οι αυξημένες αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν τις πιο χαρακτηριστικές διαταραχές στα άτομα αυτά. Η μείωση του τελοεκπνευστικού πνευμονικού όγκου προάγει τη σύγκλιση των μικρών αεραγωγών κατά την ήρεμη αναπνοή. Επιπλέον, η ελαττωμένη εκπνευστική εφεδρεία, απότοκος της μείωσης της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας και οι αυξημένες αναπνευστικές απαιτήσεις λόγω του αυξημένου μεταβολισμού οδηγούν στην εμφάνιση περιορισμού της εκπνευστικής ροής κατά την ήρεμη αναπνοή. Η σύγκλιση μικρών αεραγωγών και ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής συνεπάγονται περιοδική διάνοιξη και σύγκλιση των μικρών αεραγωγών κατά την ήρεμη αναπνοή και κίνδυνο ιστολογικής και λειτουργικής βλάβης αυτών. Κατά την αναισθησία και το μηχανικό αερισμό η βλάβη αυτή ενδέχεται να είναι μεγαλύτερη, λόγω της περαιτέρω μείωσης της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας και των αποσχιστικών δυνάμεων που αναπτύσσονται από την απότομη αύξηση της πίεσης στους αεραγωγούς. Κατά συνέπεια, στους ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία υπό μηχανικό αερισμό συνιστάται η εφαρμογή θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης, με στόχο την αποκατάσταση του τελοεκπνευστικού όγκου, την αποφυγή της σύγκλισης των μικρών αεραγωγών, την άρση του περιορισμού της εκπνευστικής ροής και ως εκ τούτου την αποφυγή της βλάβης των μικρών αεραγωγών. *Πνεύμων 2007, 20(3):226-229.*

Η παχυσαρκία, σύγχρονη επιδημία των ανεπτυγμένων κοινωνιών είναι νόσος που χαρακτηρίζεται από υπερβολική εναπόθεση λίπους στις λιποαποθήκες του σώματος. Οφείλεται σε κοινωνικούς, μεταβολικούς και

γενετικούς παράγοντες. Η επίπτωσή της στις ανεπτυγμένες κοινωνίες αυξάνεται συνεχώς και υπολογίζεται ότι 97 εκατομμύρια ενηλίκων στις ΗΠΑ και το 15-20% του πληθυσμού της Ευρώπης είναι παχύσαρκοι¹. Ο πιο αποδεκτός τρόπος καθορισμού της παχυσαρκίας στην κλινική πράξη βασίζεται στη μέτρηση του Δείκτη Σωματικής Μάζας (Body Mass Index, BMI), δηλαδή το λόγο του σωματικού βάρους προς το τετράγωνο του ύψους (Kg/m^2). Τιμές BMI έως $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ χαρακτηρίζουν άτομα φυσιολογικού βάρους, τιμές μεγαλύτερες του $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ αντιστοιχούν σε παχυσαρκία και μεγαλύτερες του $40 \text{ kg}/\text{m}^2$ σε νοσογόνο παχυσαρκία.

Η συσσώρευση λίπους αποτελεί μέγιστο παράγοντα κινδύνου για την υγεία, αφού συσχετίζεται με πολλές οξείες και χρόνιες νοσηρές καταστάσεις που συνεπάγονται τη μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ατόμων αυτών². Οι διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας, τόσο κατά την αυτόματη αναπνοή όσο και κατά την αναισθησία και το μηχανικό αερισμό αποτελούν μερικές από τις συχνότερες επιπλοκές της νοσογόνου παχυσαρκίας. Η επισημάνση των διαταραχών αυτών είναι απαραίτητη καθώς η έκθεση σε επιβαρυντικούς παράγοντες όπως το κάπνισμα, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, οι επεμβάσεις στην κοιλιά και τον θώρακα και ο μηχανικός αερισμός, αναμένεται να προκαλέσει περαιτέρω επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας στα άτομα αυτά.

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΑΝΑΠΝΟΗ

Η πρωϊμότερη και συχνότερη διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας είναι η μείωση του εκπνευστικού εφεδρικού όγκου (expiratory reserve volume, ERV) και της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (functional residual capacity, FRC). Η ζωτική χωρητικότητα και η ολική πνευμονική χωρητικότητα είναι μειωμένες σε μικρότερο βαθμό ή και φυσιολογικές³. Για τις διαταραχές αυτές φαίνεται ότι ευθύνονται οι μεταβολές των μηχανικών ιδιοτήτων του θωρακικού τοιχώματος.

Η διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος είναι μειωμένη, κυρίως λόγω της μείωσης της διατασιμότητας του θωρακικού τοιχώματος⁴. Οι δομικές αλλοιώσεις του θωρακικού τοιχώματος και των πλευρών, η μείωση του όγκου του θώρακα καθώς και η αύξηση του περιεχομένου της κοιλιάς έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου ηρεμίας του αναπνευστικού συστήματος⁵. Μικρή μείωση της πνευμονικής διατασιμότητας έχει αναφερθεί από ορισμένους ερευνητές και αποδίδεται σε αυξημένη αιμοπλήθεια των πνευμόνων και σύγκλιση μικρών αερα-

γωγών⁶. Η διατασιμότητα του αναπνευστικού συστήματος μειώνεται πολύ περισσότερο στην ύπτια θέση, λόγω της μεγαλύτερης συμπίεσης του θωρακικού τοιχώματος και της προς τα άνω μετατόπισης του διαφράγματος, στη θέση αυτή⁷.

Τα άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία εμφανίζουν αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών και του αναπνευστικού συστήματος (respiratory system resistance, Rrs)^{8,9}. Δεδομένου ότι υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ του όγκου του πνεύμονα και του εύρους των αεραγωγών η αύξηση των Rrs αποδόθηκε κυρίως στη μείωση του όγκου του πνεύμονα. Οι Ybar και συν, όμως, με τη μέθοδο της ταλλαντοσιομετρίας έδειξαν ότι οι αντιστάσεις των αεραγωγών είναι αυξημένες περισσότερο από όσο μπορεί να δικαιολογηθεί από τη μείωση της FRC¹⁰. Ομοίως, οι King και συν με μια πρόσφατη μελέτη σε ομάδα νεαρών ενηλίκων βρήκαν ότι στα παχύσαρκα άτομα, κυρίως στους άνδρες, η αύξηση των Rrs εν μέρει μόνο εξηγείται από τη μείωση του πνευμονικού όγκου¹¹. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι και άλλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ενέχονται στην αύξηση των Rrs. Η μετακίνηση από την όρθια στην ύπτια θέση συνεπάγεται περαιτέρω αύξηση των Rrs, προφανώς λόγω της περαιτέρω μείωσης της FRC. Ακόμα και όταν οι Rrs είναι αυξημένες, ο λόγος FEV_1/FVC έχει βρεθεί φυσιολογικός, πράγμα που σημαίνει ότι η παθολογία των αυξημένων Rrs εντοπίζεται στους μικρούς αεραγωγούς και το πνευμονικό παρέγχυμα και όχι στους μεγάλους αεραγωγούς^{8,9}.

Υποξυγοναιμία με συνοδό αύξηση της κυψελιδο-αρτηριακής διαφοράς οξυγόνου αποτελούν συχνά ευρήματα και οφείλονται κυρίως στις διαταραχές της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης (ventilation/perfusion, V/Q)¹²⁻¹⁴. Οι Holley και συν ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν διαταραχές V/Q λόγω σύγκλισης μικρών αεραγωγών. Οι εν λόγω ερευνητές χρησιμοποιώντας ραδιενεργό Xe παρατήρησαν ότι ο εισπνεόμενος αέρας κατανέμεται κατ'εξοχήν στα ανώτερα πνευμονικά πεδία όταν ο εκπνευστικός εφεδρικός όγκος είναι μικρότερος από $0,3 \text{ L}$, ενώ κατανέμεται ομοιογενέστερα σε όλο τον πνεύμονα όταν ο εκπνευστικός εφεδρικός όγκος είναι μεγαλύτερος από $0,4 \text{ L}$ ¹². Αργότερα, οι Hedenstierna και συν έδειξαν ότι στα άτομα με παχυσαρκία, ο βαθμός της υποξυγοναιμίας κατά την ήρεμη αναπνοή σχετίζεται με το βαθμό της σύγκλισης των μικρών αεραγωγών, καθορίζοντας έτσι την αιτιολογική συσχέτιση στα άτομα αυτά¹⁵.

Οι ασθενείς με παχυσαρκία έχουν αυξημένες ενεργειακές ανάγκες. Για να τις καλύψουν αυξάνουν τον κατά λεπτό αερισμό κυρίως αυξάνοντας την αναπνευστική συχνότητα, ενώ ο αναπνεόμενος όγκος παραμένει φυσιολογικός, με

αποτέλεσμα η μερική πίεση του CO₂ στο αρτηριακό αίμα να είναι συνήθως φυσιολογική¹⁶.

Σύγκλιση μικρών αεραγωγών

Στα άτομα με παχυσαρκία, ο όγκος ηρεμίας του αναπνευστικού συστήματος είναι μειωμένος διότι οι ελαστικές δυνάμεις του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος ισορροπούν σε χαμηλότερους όγκους, λόγω της μετατόπισης της καμπύλης πίεσης-όγκου του θωρακικού τοιχώματος^{4,17}. Ήρεμη αναπνοή σε μικρό πνευμονικό όγκο προάγει τη σύγκλιση των μικρών αεραγωγών¹⁸. Ενώ σε νεαρούς φυσιολογικούς ενήλικες η FRC είναι σημαντικά μεγαλύτερη του όγκου σύγκλισης (closing volume, CV), στα νεαρά άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία ο όγκος σύγκλισης είναι σημαντικά αυξημένος τόσο στην όρθια όσο και στην ύπτια θέση^{13,15} με αποτέλεσμα σύγκλιση μικρών αεραγωγών κατά την ήρεμη αναπνοή¹⁹. Σύγκλιση μικρών αεραγωγών κατά την ήρεμη αναπνοή μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων. Επίσης, οι μηχανικές αποσπαστικές δυνάμεις που αναπτύσσονται κατά την περιοδική διάνοϊξη και σύγκλιση αυτών μπορεί να οδηγήσουν σε δομική και λειτουργική βλάβη των μικρών αεραγωγών^{20,21}.

Περιορισμός της εκπνευστικής ροής (Expiratory Flow Limitation, EFL)

Περιορισμός της εκπνευστικής ροής σημαίνει ότι σε συγκεκριμένο πνευμονικό όγκο η εκπνευστική ροή δεν μπορεί να αυξηθεί παρά την αύξηση της οδηγού-ενδοπλευρικής πίεσης²². Η ανάπτυξη EFL εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ των εκπνευστικών εφεδρειών ροής και των αναγκών σε κατά λεπτόν αερισμό του κάθε ατόμου. Οι εκπνευστικές εφεδρείες ορίζονται από τη διαφορά μεταξύ της εκπνευστικής ροής στην ήρεμη αναπνοή και της μέγιστης εκπνευστικής ροής την οποία μπορεί να αναπτύξει ένα άτομο στον ίδιο πνευμονικό όγκο. Στα άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία η μειωμένη εκπνευστική εφεδρεία λόγω της μείωσης της FRC και οι αυξημένες απαιτήσεις σε αερισμό, αναμένεται να προάγουν την εμφάνιση EFL κατά την ήρεμη αναπνοή. Πράγματι, οι Pankow και συν²³ και Ferretti και συν¹⁴ βρήκαν ότι μεγάλο ποσοστό των ατόμων με νοσογόνο παχυσαρκία εμφανίζει EFL κατά την αυτόματη αναπνοή, ιδίως στην ύπτια θέση (88% και 54%, αντίστοιχα). Εάν συνυπάρξουν επιβαρυντικοί παράγοντες, όπως μείωση του εκπνευστικού χρόνου λόγω ταχύπνοιας, αύξηση του κατά λεπτόν αερισμού λόγω αυξημένων μεταβολικών αναγκών ή αύξηση των εκπνευστικών αντιστάσεων λόγω μείωσης του όγκου του πνεύμονα, η παρουσία EFL συνεπάγεται τη δημιουργία

ενδογενούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (intrinsic positive end-expiratory pressure, PEEPi) και δυναμικής υπερδιάτασης, αφού το αναπνευστικό σύστημα αδυνατεί να επανέλθει στη θέση ισορροπίας του κατά την εκπνοή. Η παρουσία PEEPi αποτελεί επιπρόσθετο φορτίο για τους αναπνευστικούς μύες, ενώ η δυναμική υπερδιάταση συνεπάγεται μείωση της αποδοτικότητάς τους. Όλα τα παραπάνω αποτελούν μηχανισμούς που μπορεί να εξηγήσουν τη δύσπνοια των ατόμων αυτών²⁴. Επίσης, η ανάπτυξη EFL κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής που συνεπάγεται ανομοιογενή δυναμική συμπίεση και επανέκπτυξη των μικρών αεραγωγών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο βλάβης των περιοχών αυτών^{20,21}.

Η ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ

Είναι γνωστό ότι η γενική αναισθησία επηρεάζει την αναπνευστική λειτουργία ακόμα και στα φυσιολογικά άτομα με αποτέλεσμα την εμφάνιση υποξυγοναιμίας και μείωση της FRC έως και 50%²⁵⁻²⁷. Με τη βοήθεια της αξονικής τομογραφίας έχει βρεθεί ότι κατά την αναισθησία αναπτύσσονται ατελεκτασίες στο 85-90% των υγιών ατόμων, οι οποίες μπορεί να αφορούν έως και το 15% του πνεύμονα. Η παρουσία ατελεκτασιών συνεπάγεται αύξηση της φλεβικής πρόσμιξης (έως και 5-10% της καρδιακής παροχής)²⁸. Στα άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία η γενική αναισθησία συνοδεύεται από δημιουργία ατελεκτατικών περιοχών πολύ μεγαλύτερης έκτασης από ότι στους υγιείς²⁸.

Καθώς η FRC γίνεται μικρότερη από τον όγκο σύγκλισης, αναπτύσσεται σύγκλιση μικρών αεραγωγών και κατά την ήρεμη αναπνοή. Το φαινόμενο αυτό μαζί με τη σύμπτωση των κυψελίδων (ατελεκτασία) οδηγεί σε διαταραχές V/Q. Πράγματι, στα άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία σημαντικές διαταραχές της οξυγόνωσης έχουν βρεθεί κατά την αναισθησία τόσο προ- όσο και μετεγχειρητικά^{15,29-31}. Επιπλέον, η σύγκλιση των μικρών αεραγωγών συνεπάγεται ανομοιογένεια της εκπνοής, αφού οι περιοχές με μεγάλες σταθερές χρόνου συνεχίζουν να εκπνέουν ενώ οι περιοχές με μικρές σταθερές χρόνου αρχίζουν να εισπνέουν³², με αποτέλεσμα η εκπνοή να μην είναι σύγχρονη σε όλα τα τμήματα του πνεύμονα.

Η αυξημένη μάζα της κοιλιάς και η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση συνεπάγονται την προς τα άνω μετατόπιση του διαφράγματος και τη μείωση του εύρους των παθητικών κινήσεων του, με αποτέλεσμα επιπλέον μείωση του τελο-εκπνευστικού όγκου και έτσι, σημαντικές διαταραχές στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος.

Σημαντική μείωση της διατασιμότητας του αναπνευστικού συστήματος έχει βρεθεί σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, κυρίως λόγω μείωσης της πνευμονικής διατασιμότητας^{30,33}. Επίσης, οι αντιστάσεις των αεραγωγών στα άτομα με παχυσαρκία έχουν βρεθεί σημαντικά αυξημένες σε σχέση με άτομα φυσιολογικού βάρους^{30,33}.

Δεδομένου ότι κατά τη διάρκεια της αναισθησίας παρατηρείται περαιτέρω μείωση της FRC υψηλό ποσοστό EFL και PEEPi αναμένεται στα άτομα αυτά. Πράγματι, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο εφαρμογής αρνητικής πίεσης κατά την εκπνοή, δείξαμε ότι μεγάλο ποσοστό ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία υπό μηχανικό αερισμό εμφανίζει EFL και PEEPi³⁰. Αξιοσημείωτο ήταν το εύρημα ότι οι ασθενείς με EFL δε διέφεραν σημαντικά από τους ασθενείς χωρίς EFL όσον αφορά στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος ή στην ανταλλαγή των αερίων, εύρημα που συνεπάγεται ότι δεν υπάρχουν προγνωστικοί παράμετροι για την ανάπτυξη EFL στα άτομα αυτά.

Κίνδυνος πνευμονικής βλάβης

Σύγκλιση μικρών αεραγωγών και ανάπτυξη EFL κατά την ήρεμη αναπνοή, ευρήματα συχνά στα άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία, λόγω της μείωσης της FRC μαζί με τη σύμπτωση των κυψελίδων αποτελούν τους μηχανισμούς της ανομοιογένειας του πνεύμονα κατά την αναισθησία και το μηχανικό αερισμό. Η σύγκλιση μικρών αεραγωγών συνεπάγεται περιοδική σύγκλιση και διάνοιξη των μικρών αεραγωγών, η παρουσία EFL συνεπάγεται δυναμική σύμπτωση και επανέκπτυξη μικρών αεραγωγών και η παρουσία ατελεκτασιών συνεπάγεται την περιοχική αύξηση των διατοιχωματικών πιέσεων και κατά συνέπεια τη δημιουργία αποσχιστικών δυνάμεων μέσα στον πνεύμονα³⁴. Όλα τα παραπάνω μπορεί να προκαλέσουν μηχανική βλάβη των περιφερικών πνευμονικών μονάδων. Πράγματι, σε πειραματόζωα, έχειδειχθεί ότι μηχανικός αερισμός σε μικρούς πνευμονικούς όγκους, ο οποίος συνεπάγεται περιοδική σύγκλιση και διάνοιξη μικρών αεραγωγών, οδηγεί σε δομικές και λειτουργικές διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος που χαρακτηρίζονται από απογύμνωση και εξελκώσεις του επιθηλίου των τελικών βρογχιολίων και αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών^{20,21}. Το εύρημα αυτό μπορεί να εξηγήσει την παρατήρηση ότι στα άτομα

με νοσογόνο παχυσαρκία, στην ύπτια θέση οι αντιστάσεις των αεραγωγών είναι παθολογικά αυξημένες³⁵. Επίσης, από μια πρόσφατη πειραματική ανάλυση φάνηκε ότι η ανομοιογενής συμπίεση των περιφερικών αεραγωγών, όπως αυτό συμβαίνει επί παρουσίας EFL, μεγενθύνει τις αποσχιστικές δυνάμεις που σχετίζονται με τη ροή του αέρα στους μικρούς αεραγωγούς, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο βλάβης αυτών, ακόμα και επί απουσίας πλήρους σύγκλισης³⁶. Αν και τα παραπάνω φαινόμενα μπορεί να υφίστανται χρονίως κατά την αυτόματη αναπνοή, ο κίνδυνος πνευμονικής βλάβης κατά το μηχανικό αερισμό αναμένεται να είναι μεγαλύτερος. Κατά το μηχανικό αερισμό, η απότομη αρχική αύξηση της εισπνευστικής πίεσης συνεπάγεται την απότομη διάνοιξη των κλειστών ή συμπεπνωκότων αεραγωγών και κατά συνέπεια την ανάπτυξη μεγάλων αποσχιστικών δυνάμεων, οι οποίες με τη σειρά τους μπορεί να τραυματίζουν τους μικρούς αεραγωγούς, όπως φάνηκε στη μελέτη των D'Angelo και συν²¹. Αν και δεν έχει αποδειχθεί ότι αυτό συμβαίνει στα άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία, η προσπάθεια αποφυγής της βλάβης αυτού του είδους μάλλον αποτελεί δόκιμη προσέγγιση. Σ' αυτήν την κατεύθυνση προτείνεται η προσθήκη θετικής τελο-εκπνευστικής πίεσης (Positive end-expiratory pressure, PEEP) με στόχο την αύξηση του τελο-εκπνευστικού όγκου του πνεύμονα πάνω από τον όγκο σύγκλισης και την άρση του EFL. Πράγματι, η εφαρμογή PEEP μεγέθους ικανού να άρει τον περιορισμό της εκπνευστικής ροής σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία υπό μηχανικό αερισμό είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της PEEPi και των αντιστάσεων των αεραγωγών και τη βελτίωση της διατασιμότητας του αναπνευστικού συστήματος, χωρίς όμως να οδηγήσει σε βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων³⁰. Για τη βελτίωση της οξυγόνωσης, έχουν προταθεί από πολλούς ερευνητές χειρισμοί στράτευσης του πνεύμονα²⁹ με τελοεισπνευστικές πιέσεις, πολύ μεγαλύτερες από αυτές που συνιστώνται σε ασθενείς φυσιολογικού βάρους με στόχο τη στράτευση ατελεκτατικών περιοχών του πνεύμονα και τη μείωση της φλεβικής πρόσμιξης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο

Τρακαδά Γεωργία¹,
Στειρόπουλος Πασχάλης¹,
Γκικόκα Θεοδώρα²,
Μπούρος Δημοσθένης¹

¹Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης,
²Εργαστήριο Βιοπαθολογίας Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Λέξεις κλειδιά:

- Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας του Ύπνου (ΣΑΑΥ)
- Μεταβολικό Σύνδρομο
- Παχυσαρκία
- Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας του Ύπνου (ΣΑΑΥ) και το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζονται μεταξύ τους μέσω κοινών παθογενετικών μηχανισμών (κεντρικού τύπου παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία, φλεγμονή, καρδιαγγειακές επιπλοκές). Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να καταγραφεί ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΑΑΥ, οι οποίοι προσήλθαν στο Εργαστήριο Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης (Δ.Π.Θ.). Εξετάστηκαν συνολικά 79 άτομα με λήψη ιστορικού, αντικειμενική εξέταση, εργαστηριακό έλεγχο και πλήρη πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου. Είκοσι ένα (21) (27%) άτομα δεν έπασχαν από ΣΑΑΥ και αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου, ενώ 58 (73%) έπασχαν από ΣΑΑΥ ήπιας (n=17), μέτριας (n=8) και σοβαρής (n= 33) βαρύτητας. Στην ομάδα των ατόμων χωρίς ΣΑΑΥ, οι 15/21 (71,43%) έπασχαν από μεταβολικό σύνδρομο. Αντίθετα στην ομάδα των ασθενών με ήπιο ΣΑΑΥ, οι 16/17 (94,18%) έπασχαν και από μεταβολικό σύνδρομο, ενώ στην ομάδα των ασθενών με μέτριο και βαρύ ΣΑΑΥ, οι 7/8 (87,5%) και οι 25/33 (75,75%) αντίστοιχα, έπασχαν και από μεταβολικό σύνδρομο. Τα ποσοστά μεταξύ των διαφόρων ομάδων δε διέφεραν στατιστικά. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου, αν και υψηλός σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, δε διαφοροποιείται σημαντικά σε σχέση με πληθυσμό ελέγχου χωρίς ΣΑΑΥ. *Πνεύμων 2007, 20(3):235-239.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ΣΑΑΥ ορίζεται ως επαναλαμβανόμενα επεισόδια ολικής ή μερικής απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου, συνήθως με συνοδό αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης¹. Τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου είναι: 1) Υπνηλία ή αύπνία, 2) Αναφερόμενες άπνοιες, 3) Ροχαλητό, Πρωινή κεφαλαλγία, Ξηρότητα στόματος κατά την αφύπνιση, 4) ≥ 5 άπνοιες/ώρα ύπνου, διάρκειας τουλάχιστον 10sec στη μελέτη ύπνου και ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: Συχνές αφυπνίσεις, Καρδιακές

Αλληλογραφία:

Τρακαδά Γεωργία
Επ. Καθηγήτρια Πνευμονολογίας
Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική
Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
68100, Αλεξανδρούπολη
Τηλ.: 25510-74548
e-mail: gtrakada@hotmail.com

αρρυθμίες, Αποκορεσμός αιμοσφαιρίνης, MSLT με χρόνο επέλευσης του ύπνου <10min, 5) Συνύπαρξη με άλλες νόσους π.χ. υπερτροφία αμυγδαλών, 6) Συνύπαρξη με άλλες διαταραχές του ύπνου π.χ. ναρκοληψία¹. Από ΣΑΑΥ πάσχει περίπου 5% του ενήλικου, γενικού πληθυσμού². Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ εμφανίζουν συχνά καρδιαγγειακά νοσήματα.

Το μεταβολικό σύνδρομο αυξάνει επίσης την πιθανότητα ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα κύρια χαρακτηριστικά του είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία κεντρικού τύπου, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία/υπερχοληστεριναιμία³. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, φαίνεται να συσχετίζουν ισχυρά τα δύο σύνδρομα μεταξύ τους⁴.

Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν δεδομένα για τη συνύπαρξη των δύο συνδρόμων. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να καταγραφεί ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΑΑΥ, οι οποίοι προσήλθαν στο Εργαστήριο Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Δ.Π.Θ.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός μελέτης

Μελετήθηκαν 79 άτομα, που εξετάστηκαν με πλήρη πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου στο Εργαστήριο Ύπνου της Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του Δ.Π.Θ., για διερεύνηση πιθανής διαταραχής της αναπνοής στον ύπνο. Το σύνολο των ατόμων που επιλέχθηκαν, υπέγραψαν έντυπο εθελοντικής συμμετοχής και συγκατάθεσης.

Ορισμοί

Ως άπνοια ορίστηκε η πλήρης διακοπή της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα, που διαρκεί τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα. Ως υπόπνοια ορίστηκε η μείωση τουλάχιστον κατά 30% της ροής του αέρα ή των κινήσεων θώρακα-κοιλιάς σε σύγκριση με το βασικό επίπεδο, που διαρκεί τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα και συνοδεύεται από πτώση του κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης κατά 3% τουλάχιστον, ή ΗΕΓραφικά ανιχνεύσιμη αφύπνιση.

Ως δείκτης απνοιών-υποπνοιών ανά ώρα (Apnea-Hypopnea Index-AHI) ορίστηκε ο λόγος του συνολικού αριθμού απνοιών και υποπνοιών δια τις ώρες ύπνου. Ασθενείς με ΣΑΑΥ θεωρήθηκαν όσοι παρουσίασαν AHI ≥ 5 /ώρα ύπνου.

Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ χωρίστηκαν σε 3 υποομάδες ανάλογα με την τιμή του AHI: ήπιο ΣΑΑΥ όταν $5 \leq \text{AHI} < 15$,

μέτριο ΣΑΑΥ όταν $15 \leq \text{AHI} < 30$, σοβαρό ΣΑΑΥ όταν $\text{AHI} \geq 30$ ^{6,7}. Άτομα με $\text{AHI} < 5$ αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου ενώ ασθενείς που εμφάνισαν κυρίως κεντρικές άπνοιες αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, με βάση τα κριτήρια του National Cholesterol Education Program-Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), έπρεπε να πληρούνται τουλάχιστον 3 από τα παρακάτω κριτήρια³:

- 1) Γλυκόζη νηστείας ≥ 110 mg/dl ή λήψη αντιδιαβητικής αγωγής
- 2) Περίμετρος μέσης: άρρενες > 102 cm, θήλεις > 88 cm
- 3) ΑΠ $\geq 130/85$ mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής
- 4) Τριγλυκερίδια νηστείας ≥ 150 mg/dl
- 5) HDL-C: άρρενες < 40 mg/dl, θήλεις < 50 mg/dl

Μέθοδοι

Τα άτομα της μελέτης εξετάστηκαν με λήψη αναλυτικού ατομικού και οικογενειακού ιατρικού ιστορικού, λήψη ιστορικού σχετικού με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, και αξιολόγηση της ημερήσιας υπνηλίας με την κλίμακα Epworth, πλήρη αντικειμενική εξέταση κατά συστήματα και μέτρηση βασικών ανθρωπομετρικών δεικτών: 1) Το Βάρος (kg) και το Ύψος (m) σώματος. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με ζυγό και αναστημόμετρο αντίστοιχα. Τα υπό μελέτη άτομα, και στις δύο μετρήσεις, δε φορούσαν τα υποδήματά τους, ενώ ανέβαιναν στο ζυγό με ελαφρά ένδυση. 2) Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI). Για τον υπολογισμό του BMI διαιρέθηκε το βάρος (Kgr) δια του τετράγωνου του ύψους (m^2), 3) Η περίμετρος λαιμού (cm) που υπολογίστηκε, με μετρική ταινία, στο ύψος του κρικοθυρεοειδούς χόνδρου, 4) Η περίμετρος μέσης (cm) που υπολογίστηκε, με μετρική ταινία και παρατήρηση από μπροστά, στη μικρότερη περίμετρο της περιοχής του ομφαλού, μεταξύ κατώτερης πλευράς και λαγόνιας ακρολοφίας. Τα υπό μελέτη άτομα στεκόταν σε όρθια θέση και, για ακριβέστερα αποτελέσματα, οι μετρήσεις έγιναν με τις ανατομικές περιοχές γυμνές, 5) Η περίμετρος γλουτών (cm) πραγματοποιήθηκε με παρόμοιο τρόπο (μετρική ταινία, όρθια θέση, γυμνές ανατομικές περιοχές). Η μετρική ταινία τοποθετούνταν στο ύψος των τροχαντήρων, και πάνω στη μεγαλύτερη περίμετρο της περιοχής, με παρατήρηση από πλάι, 6) Μέτρηση Αρτηριακής πίεσης (mmHg), με το ίδιο πάντοτε υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο τοποθετημένο στον

αριστερό βραχίονα και τον εξεταζόμενο σε καθιστή θέση (2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 10 λεπτών μεταξύ τους).

Πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου

Όλοι οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν με παρακολουθούμενη πλήρη πολυπνογραφία (Alice 4, Respirationics, Murrysville, Pennsylvania, USA) στο Εργαστηρίου Ύπνου της Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης, μεταξύ 10 μ.μ. και 6 π.μ. Καταγράφηκαν οι εξής παράμετροι: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) (C3-A2, C4-A1, O3-A2 και O4-A1), Ηλεκτροοφθαλμογράφημα (ΗΟΓ) (R-EOG), (L-EOG), Ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) του υπογενειδίου και του πρόσθιου κνημιαίου μυός, Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) για την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας και του καρδιακού ρυθμού, ροχαλητό με μικρόφωνο τοποθετημένο στο ύψος της σφαγίτιδας, η ροή του αέρα με ρινοστοματικό θερμίστορα, ο κορεσμός της οξυαιμοσφαιρίνης με παλμικό οξύμετρο δακτύλου, η κίνηση θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος με πληθυσμογραφία με ειδικές ελαστικές ζώνες θώρακα κοιλιάς για την καταγραφή της αναπνευστικής προσπάθειας και η θέση του σώματος (ύπτια, πρόσθια, αριστερή ή δεξιά πλάγια). Οι καταγραφές του ΗΕΓ βαθμολογήθηκαν με συγκεκριμένα κριτήρια (manual scoring) ανά 30 δευτερόλεπτα⁵.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Μετά τη μελέτη ύπνου και την πρωινή αφύπνιση των εξετασθέντων και πριν εγερθούν από το κρεβάτι, μεταξύ 8.00–9.00 πμ έγιναν οι αιμοληψίες για τον προσδιορισμό των εξεταζόμενων παραγόντων μετά από 12ωρη ολονύχτια νηστεία.

Οι βιοχημικές αναλύσεις έγιναν σε αναλυτή ILAB 600 (Biochem, Japan) με ενζυμική μέθοδο (enzymatic method) για το σάκχαρο (mg/dl) και με ενζυμικές χρωματογραφικές μεθόδους (enzymatic colorimetric method) για την ολική χοληστερόλη (mg/dl), τα τριγλυκερίδια (mg/dl) και τη HDL-χοληστερόλη (mg/dl).

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου SPSS for Windows, version 15.00 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές $\pm$ τυπική απόκλιση. Για τις συγκρίσεις των διαφόρων παραμέτρων μεταξύ των 4 υποομάδων, εφαρμόστηκε η ανάλυση της διακύμανσης (Analysis of Variance, ANOVA). Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι τιμές του p μικρότερες του 0.05.

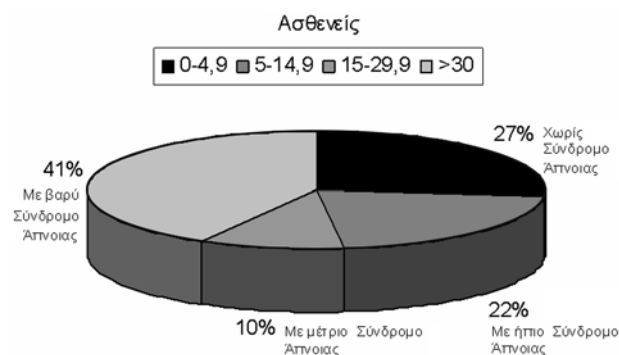
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τα 79 άτομα που εξετάστηκαν με πολυπνογραφία, 21 δεν έπασχαν από ΣΑΑΥ (Ομάδα 1 - 27% του πληθυσμού της μελέτης), 17 έπασχαν από ήπιο ΣΑΑΥ (Ομάδα 2 - 22% του πληθυσμού της μελέτης), 8 έπασχαν από μέτριο ΣΑΑΥ (Ομάδα 3 - 10% του πληθυσμού της μελέτης) και 33 έπασχαν από βαρύ ΣΑΑΥ (Ομάδα 4 - 41% του πληθυσμού της μελέτης). Η κατανομή των ασθενών ανάλογα με τη βαρύτητα του συνδρόμου απεικονίζεται στην Εικόνα 1.

Όσον αφορά στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, τα άτομα των ομάδων, που προέκυψαν με βάση τη βαρύτητα του συνδρόμου, δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς το BMI και τις περιμέτρους μέσης και γλουτών. Τα άτομα με βαρύ ΣΑΑΥ είχαν όμως σημαντικά μεγαλύτερη περίμετρο λαιμού σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($45,09 \pm 0,92$ cm έναντι $41,18 \pm 0,68$ cm, $p=0.02$). Τα άτομα με ήπιο ΣΑΑΥ της μελέτης μας, βρέθηκε να είναι πιο ηλικιωμένα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($62,2 \pm 2,12$ έτη έναντι $54,42 \pm 2,19$ έτη, $p=0.016$).

Όσον αφορά στους εξεταζόμενους παράγοντες, οι ασθενείς με μέτριο ΣΑΑΥ βρέθηκε να έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ($252,67 \pm 14,44$ έναντι $198,72 \pm 8,76$, $p=0.037$) και τριγλυκεριδίων ($215,67 \pm 43,97$ έναντι $136,83 \pm 12,12$, $p=0.032$) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τα ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Στην ομάδα των ατόμων χωρίς ΣΑΑΥ, οι 15 (71,43%) έπασχαν από Μεταβολικό Σύνδρομο. Αντίθετα στην ομάδα των ασθενών με ήπιο ΣΑΑΥ, οι 16 (94,18%) έπασχαν και από Μεταβολικό Σύνδρομο, ενώ στην ομάδα των ασθενών



ΕΙΚΟΝΑ 1. Κατανομή των ομάδων των ασθενών με βάση τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης.

	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3	Ομάδα 4
Ηλικία (έτη)	54,42±2,19	62,2±2,12*	62,4±4,14	56,88±2,88
BMI (kg/m ²)	36,89±1,82	36,67±2,68	34,75±1,77	38,03±1,6
Περίμετρος λαιμού (cm)	41,18±0,68	43,21±1,22	44,5±1,19	45,09±0,92*
Περίμετρος μέσης (cm)	116,65±2,84	120,14±5,35	119,25±7,26	120,96±3,56
Περίμετρος γλουτών (cm)	124,44±3,75	119,57±4,72	121,5±6,3	121,57±2,7
Γλυκόζη (mg/dl)	104±4,26	137,15±16,56	114,67±6,94	114,26±6,3
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	136,83±12,12	183,73±22,45	215,67±43,97*	177,42±25,34
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	198,72±8,76	216,18±14,68	252,67±14,44*	210,47±10,71
HDL-C (mg/dl)	49,13±2,77	51,22±2,88	44±3,78	47,49±3,08

* Στατιστικά σημαντική διαφορά (p<0,05) από την ομάδα 1.

με μέτριο και βαρύ ΣΑΑΥ, οι 7 (87,5%) και οι 25 (75,75%), αντίστοιχα, έπασχαν και από Μεταβολικό Σύνδρομο. Τα αποτελέσματα δε διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό (p=ns) (Εικόνα 2).

Συνολικά, στους ασθενείς με ΣΑΑΥ κάθε βαρύτητας, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 81,8%, έναντι 68,4% στην ομάδα ελέγχου. Η διαφορά αυτή δεν ήταν επίσης στατιστικά σημαντική (p=ns). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στατιστικά σημαντικές στον επιπολασμό των επιμέρους παθήσεων του μεταβολικού συνδρόμου, όπως η αρτηριακή υπέρταση (50% στο ΣΑΑΥ, 42,1% στην ομάδα ελέγχου, p=ns), η υπερλιπιδαιμία (69,4% στο ΣΑΑΥ, 50% στην ομάδα ελέγχου, p=ns) και στο σακχαρώδη διαβήτη (25% στο ΣΑΑΥ, 5,3% στην ομάδα ελέγχου, p=ns). Αντίθετα, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αναλογία του φύλου. Στους

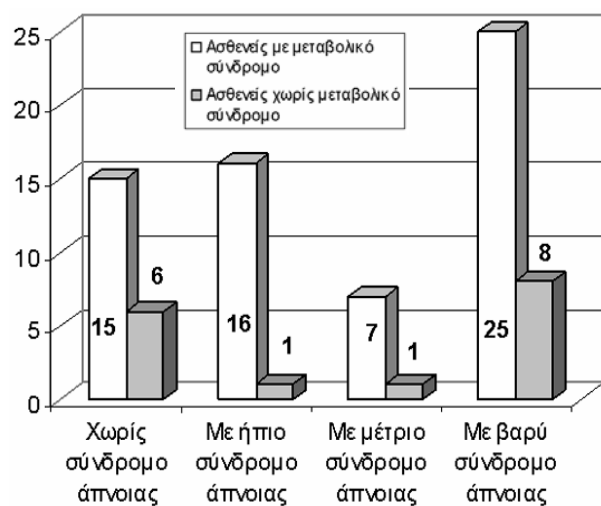
ασθενείς με ΣΑΑΥ επικρατούσε το άρρεν φύλο (84,1%), ενώ στην ομάδα ελέγχου υπήρχε ελαφρά υπεροχή των ανδρών (52,6%) (p=0,013).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη αυτή καταγράψαμε το ποσοστό του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ. Αν και οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έπασχαν συχνά και από Μεταβολικό Σύνδρομο, τα ποσοστά δε διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό από υγιή πληθυσμό ελέγχου.

Η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ έχει καταγραφεί σε περιορισμένο αριθμό εθνικών πληθυσμών. Έτσι, σε μία μελέτη στη Μεγάλη Βρετανία⁴, 87% των ασθενών με ΣΑΑΥ έπασχαν και από μεταβολικό σύνδρομο, ποσοστό παρόμοιο με το δικό μας. Το αντίστοιχο ποσοστό στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) ήταν 60%⁸, ενώ στην Ιταλία βρέθηκε 53%⁹. Στην Κίνα, 62,5% των ασθενών με ΣΑΑΥ έπασχαν και από μεταβολικό σύνδρομο¹⁰. Αντίθετα στην Ιαπωνία, το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 49,5% για τους άνδρες και 32% για τις γυναίκες¹¹. Οι διαφορές αυτές οφείλονται προφανώς στη διαφορά του δείκτη μάζας σώματος – συνήθως οι Ασιάτες είναι πιο αδύνατοι από τους Δυτικοευρωπαίους – καθώς και στις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες των λαών. Γενικά σε όλες τις μελέτες η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ ήταν αυξημένη σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η παχυσαρκία κεντρικού τύπου συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΣΑΑΥ στο γενικό πληθυσμό^{12,13}. Το 40% των παχύσαρκων ατόμων πάσχουν από ΣΑΑΥ και το 70% των ασθενών με ΣΑΑΥ είναι παχύσαρκοι¹⁴. Έχει δε αποδειχθεί ότι η αύξηση του σωματικού βάρους κατά 10%, εξαπλάσιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΑΑΥ¹⁵. Επίσης, το ΣΑΑΥ επιδεινώνει την παχυ-



ΕΙΚΟΝΑ 2. Οι ασθενείς με Μεταβολικό Σύνδρομο στις 4 ομάδες.

σαρκία, με μηχανισμό που δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Οι ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθέν σύνδρομο αναφέρουν συνήθως ραγδαία αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη χρονική περίοδο πριν τη διάγνωση^{14,16}. Στο γεγονός αυτό συμβάλλει μάλλον η ημερήσια υπνηλία και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα.

Επιπλέον, η συχνότητα του ΣΑΑΥ είναι αυξημένη σε νοσήματα που χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη¹⁶. Έτσι, είναι 30 φορές πιο συχνό στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε μεταεμμηνοπαυσιακές υπό θεραπεία υποκατάστασης σχετίζεται αποκλειστικά με την παχυσαρκία, ενώ σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς θεραπεία υποκατάστασης εμφανίζεται με παρόμοια με των ανδρών συχνότητα. Επίσης το ΣΑΑΥ είναι συχνό σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου II¹⁴.

Τόσο η παχυσαρκία κεντρικού τύπου όσο και η αντίσταση στην ινσουλίνη χαρακτηρίζουν το μεταβολικό σύνδρομο, ενώ ταυτόχρονα επιτείνουν την παθογένειά του. Κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί στο ΣΑΑΥ, στην παχυσαρκία και στην υπέρταση, όπως η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, οι διαταραχές στη νεφρική λειτουργία και η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης, η υπερλεπτιναιμία και η αντίσταση στη λεπτίνη, το οξειδωτικό στρες, η φλεγμονή και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, οδήγησαν κάποιους ερευνητές στο να προτείνουν ένα νέο σύνδρομο, το σύνδρομο Z, που ορίζεται πλέον ως μεταβολικό σύνδρομο (κεντρικού τύπου

παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία, φλεγμονή, καρδιαγγειακές επιπλοκές) σε συνδυασμό με ΣΑΑΥ¹⁷.

Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς με ΣΑΑΥ δεν έπασχαν σημαντικά συχνότερα από μεταβολικό σύνδρομο σε σχέση με τους υγιείς. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να οφείλεται σε ορισμένες μεθοδολογικές αδυναμίες της μελέτης. Το δείγμα των ασθενών που χρησιμοποιήσαμε ήταν μικρό και μεικτό (άνδρες και γυναίκες) και για αυτό ίσως δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Επιπλέον, το δείγμα ήταν επιλεγμένο, αφού αποτελείται από ασθενείς που προσήλθαν για εξέταση στο Εργαστήριο Ύπνου και όχι από τυχαίο, γενικό πληθυσμό. Τέλος, ο πληθυσμός ήταν εξαιρετικά παχύσαρκος – σε αντίθεση με άλλες μελέτες – και στις τέσσερις ομάδες, όπως προκύπτει από το BMI, και η παχυσαρκία αποτελεί έναν κοινό παθογενετικό μηχανισμό που συνδέει το ΣΑΑΥ και το μεταβολικό σύνδρομο.

Συμπερασματικά, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου τείνει να είναι αυξημένος, αν και μη στατιστικά σημαντικός, σε ασθενείς με ΣΑΑΥ και το γεγονός αυτό πιθανώς ευθύνεται για το αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών που παρουσιάζουν οι ασθενείς. Θα πρέπει να γίνουν μεγαλύτερες μελέτες στον Ελληνικό πληθυσμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Ακτινομυκητίαση Πνεύμονα

**Ν. Γιατρομανωλάκης¹,
Γ. Βασιλειάδης²,
Μ. Κάλφα³,
Ε. Γιατρομανωλάκης¹**

¹Κεντρική Κλινική Αθηνών, Πρότυπο Διαγνωστικό-Θεραπευτικό-Ερευνητικό Κέντρο, Αθήνα

²Κλινική «Αγία Ειρήνη», Αθήνα

³Εφαρμογές Ιατρικής Διάγνωσης MICROMEDICA, Αθήνα

Λέξεις κλειδιά:

- Ακτινομυκητίαση πνεύμονα
- Καρκίνος Πνεύμονα
- Βιοψία FNA

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Περιγράφεται περίπτωση ακτινομυκητίασης πνεύμονα, σε γυναίκα ηλικίας 47 ετών, καπνίστρια 30 πακέτα-χρόνια. Η ασθενής παρουσίασε γενικά συμπτώματα με κόπωση, αρθραλγίες και απώλεια βάρους, μετά από περιοδοντικό απόστημα με αυτόματη διάνοιξη ένα μήνα νωρίτερα, ενώ αργότερα προστέθηκε πυρετική κίνηση. Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε δύο μάζες στο δεξιό πνεύμονα με διόγκωση αδένων μεσοθωρακίου. Ο αιματολογικός έλεγχος ήταν αρνητικός, εκτός από ΤΚΕ 85 χιλιοστά την 1η ώρα και ήπια αναιμία. Στο υλικό βιοψίας μετά παρακέντηση με λεπτή βελόνα (FNA), βρέθηκαν άφθονοι ακτινομύκητες. Η ασθενής έλαβε θεραπεία 6 μηνών με Πενικιλίνη. Τα κλινικά συμπτώματα υποχώρησαν εντός ολίγων ημερών, ενώ οι ακτινολογικές βλάβες υποχώρησαν πλήρως σε 3 μήνες. Η ασθενής παραμένει χωρίς συμπτώματα ή ευρήματα, 4 χρόνια μετά τη θεραπεία. *Πνεύμων 2007, 20(3):245-245.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακτινομυκητίαση οφείλεται στον ακτινομύκητα, ένα gram θετικό, πυογόνο, νηματοειδές αναερόβιο ή μικροαεροφιλικό, βραδέως αναπτυσσόμενο, βακτηρίδιο. Είναι μη οξεάντοχο, μη σπορογόνο, ακίνητο και δεν παράγει ινδόλη ή καταλάση.

Κυρίως ανευρίσκεται ο *Actinomyces israelii* και σπανιότερα οι *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*, *A. meyeri* και *Arachnia propionica*. Ο ακτινομύκητας ανήκει στην ίδια οικογένεια με την *Nocardia asteroides*. Αποτελεί σαπρόφυτο του στόματος, εντοπιζόμενο στα ούλα, τερηδονισμένα δόντια, οδοντικές πλάκες, στις κρύπτες των αμυγδαλών, ή στις πτυχές του γαστρεντερικού σωλήνος και του κόλπου.¹⁻³

Υπάρχουν διάφορες μορφές ακτινομυκητίασης: Η αυχενοπροσωπική (55%), η πυελοκοιλιακή (20%), η θωρακική (15%) και η πολυοργανική (10%) που περιλαμβάνει δέρμα, εγκέφαλο, περικάρδιο και άκρα, υπό μορφή αποστήματος, συνεπεία αιματογενούς διασποράς. Προσβολή του θωρακικού τοιχώματος συμβαίνει στο 12% της θωρακικής μορφής.⁴

Η πνευμονική ακτινομυκητίαση είναι σπάνια και συνήθως χρόνια. Συχνότερα προσβάλλει τους άνδρες, συνήθως ηλικίας 30-50 ετών, με σχέση προς τις γυναίκες 3:1.^{1,4} Συχνά σχετίζεται με κακή υγιεινή του στόματος και είναι συχνότερη στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.^{3,5,6} Είναι σπανιότερη στις νεαρές ηλικίες λόγω καλύτερης αντιμετώπισης της τερηδόνας, ενώ οι

Αλληλογραφία:

Νέαρχος Γιατρομανωλάκης,
Αραχώβης 14-16, 106 80-Αθήνα,
Τηλ./Fax: 2103626648,
e-mail: nearchos@hol.gr

περιοδοντικές παθήσεις δεν είναι συχνές.⁷

Η νόσος μιμείται άλλες παθήσεις όπως τον καρκίνο του πνεύμονα, τη φυματίωση ή το πνευμονικό απόστημα. Στην ομοιότητα της με τον καρκίνο του πνεύμονος, έγκειται το ενδιαφέρον της περιγραφόμενης περίπτωσης.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 47 ετών, καπνίστρια 30 πακέτα-χρόνια, ασχολούμενη με οικιακά, η οποία εμφάνισε περιοδοντικό απόστημα με αυτόματη διάνοιξη, αρχές Ιουνίου 2002, επί εδάφους τερηδονισμένων οδόντων και περιοδοντίτιδος. Ακολούθησαν καταβολή δυνάμεων, αρθραλγίες και απώλεια βάρους 3 kg σε ένα μήνα. Από 23.6.02 παρουσίασε πυρετό με φρίκια μέχρι 37°, 8 C, ενώ από 26.06.02 προστέθηκαν θωρακικοί πόνοι δεξιά, πλευριτικού τύπου. Προσήλθε την 29.06.02 προς εξέταση. Κατά την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε ήχος τριβής κατά το πρόσθιο ημιθώρακιο δεξιά και τερηδονισμένοι οδόντες με περιοδοντίτιδα. ΑΠ 130/80mmHg, σφύξεις 76/min, υποχόνδρια αψηλάφητα, αδένες μη ψηλαφητοί.

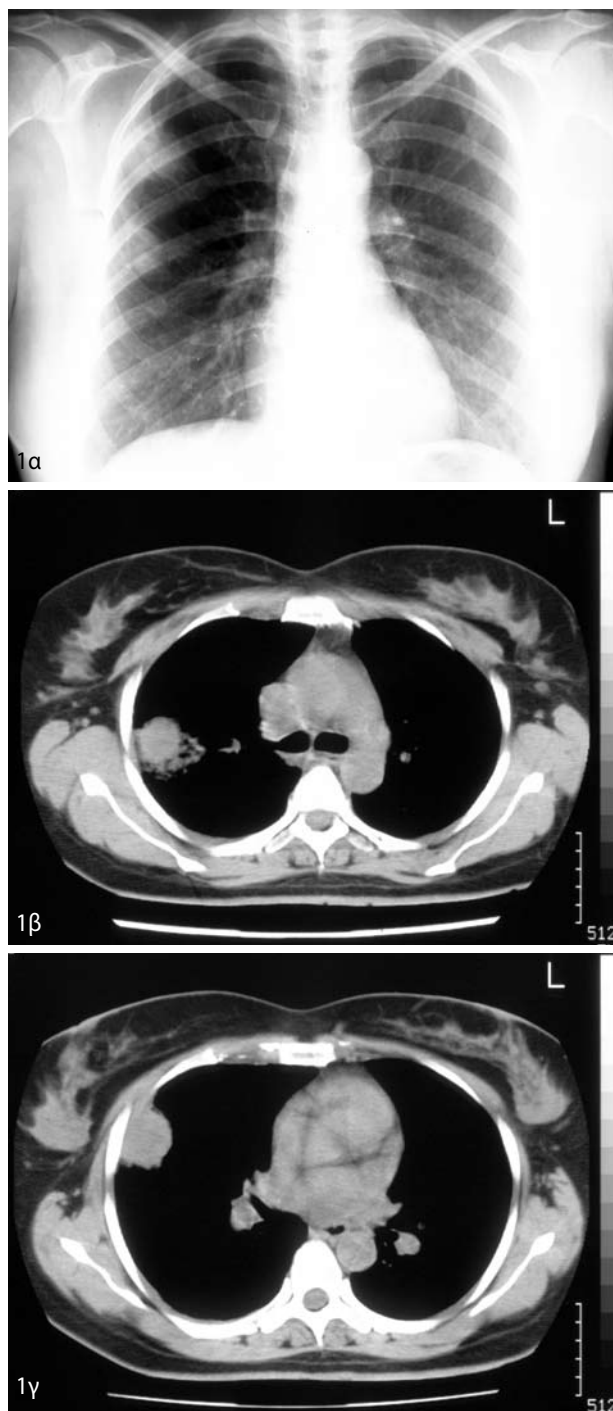
Οι αιματολογικές εξετάσεις έδειξαν ήπια αναιμία με Ht 34,8%, Hb 11,2gr/dL, MCV 85,6fL, MCH 27,7pg, MCHC 32,3%, λευκά αιμοσφαίρια 7.200 κ.κ.χ. με 71% πολυμορφοπύρρηνα και 24% λεμφοκύτταρα, αιμοπετάλια 250.000/μL, Fe ορού 19mgr %, TKE 85 mm την πρώτη ώρα, ουρία 24 mg/dL, SGOT 15U/L, SGPT 9U/L, γενική σύρων, οροαντιδράσεις Wright – Widal, Ra-test, CRP και αντιεχινokokκικά αντισώματα αρνητικά.

Η οπισθοπροσθία ακτινογραφία θώρακος και η C/T θώρακος έδειξαν δύο ομοειδείς στρογγυλές μάζες με σαφές περίγραμμα, διαστάσεων 2X3 cm, εντοπιζόμενες στο δεξιό άνω και μέσο λοβό, προσθίως και περιφερικώς, καθώς και διογκωμένους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες (εικ. 1).

Η C/T εγκεφάλου και άνω-κάτω κοιλίας δεν έδειξαν τίποτα το αξιόλογο. Το σπινθηρογράφημα οστών και η μαστογραφία δεν έδειξαν τίποτα το παθολογικό. Η σπιρομέτρηση έδειξε ήπια αποφρακτική συνδρομή.

Την 2.7.02, υπό την καθοδήγηση του αξονικού τομογράφου, έγινε πρόσθια προσπέλαση της βλάβης του δεξιού άνω λοβού και αναρροφήθηκε υλικό με λεπτή βελόνα (FNA). Το υλικό επιστρώθηκε σε πλακίδια και εξετάστηκε στο κυτταρολογικό εργαστήριο, μετά από χρώσεις Giemsa και κατά Παπανικολάου. Στη μικροσκοπική εξέταση, παρατηρήθηκαν άφθονα φλεγμονώδη στοιχεία, ερυθροκύτταρα και αρκετοί μικροοργανισμοί με τη μορφολογία των ακτινομυκήτων.

Στην ασθενή χορηγήθηκε αγωγή την 8.7.02 με Penicil-



ΕΙΚΟΝΑ 1. Οπισθοπροσθία ακτινογραφία θώρακος (1α) και C/T θώρακος (1β και 1γ) με την παρουσία δύο ομοειδών μαζών δεξιού μέσου και άνω πνευμονικού πεδίου και με μεσοθωρακική λεμφαδενική διόγκωση.

lin-G, 20 εκατομμύρια μονάδες ημερησίως I.V., διαιρεμένες σε 4 δόσεις για ένα μήνα και κατόπιν δισκία Penicillin-V, 6 εκατομμύρια μονάδες, διαιρεμένες σε 4 δόσεις P.O. μέχρι

τη συμπλήρωση συνολικής αγωγής 6 μηνών. Τρεις μέρες μετά την έναρξη της αγωγής ο πυρετός και ο ήχος τριβής υποχώρησαν. Η καταβολή δυνάμεων και η απώλεια βάρους αποκαταστάθηκαν τις επόμενες τρεις εβδομάδες, ενώ η ΤΚΕ έπεσε στα 20-25 χιλιοστά και ο Ht ανήλθε στο 37,2%. Ο ακτινολογικός έλεγχος έδειξε βαθμιαία σμίκρυνση και εξασθένηση των βλαβών, μέχρι την πλήρη υποχώρησή τους, 3 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής (εικ. 2).

Η αγωγή ήταν καλά ανεκτή χωρίς καμία ανεπιθύμητη ενέργεια, ή εργαστηριακή διαταραχή. Έκτοτε η ασθενής έχει καλώς χωρίς εργαστηριακά ή ακτινολογικά παθολογικά ευρήματα, εκτός ελάχιστων υπολειμματικών ινωδών στοιχείων στην ακτινογραφία θώρακος.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ακτινομύκτης, αν και η ονομασία του παραπέμπει σε μύκτη, κατατάσσεται στα βακτηρίδια, αφού έχει κυτταρικό τοίχωμα και ανταποκρίνεται στα αντιβιοτικά και όχι στα αντιμυκητιασικά.^{3,7} Εισέρχεται στο αναπνευστικό σύστημα μέσω του βρογχικού δέντρου, είτε από εισρόφηση υλικού του στόματος, ή του πεπτικού, συνεπεία αναγωγής, είτε από εισπνοή μολυσμένων σωματιδίων. Συχνά υπάρχει κακή υγιεινή του στόματος, ή στοματικός τραυματισμός, ενώ άλλοτε προηγείται οδοντιατρική επέμβαση, ή έχουν προηγηθεί επιληπτικοί σπασμοί, ή συνυπάρχει ευμεγέθους διαφραγμακήλη.^{1,5,7} Άλλοτε μεταφέρεται στο αναπνευστι-



ΕΙΚΟΝΑ 2. Οπισθοπροσθία ακτινογραφία θώρακος, τρεις μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, με πλήρη υποχώρηση των πνευμονικών σκιάσεων, εκτός ελάχιστων υπολειμματικών ινωδών στοιχείων δεξιά.

κό σύστημα μέσω τραχειοοισοφαγικού συριγγίου ή από άμεση επέκταση αυχενοπροσωπικής ή κοιλιοπνευμονικής εντόπισης της νόσου. Μπορεί επίσης να αναπτυχθεί επί εδάφους ανοσοκαταστολής, αλκοολισμού ή κακής θρέψης.^{2,3,6} Η πνευμονική ακτινομυκητίαση μπορεί να επεκταθεί εν συνεχεία στον υπεζωκότα ως πλευριτική συλλογή, στο περικάρδιο, ή στο θωρακικό τοίχωμα υπό μορφή συριγγίου. Σε παραμελημένες περιπτώσεις μπορεί να διασπαρεί αιματογενώς.^{4,7} Στην περιγραφόμενη περίπτωση, προφανώς σχετίζεται με την προηγηθείσα διάνοση του περιοδοντικού αποστήματος.

Τα συνήθη αρχικά συμπτώματα της νόσου είναι χαμηλή πυρετική κίνηση, βήχας, θωρακικός πόνος και αιμόπτυση. Σε χρόνιες μορφές μπορεί να εμφανισθούν συρίγγια, μάζα του θωρακικού τοιχώματος, εμπύημα, πνευμονική υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια και αμυλοείδωση.^{3,4}

Απεικονιστικά ευρήματα αποτελούν η μονήρης, ή πολλαπλές πνευμονικές μάζες, συνήθως με βρογχόγραμμα και εξασθένηση της σκίασης στο κέντρο της βλάβης. Η ύπαρξη του σημείου του «ανοικτού βρόγχου» βοηθά στη διαφορική διάγνωση από τον καρκίνο του πνεύμονα, όπου οι βρόγχοι αποφράσσονται ή συμπιέζονται, εκτός του βρογχιολοκυψελιδικού καρκινώματος στο οποίο οι βρόγχοι μπορεί να παραμείνουν ανοικτοί.^{1,4,8} Οι μεσοθωρακικοί λεμφαδένες συχνά ευρίσκονται διογκωμένοι, άλλοτε με ασβεστώσεις και άλλοτε με πιεστικά φαινόμενα όπως το σύνδρομο άνω κοίλης.^{1,4} Στην περιγραφόμενη περίπτωση υπήρχαν δυο σαφώς αφοριζόμενες μάζες χωρίς κεντρική εξασθένηση της σκίασης και χωρίς βρογχόγραμμα, διογκωμένοι μεσοθωρακικοί λεμφαδένες και ακροαστικώς ήχος τριβής, ευρήματα που παρέπεμπαν στην διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα (εικ. 1).

Η διάγνωση της ακτινομυκητίασης βεβαιώνεται με την ανεύρεση του ακτινομύκτη στο βιολογικό υλικό, χωρίς πιθανότητα επιμόλυνσης. Η καλλιέργεια αποβαίνει θετική μόνο στο 50% των περιπτώσεων. Το υψηλό ποσοστό της ψευδώς αρνητικής καλλιέργειας σχετίζεται με τη δυσκολία καλλιέργειας του ακτινομύκτη, την υπερανάπτυξη συνυπαρχόντων βακτηριδίων, το κατάλληλο υλικό για αναερόβια ή την προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών.^{4,7} Αντιθέτως η καλλιέργεια πτυέλων ή βρογχικών εκκρίσεων αποβαίνει ψευδώς θετική πάνω από το 1/3 των περιπτώσεων, δεδομένου ότι ο ακτινομύκτης αποτελεί βακτηρίδιο της φυσιολογικής χλωρίδας του σιέλου.

Η διαβρογχική ή η FNA βιοψία μπορεί να θέσει την διάγνωση, είτε με την καλλιέργεια είτε με την μορφολογική διαπίστωση των ακτινομυκήτων, όπως στην προκειμένη περίπτωση. Βέβαια πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο συνύπαρξης ακτινομυκητίασης και νεοπλα-

σματικής νόσου, ώστε να μην παραλείπεται ο έλεγχος προς την κατεύθυνση αυτή.^{2,3}

Η θεραπεία εκλογής είναι η πενικιλίνη σε υψηλές δόσεις και για μακρύ χρονικό διάστημα, τουλάχιστον 6 μηνών, όπως στην περιγραφόμενη περίπτωση, στην οποία παρατηρήθηκε άμεση και πλήρης ανταπόκριση. Άλλα αντιβιοτικά που μπορεί να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά είναι η ampicillin, amoxicillin, clindamycin, roxithromycin.^{1,3} Σε περίπτωση εμμονής της νόσου ή αθρόας αιμόπτυσης μπορεί να απαιτηθεί χειρουργική επέμβαση.^{5,8}

Συμπερασματικά, η ακτινομυκητίαση πνεύμονος είναι μια καλής πρόγνωσης λοίμωξη, η οποία μπορεί να θεραπευθεί πλήρως με την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή.

Προϋπόθεση αποτελεί η έγκαιρη και σωστή διάγνωση, με την διαπίστωση του ακτινομύκητα σε βιολογικό υλικό, χωρίς πιθανότητα επιμόλυνσης. Επειδή η ακτινομυκητίαση μιμείται άλλα νοσήματα του πνεύμονα και κυρίως τον καρκίνο, χρειάζεται η νόσος να τίθεται στην διαφορική διάγνωση, ώστε στις περιπτώσεις που βεβαιώνεται η διάγνωση, να αποφεύγεται μια μη απαιτούμενη επέμβαση. Στις περιπτώσεις όμως που η διάγνωση δεν έχει βεβαιωθεί, ή υπάρχει σοβαρή επιπλοκή, απαιτείται διαγνωστική ή θεραπευτική χειρουργική επέμβαση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Μία περίπτωση διπλού θωρακικού σβαννώματος

Ε.Δ. Σπάρταλης¹,
Δ. Παυλόπουλος¹,
Η. Λαχανάς¹,
Α. Καρακατσάνη²,
Π.Ι. Αλεξάνδρου³,
Κ. Κωνσταντίνου⁴,
Π. Τόμος¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς που εμφάνισε δύο θωρακικά ογκίδια. Η διαγνωστική προσέγγιση πραγματοποιήθηκε με τον ακτινολογικό έλεγχο (απλή ακτινογραφία θώρακος, υπολογιστική τομογραφία και CT με τρισδιάστατη ανασύσταση) και τη λήψη βιοψίας κατευθυνόμενη υπό αξονικό τομογράφο. Η αντιμετώπιση βασίστηκε στη χειρουργική εκτομή των ογκιδίων. Η βιοψία του υλικού που προέκυψε από την επέμβαση ανέδειξε σβαννώματα και απέκλεισε την κακοήθεια. *Πνεύμων 2007, 20(3):253-257.*

¹Θωρακοχειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών. Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών 'Λαϊκό'

²Β' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών. Νοσοκομείο 'Αττικό'

³Παθολογική Ανατομική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

⁴Αντιφυματικό Τμήμα. ΓΝΝΘΑ "Σωτηρία"

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα σβαννώματα ή νευροϊημώματα είναι όγκοι προερχόμενοι από το έλυτρο των περιφερικών νευρών (κύτταρα Schwann). Στους ενήλικες στο 90% των περιπτώσεων είναι καλοήγη. Στο θώρακα συνήθως εντοπίζονται στο οπίσθιο μεσοθωράκιο, εξορμώμενα από τις ρίζες των νωτιαίων νευρών. Η παρουσία διπλού σβαννώματος που αναπτύσσεται σε δύο γειτονικά μεσοπλεύρια νεύρα όπως η περίπτωση που παρουσιάζουμε θεωρείται ιδιαίτερα σπάνια.

ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Γυναίκα 62 ετών, μη καπνίστρια προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου μας παραπονούμενη για βύθιο άλγος στο αριστερό ημιθωράκιο εδώ και ένα εξάμηνο. Στην οπισθοπρόσθια ακτινογραφία θώρακος διαπιστώθηκε στρογγυλή σκίαση στο αριστερό κάτω πνευμονικό πεδίο στο ύψος της 7^{ης} πλευράς (Εικόνα 1). Η αξονική τομογραφία θώρακος (Εικόνες 2, 4, 6) που ακολούθησε ανέδειξε ογκίδιο 3x3cm στη μεσότητα της αριστερής έβδομης πλευράς με ενδοθωρακική προβολή. Πραγματοποιήθηκε FNA υπό αξονικό τομογράφο (core biopsy) η οποία έδειξε ινώδη στοιχεία. Ο νέος ακτινολογικός έλεγχος (3 μήνες αργότερα) με CT θώρακος με τρισδιάστατη ανασύσταση απεικόνισε επιπλέον έτερο ογκίδιο διαμέτρου 1cm αριστερά παρασπονδυλικά (Εικόνα 3, 5, 7). Η ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο και με αριστερή πλάγια θωρακοτομή, (με διατήρηση του προσθίου οδοντωτού μυός) πραγματοποιήθηκε εκτομή των ογκιδίων. Η

Λέξεις κλειδιά:

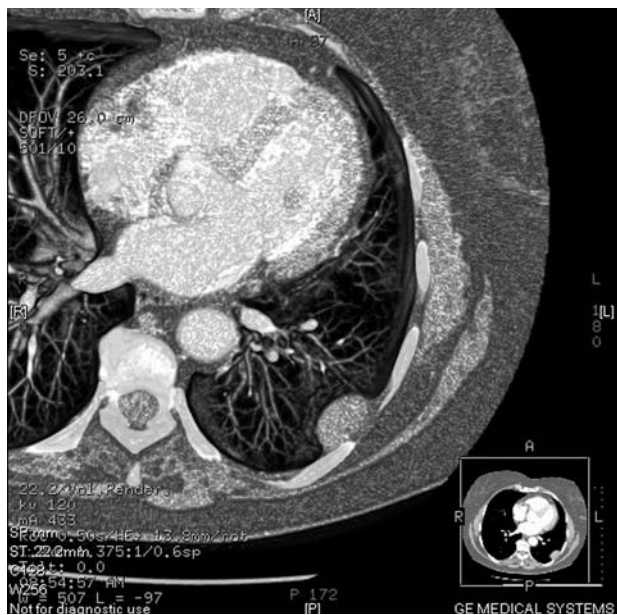
- Σβάννωμα
- Διάγνωση
- Καλοήθεια
- Κακοήθεια
- Χειρουργική εκτομή

Αλληλογραφία:

Ε.Δ. Σπάρταλης
Φωκίδος 42, Αθήνα
Τηλ. 2107488979, 6974714078,
e-mail: eleftherios.spartalis@hotmail.com

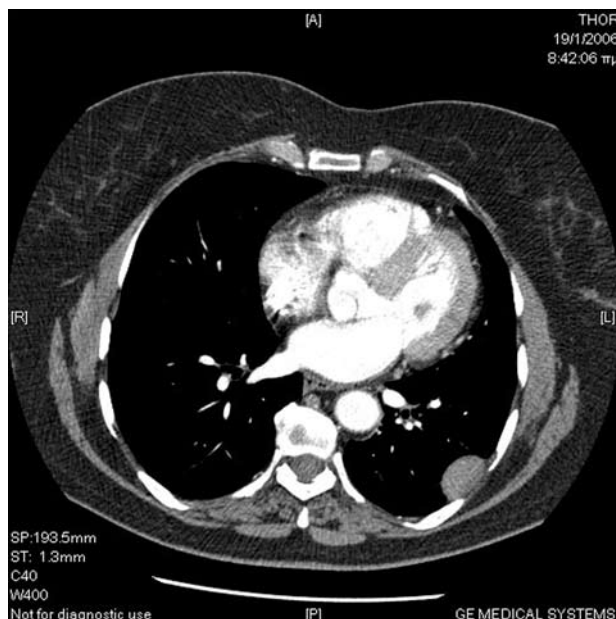


ΕΙΚΟΝΑ 1. Απλή ακτινογραφία θώρακος στην οποία διακρίνεται το ογκίδιο που εφάπτεται στην 7^η αριστερή πλευρά

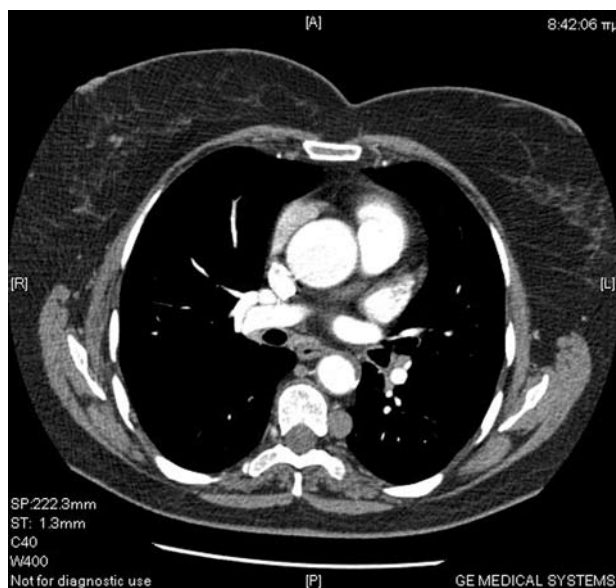


ΕΙΚΟΝΑ 3. Τριδιάστατη ανασύσταση υπολογιστικής τομογραφίας θώρακος σε εγκάρσια διατομή, στην οποία απεικονίζεται το σβάννωμα που εντοπίζεται στη μεσότητα της αριστερής έβδομης (7^{ης}) πλευράς και προβάλλει ενδοθωρακικά.

ταχεία βιοψία ήταν αρνητική για κακοήθεια. Η ιστολογική εξέταση των παρασκευασμάτων ανέδειξε δύο σβαννώματα (Εικόνες 8α, 8β): «Δύο ελαστικά λευκόφαια ογκίδια, τα οποία περιβάλλονται από λεπτή κάψα διαμέτρου 2,5 cm.

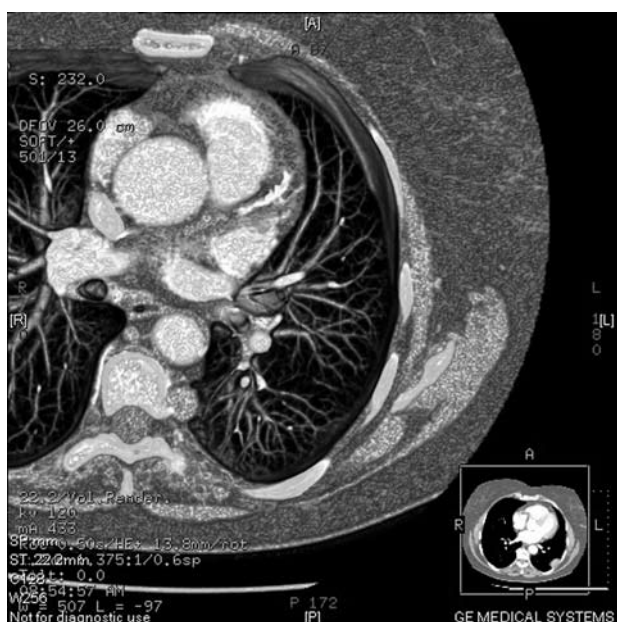


ΕΙΚΟΝΑ 2. Υπολογιστική τομογραφία θώρακος σε εγκάρσια διατομή, στην οποία απεικονίζεται το σβάννωμα που εντοπίζεται στη μεσότητα της αριστερής έβδομης (7^{ης}) πλευράς και προβάλλει ενδοθωρακικά.

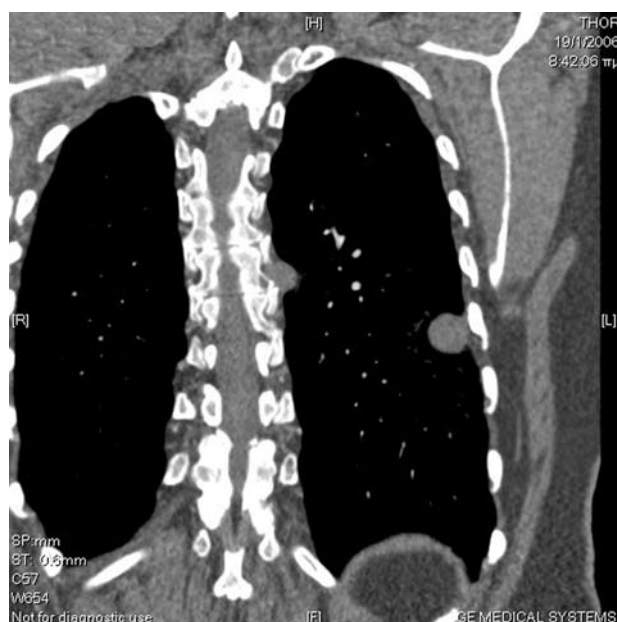


ΕΙΚΟΝΑ 4. Υπολογιστική τομογραφία θώρακος σε εγκάρσια διατομή, στην οποία απεικονίζεται το σβάννωμα που εντοπίζεται αριστερά παρασπονδυλικά.

Κατά τη μικροσκόπηση παρατηρήθηκαν εναλλασσόμενες κυτταροβριθείς και αραιοκυτταρικές περιοχές και μέτρια κατά τόπους κυτταρική ατυπία. Παρουσιάζουν χαρακτηρισ παλαιού νευριλιώματος (σβαννώματος)»



ΕΙΚΟΝΑ 5. Τριδιάστατη ανασύσταση υπολογιστικής τομογραφίας θώρακος σε εγκάρσια διατομή, στην οποία απεικονίζεται το σβάννωμα που εντοπίζεται αριστερά παρασπονδυλικά.



ΕΙΚΟΝΑ 6. Υπολογιστική τομογραφία θώρακος σε στεφανιαία διατομή, στην οποία απεικονίζεται τόσο το σβάννωμα που εντοπίζεται στη μεσότητα της αριστερής έβδομης (7^{ης}) πλευράς όσο και το έτερο σβάννωμα που εντοπίζεται παρασπονδυλικά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

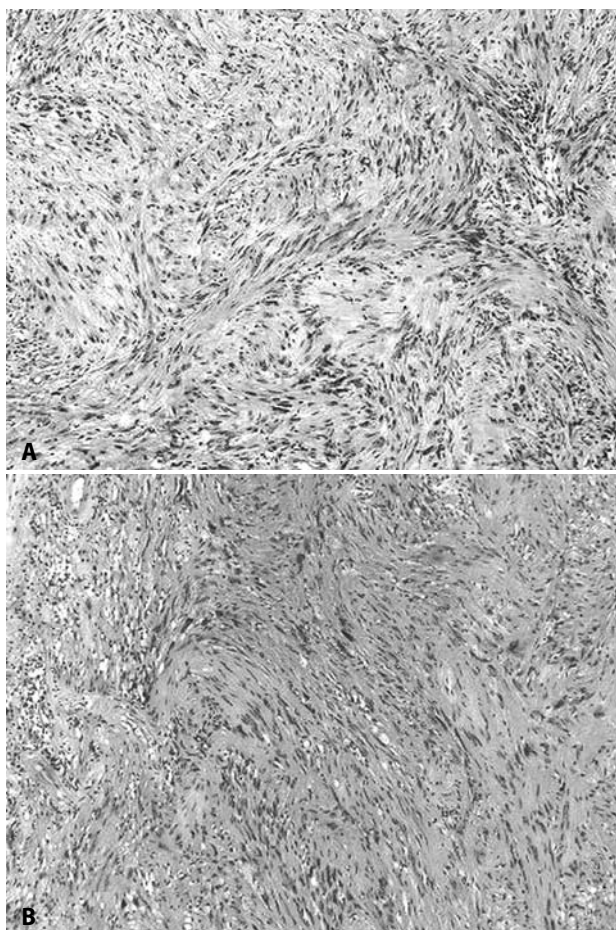
Οι νευρογενείς όγκοι εντοπίζονται κυρίως στο οπίσθιο μεσοθωράκιο ή στο θωρακικό τοίχωμα. Στους ενήλικες στο μεγαλύτερο ποσοστό είναι καλοήθεις (87-96%). Παρά το γεγονός αυτό χρήζουν χειρουργικής εκτομής για τον αποκλεισμό πιθανής κακοήθειας, κινδύνου εξαλλαγής ή για ανακούφιση συμπτωματολογίας¹. Οι περισσότεροι ασθενείς με νευρογενείς όγκους είναι ασυμπτωματικοί και η διάγνωση τίθεται τυχαία από ακτινογραφία θώρακα². Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία θώρακα είναι χρήσιμες για τον αποκλεισμό επέκτασης της βλάβης στη σπονδυλική στήλη που εμφανίζεται στο 10% των ασθενών. Σε αυτήν την περίπτωση η κλινική εικόνα είναι αυτή της συμπίεσης του νωτιαίου μυελού³.

Το 65% των νευρογενών όγκων του μεσοθωρακίου είναι του νευρικού ελύτρου. Το υπόλοιπο 35% το αποτελούν οι νευροκυτταρικοί όγκοι⁴.

Οι καλοήθεις όγκοι του νευρικού ελύτρου ταξινομούνται σε νευρινωμάτωμα ή σβαννώματα (που είναι και οι πιο συχνοί) και νευρινώματα. Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών (25-40%) με όγκους του νευρικού ελύτρου πάσχουν από πολλαπλή νευροϊνωμάτωση (νόσος του *von Recklinghausen*). Στην περίπτωση μας η ασθενής δεν έπασχε από αυτή τη νόσο (δεν είχε πάνω από 5 *café au*



ΕΙΚΟΝΑ 7. Τριδιάστατη ανασύσταση υπολογιστικής τομογραφίας θώρακος σε στεφανιαία διατομή, στην οποία απεικονίζεται τόσο το σβάννωμα που εντοπίζεται στη μεσότητα της αριστερής έβδομης (7^{ης}) πλευράς όσο και το έτερο σβάννωμα που εντοπίζεται παρασπονδυλικά.



ΕΙΚΟΝΕΣ 8. Α, Β. Ιστολογική μελέτη των όγκων. Η βιοψία των χειρουργικών παρασκευασμάτων ανέδειξε δύο σβαννώματα.

lait' κηλίδες στο δέρμα και δεν είχε κανένα άλλο οζίδιο κατά την ενδελεχή ψηλάφηση που της έγινε). Η συχνότητα κακοήθων θωρακικών νευρογενών όγκων (νευρογενές σάρκωμα ή κακόηθες σβαννώμα) είναι σχετικά μικρή (4-13%). Η συχνότητά τους όμως είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με νόσο του *von Recklinghausen* (10-20%)⁵.

Οι νευροκυτταρικοί όγκοι προέρχονται από τα περιφερικά νευρικά κύτταρα και ταξινομούνται στα καλοήγη γαγγλιονευρώματα, στα κακοήγη γαγγλιονευροβλάστωμα και στα πιο επιθετικά νευροβλάστωμα. Το νευροβλάστωμα αποτελεί τον πιο συνηθισμένο εξωκρανιακό συμπαγή όγκο της παιδικής ηλικίας, αντιστοιχεί στο 8-10% των παιδικών καρκίνων, ενώ είναι το συχνότερο νεόπλασμα στα βρέφη⁶.

Οι νευρογενείς όγκοι συναντώνται συχνότερα στο μεσοθωράκιο και ιδιαίτερα στο οπίσθιο (75-95% των όγκων του οπισθίου μεσοθωρακίου) ή στο θωρακικό τοίχωμα, και έχουν ποικιλία κλινικών και ιστολογικών

χαρακτηριστικών⁷. Οι όγκοι αυτοί προέρχονται συνήθως από τη νευρική ακρολοφία κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του περιφερικού νευρικού συστήματος καθώς και από τα κύτταρα του αυτονόμου ή τα παραγαγγλιακά νεύρα⁸, είναι συχνά ασυμπτωματικοί και αποτελούν τυχαίο εύρημα σε ακτινογραφίες θώρακα ή υπολογιστικές τομογραφίες (CT). Καθώς αυξάνεται το μέγεθός τους μπορεί να παράγουν συμπτώματα που σχετίζονται με πιεστικά φαινόμενα, οστική διάβρωση ή συμμετοχή του νωτιαίου μυελού. Στην περίπτωση μας εκδηλώθηκε με ήπιο θωρακικό άλγος, η ακτινογραφία θώρακος ανάδειξε τη σκίαση στο αριστερό ημιθωράκιο ενώ η αξονική τομογραφία εντόπισε τη μάζα στο θωρακικό τοίχωμα. Αξιοσημείωτη είναι η διπλή εξωυπεζωκοτική εντόπιση των ογκιδίων στο θωρακικό τοίχωμα και στο οπίσθιο μεσοθωράκιο, γεγονός που δεν έχει αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία, καθιστώντας την περίπτωση αυτή ακόμη σπανιότερη. Λιγότερο από 10% των πρωτοπαθών νευρογενών όγκων του θώρακα προέρχονται από τα μεσοπλεύρια νεύρα⁹. Τέτοιοι όγκοι προκαλούν συχνά θωρακαλγία γεγονός που εξηγεί πως η συμπτωματολογία της ασθενούς μας προερχόταν από το ογκίδιο της πλευράς παρά τη μικρή διάβρωση που το άλλο ογκίδιο είχε προκαλέσει στον υποκείμενο σπόνδυλο.

Η κλασική αντιμετώπιση των όγκων του θωρακικού τοιχώματος προβλέπει ανοικτή βιοψία με ταχεία βιοψία για την ανεύρεση της καταλληλότερης μεθόδου θεραπευτικής προσέγγισης. Την τελευταία δεκαετία όμως η βιοψία διαβελόνης υπο αξονικό τομογράφο τείνει να αλλάξει τα δεδομένα. Στο περιγραφέν περιστατικό διενεργήσαμε FNA με αρνητικά όμως αποτελέσματα λόγω έντονης παρουσίας ινωδών στοιχείων. Λόγω της μη οριστικής διάγνωσης, του αυξανόμενου μεγέθους του όγκου 3 μήνες αργότερα, και της πιθανότητας κακοήθειας, η διαγνωστική-θεραπευτική προσέγγιση που επιλέξαμε, δηλαδή η χειρουργική εκτομή με ταχεία βιοψία ήταν η πιο ενδεδειγμένη στρατηγική αντιμετώπισης.

Ο *Yamaguchi M. et al* δημοσίευσε το 2004 μελέτη σύμφωνα με την οποία μόνο 1,7% των νευρογενών όγκων που μελετήθηκαν ήταν κακοήθεις ενώ ο συχνότερος τύπος ήταν το καλόηθες νευριλήμωμα (84%). Στην ίδια μελέτη αναφέρεται πως η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι η εξέταση εκλογής για την προεγχειρητική μελέτη κακοήθων νευρογενών όγκων, ενώ ως προς την αντιμετώπιση των όγκων αυτών, η ιδανικότερη προσέγγιση είναι η πλάγια θωρακοτομή¹. Στην ασθενή μας η 3D CT θώρακος (το κόστος της οποίας είναι σαφώς μικρότερο ενώ τα συμπεράσματα και τα απεικονιστικά δεδομένα εξίσου ικανοποιητικά) αποδείχθηκε ικανή για τον εύκολο σχεδιασμό της αντιμετώπισης.

Η εντόπιση του ενός ογκιδίου στη μεσότητα της έβδομης πλευράς και του άλλου παρασπονδυλικά συνηγόρησαν επίσης στην απόφαση για ανοικτή χειρουργική επέμβαση. Η εξαίρεση μεσοθωρακικών νευρογενών όγκων δύναται να πραγματοποιηθεί και θωρακοσκοπικά (VATS), καθώς ελαχιστοποιείται το χειρουργικό τραύμα και παρέχεται το κατάλληλο πεδίο για την επέμβαση κυρίως στο οπίσθιο μεσοθωράκιο^{10,11}. Παρόλα αυτά επιλέξαμε την πλάγια θωρακοτομή για την πραγματοποίηση ασφαλέστερων ελιγμών στην περίπτωση που η ταχεία βιοψία θα ήταν θετική για κακοήθεια, έχοντας έτσι τη δυνατότητα αφαίρεσης της πλευράς που συχνά εφαρμόζεται σε όγκους των πλευρών όπως το ινοελάστωμα. Η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία δεν έχουν ικανοποιητικά αποτελέσματα

σε περιπτώσεις κακοήθων σβαννωμάτων, γι' αυτό και θεραπεία εκλογής θεωρείται η χειρουργική εξαίρεση¹².

Το συμπέρασμα στο οποίο καταλήγουμε από την αντιμετώπιση αυτού του περιστατικού αλλά και από τη βραχεία διεθνή βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι πως οι νευρογενείς μεσοθωρακικοί όγκοι αν και συχνά ασυμπτωματικοί μπορούν να μελετηθούν σε ικανοποιητικό βαθμό με τη χρήση 3D CT θώρακος, ενώ είναι επιβεβλημένη η έγκαιρη χειρουργική εκτομή ως θεραπεία εκλογής καθώς θα δώσει και την οριστική διάγνωση με τη βιοψία του υλικού που θα προκύψει.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Ανοσολογικοί Μηχανισμοί στον Πνεύμονα

Κ. Σάμιτς¹,
Σ. Βιττωράκης¹,
Δ. Χωριανόπουλος²,
Ε. Οικονομίδου¹,
Μ. Γκάγκα¹

¹7^η Πνευμονολογική Κλινική - Κέντρο Άσθματος,
Ν.Ν.Θ.Α. «Σωτηρία»,

²Α' Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Ν.Ν.Θ.Α. «Σωτηρία».

Λέξεις κλειδιά:

- Ανοσία,
- Ανοσοαπόκριση,
- Ανοσολογική διαταραχή,
- Πνευμονική νόσος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ο πνεύμονας είναι άμεσα και συνεχώς εκτεθειμένος στο περιβάλλον και τους βλαπτικούς παράγοντες που περιέχει, οπότε έχει αναπτύξει έντονους μηχανισμούς άμυνας. Η άμυνα στον πνεύμονα, όπως και σε όλο τον οργανισμό διακρίνεται στη φυσική και στην επίκτητη ανοσία. Οι μηχανικοί φραγμοί, οι εκκρίσεις του βρογχικού βλεννογόνου, αντιμικροβιακά συστατικά του αίματος όπως το συμπλήρωμα, αλλά και τα λευκοκύτταρα και φαγοκύτταρα του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν μέρη της φυσικής ανοσίας. Η επίκτητη ανοσία αναπτύσσεται παράλληλα, κυρίως από τα Τ λεμφοκύτταρα, τα Β λεμφοκύτταρα και τα παραγόμενα από αυτά αντισώματα, με μηχανισμούς περισσότερο χρονοβόρους. Είναι ειδική για κάθε λοιμογόνο παράγοντα, διατηρεί μνήμη και αντιμετωπίζει, συνήθως, πιο γρήγορα και αποτελεσματικά κάθε μελλοντική επαφή του οργανισμού με το ίδιο παθογόνο. Η ισορροπία των ανοσολογικών μηχανισμών είναι θεμελιώδης για την επίτευξη επαρκούς άμυνας, την αποφυγή ανάπτυξης καρκίνου ή αυτοάνοσων νοσημάτων αλλά και τον περιορισμό πρόκλησης βλάβης στον πνευμονικό ιστό. Διαταραχές της ανοσολογικής απάντησης είναι δυνατό να λάβουν χώρα και να οδηγήσουν είτε σε ανοσολογική ανεπάρκεια (σοβαρές λοιμώξεις) είτε σε υπέρμετρη ανάπτυξη της ανοσολογικής απάντησης, όπως χαρακτηριστικά μπορεί να συμβεί σε νοσήματα όπως το βρογχικό άσθμα, το πνευμονικό εμφύσημα, τις κοκκιωματώδεις φλεγμονές, την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων. *Πνεύμων 2007, 20(3):263-273.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο περιβάλλον που ζούμε, υπάρχουν χιλιάδες μικροοργανισμοί και βλαπτικοί παράγοντες που απειλούν την υγεία ή και την ίδια τη ζωή. Για να επιβιώσουμε, χρειάζεται να μπορούμε να τους αντιμετωπίσουμε και αυτή η ικανότητα ονομάζεται **ανοσία (immunity)**. Οι περισσότεροι μικροοργανισμοί με τους οποίους έρχεται καθημερινά σε επαφή ένα υγιές φυσιολογικό άτομο ανιχνεύονται και καταστρέφονται μέσα σε ώρες (0-4 ώρες) από μηχανισμούς που δεν είναι αντιγονοειδικοί: το σύνολο των ανοσολογικών αυτών μηχανισμών αποτελούν τη **φυσική ανοσία (innate immunity)**. Αν ο λοιμώδης οργανισμός περάσει αυτήν την πρώτη γραμμή άμυνας, θα

Αλληλογραφία:

Μ. Γκάγκα
ΝΝΘΑ "Σωτηρία"
7^η Πνευμονολογική Κλινική - Κέντρο Άσθματος
Μεσογείων 152
Τηλ.: 210 7781720
e-mail: minagaga@yahoo.gr

αναπτυχθεί ειδική ανοσολογική απάντηση που στοχεύει ειδικά στον αντίστοιχο λοιμογόνο παράγοντα. Αυτός ο τύπος ανοσίας αποτελεί την **επικτήτη ή ειδική ανοσία (adaptive or specific immunity)**. Στην περίπτωση αυτή, αναπτύσσονται παράλληλα κύτταρα μνήμης τα οποία βοηθούν να υπάρχει γρηγορότερη ανοσολογική απάντηση σε μεταγενέστερη λοίμωξη από τον ίδιο μικροοργανισμό (**ανοσολογική μνήμη**). Συνεργικά, η φυσική και η επίκτητη ανοσία παρέχουν στον ανθρώπινο οργανισμό ένα αποτελεσματικό αμυντικό σύστημα. Ο πνεύμονας ειδικά, έχει έντονους μηχανισμούς άμυνας αφού, σε αντίθεση με άλλα εσωτερικά όργανα, είναι άμεσα και συνεχώς εκτεθειμένος στο περιβάλλον και τους βλαπτικούς παράγοντες που περιέχει.

ΦΥΣΙΚΗ (ΕΜΦΥΤΗ) ΑΝΟΣΙΑ

Οι επιφάνειες του σώματος (το δέρμα και οι βλεννογόνοι) διατηρούν τα παθογόνα έξω από αυτό καθώς διαθέτουν μηχανικούς, χημικούς και μικροβιολογικούς φραγμούς που αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας στη μόλυνση. Τα επιθηλιακά κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους με ισχυρές συνδέσεις και αποτελούν **μηχανικούς φραγμούς** που εμποδίζουν την είσοδο μικροοργανισμών. Στον πνεύμονα η συνεχής κίνηση των κροσσών¹ του ψευδοπολύστιβου κυλινδρικού επιθηλίου και η παραγωγή βλέννης συμβάλλουν στην απομάκρυνση των παθογόνων. Επιπλέον, τα επιθήλια παράγουν **χημικούς φραγμούς**, όπως τις όξινες εκκρίσεις του στομάχου, τα ένζυμα του πεπτικού συστήματος, ενώ το αναπνευστικό επιθήλιο παράγει αντιμικροβιακά πεπτίδια², χημοκίνες, κυτταροκίνες, αναστολείς πρωτεϊνών και οψωνίνες. Η φυσιολογική χλωρίδα του δέρματος και των βλεννογόνων αποτελεί **μικροβιολογικό φραγμό** ανταγωνιζόμενη με τα παθογόνα θρεπτικά συστατικά και θέσεις προσκόλλησης. Βακτήρια και αντιγόνα που ξεπερνούν τον φραγμό των επιθηλίων του σώματος³ έρχονται αντιμέτωπα με δύο άμεσες γραμμές άμυνας της φυσικής ανοσίας. Πρώτη είναι η παρουσία στο αίμα αρκετών συστατικών που προσκολλώνται στους παθογόνους μικροοργανισμούς ή σε τοξίνες προκαλώντας την καταστροφή τους (**χυμικό σκέλος φυσικής ανοσίας**). Μερικά από τα συστατικά αυτά είναι το **συμπλήρωμα**, η **λυσοζύμη** και άλλα **πολυπεπτίδια** που απενεργοποιούν αρκετούς τύπους βακτηριών. Δεύτερη γραμμή άμυνας είναι η μη ειδική αναγνώριση και **φαγοκυττάρωση** των μικροοργανισμών από λευκοκύτταρα και φαγοκύτταρα που βρίσκονται ή έρχονται στον ιστό. Τα κύτταρα που συμμετέχουν στη φυσική ανοσία και οδηγούν στην καταστροφή των παθογόνων είναι απόγο-

νοι της μυελικής σειράς και είναι τα εξής: ουδετερόφιλα, πολυμορφοπύρρηνα, μονοκύτταρα και ιστικά μακροφάγα, κοκκιοκύτταρα (ηωσινόφιλα, βασεόφιλα, μαστοκύτταρα) και τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK).

ΕΠΙΚΤΗΤΗ (ΕΙΔΙΚΗ) ΑΝΟΣΙΑ

Οι μη ειδική ανοσολογική απάντηση είναι πολύ σημαντική αφού αποτελεί την πρώτη, ταχεία αντίδραση του οργανισμού απέναντι στα παθογόνα που εισέρχονται στον πνεύμονα. Όμως η φυσική ανοσία δεν είναι πάντα επαρκής και χρειάζεται να αναπτυχθεί η ειδική (επίκτητη) ανοσολογική απάντηση. Η ανάπτυξη της ειδικής ανοσίας διαρκεί αρκετές ημέρες και ανάλογα με το είδος των λεμφοκυττάρων που εμπλέκονται, διακρίνεται σε **κυτταρική ανοσία (cell-mediated or T-cell immunity)** και **χυμική ανοσία (humoral or B-cell immunity)**. Για να πολλαπλασιαστούν και να διαφοροποιηθούν σε δραστικά κύτταρα, τα Τ και Β λεμφοκύτταρα πρέπει να συναντήσουν και να αναγνωρίσουν το ειδικό για αυτά αντιγόνο, μια διαδικασία που ονομάζεται **αντιγονοπαρουσίαση**.

Αντιγόνα

Με τον όρο αντιγόνα χαρακτηρίζονται εκείνες οι χημικές ενώσεις που έχουν την ιδιότητα να διεγείρουν τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ειδικής ανοσολογικής απόκρισης. Η απόκριση αυτή εκδηλώνεται με την παραγωγή διαλυτών ουσιών, των αντισωμάτων, από τα Β-λεμφοκύτταρα ή με την ανάπτυξη αντιδράσεων κυτταρικής ανοσίας από τα Τ λεμφοκύτταρα, ενώ πολλές φορές εκδηλώνονται ταυτόχρονα και οι δύο μηχανισμοί. Τα αντιγόνα είναι συνήθως μεγαλομοριακές ουσίες, πρωτεΐνες ή πολυσακχαρίτες. Στην επιφάνειά τους φέρουν ενότητες αμινοξέων ή σακχάρων οι οποίες αναγνωρίζονται εκλεκτικά από τους υποδοχείς κυττάρων ή από τα αντισώματα, και ονομάζονται **καθοριστικές ομάδες**. Ένα αντιγόνο μπορεί να έχει μία ή περισσότερες διαφορετικές καθοριστικές ομάδες.

Μέγιστο Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας (ΜΗC) και Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα

Το Μέγιστο Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας αποτελείται από μια ομάδα πρωτεϊνών που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων και βοηθούν το ανοσολογικό σύστημα να αναγνωρίζει ξένα προς τον οργανισμό αντιγόνα. Το σύμπλεγμα ΜΗC είναι γνωστό και ως **σύμπλεγμα HLA** (Human Leukocyte Antigens) καθώς τα ΜΗC αντιγόνα αρχικά ανιχνεύθηκαν στα λευκά αιμοσφαίρια ατόμων μετά

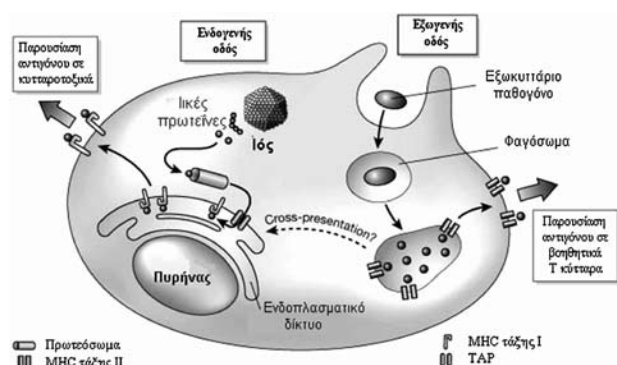
από απόρριψη μοσχεύματος (αντίδραση των Τ κυττάρων έναντι των ξένων ΜΗC μορίων του μεταμοσχευθέντος οργάνου). Τα μόρια ΜΗC βοηθούν τα Τ λεμφοκύτταρα να αναγνωρίσουν τα κύτταρα που έχουν προσβληθεί από παθογόνα με το να παρουσιάζουν στην επιφάνεια τους αντιγόνα που προέρχονται από τον εισβολέα. Χωρίς αυτά, η παρουσίαση στα Τ κύτταρα θα ήταν αδύνατη και δε θα υπήρχε ανοσολογική απόκριση. Υπάρχουν δυο τύποι ΜΗC μορίων, τάξης I και τάξης II αντίστοιχα, που κωδικοποιούνται από γονίδια που εδρεύουν στην ίδια περιοχή του χρωμοσώματος 6. Παρότι έχουν παρόμοια δομή, οι δυο τάξεις μορίων ΜΗC έχουν διαφορετικές λειτουργίες. Τα **μόρια ΜΗC τάξης I** βρίσκονται στη μεμβράνη όλων σχεδόν των εμπύρηνων κυττάρων και παρουσιάζουν «ενδογενή» αντιγόνα (π.χ. αντιγόνα από ενδοκυττάρια βακτήρια, ιούς ή καρκινικά κύτταρα) στα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα (CD8+ Τ cells). Τα κύτταρα που φέρουν μόρια ΜΗC τάξης I στη μεμβράνη τους ονομάζονται και μη-επαγγελματικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Τα **μόρια ΜΗC τάξης II**, αντιθέτως, βρίσκονται μόνο στα Β λεμφοκύτταρα, στα μακροφάγα και σε μερικά άλλα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα όπως τα δενδριτικά, και παρουσιάζουν «εξωγενή» αντιγόνα (π.χ. φαγοκυτταρωμένα τμήματα ιών ή βακτηρίων) στα βοηθητικά CD4+ Τ λεμφοκύτταρα. Κύτταρα όπως τα δενδριτικά και τα Langerhans είναι πολύ ικανά στο να «εσωτερικεύουν» ένα αντιγόνο, με φάγο- ή ενδοκυττάρωση, και να το παρουσιάζουν στην

επιφάνειά τους για αυτό και ονομάζονται «επαγγελματικά» αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα.

ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Σε κάθε προσβολή του οργανισμού από παθογόνα, ο πρωταρχικός στόχος της άμυνας του οργανισμού είναι η αντιμετώπιση της λοίμωξης, δηλαδή η καταστροφή του παθογόνου. Τα παθογόνα που ξεπερνούν τους μηχανικούς, χημικούς και μικροβιολογικούς φραγμούς του σώματος και εισέρχονται για πρώτη φορά στον οργανισμό βρίσκονται, όπως αναφέρθηκε, αντιμέτωπα με το σύστημα του συμπληρώματος, με διάφορα ενζυματικά στοιχεία του αίματος (Defensins⁴, κ.α.) και με τα φαγοκύτταρα της φυσικής ανοσίας (φαγοκύτταρα – ουδετερόφιλα).

Το **σύστημα του συμπληρώματος** αποτελείται από τριάντα περίπου πρωτεΐνες που παράγονται στο ήπαρ, στα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος βρίσκονται σε ανενεργή μορφή στο πλάσμα και μπορούν να ενεργοποιηθούν είτε από συστατικά της κυτταρικής μεμβράνης των παθογόνων είτε από αντισώματα δεσμευμένα σε αντιγόνα. Η ενεργοποίηση των συστατικών του συμπληρώματος οδηγεί σε έναν καταρράκτη αντιδράσεων όπου το κάθε συστατικό του ενεργοποιεί ένα επόμενο. Στην πρώτη περίπτωση η ένωση του συστατικού C3 του συμπληρώματος με υδατάνθρακες της κυτταρικής μεμβράνης προκαλεί διαδοχική ενεργοποίηση των κλασμάτων του μέχρι του συστατικού C9. Ο τρόπος αυτός της ενεργοποίησης καλείται εναλλακτική οδός του συμπληρώματος και περιλαμβάνει κατά σειρά τα κλάσματα C3, C5, C6, C7, C8 και C9 καθώς επίσης και τις πρωτεΐνες P, B και D. Στη δεύτερη περίπτωση η διαδοχική ενεργοποίηση των κλασμάτων του συμπληρώματος αρχίζει με την ένωση του συμπλέγματος αντισώματος-αντιγόνου με το κλάσμα C1q και ακολουθεί η διαδοχική ενεργοποίηση των κλασμάτων του μέχρι και του τελικού κλάσματος C9. Ο τρόπος αυτός της ενεργοποίησης καλείται κλασική οδός του συμπληρώματος, περιλαμβάνει κατά σειρά τα κλάσματα C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9, και αποτελεί τμήμα της ειδικής ανοσίας. Το τελικό αποτέλεσμα της διαδικασίας αυτής είναι ο σχηματισμός μιας πρωτεΐνης (C3b), που προσκολλάται στην επιφάνεια των παθογόνων. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται οψωνοποίηση. Τα οψωνοποιημένα κύτταρα (C3b-coated) αναγνωρίζονται και φαγοκυτταρώνονται από μακροφάγα και ουδετερόφιλα, που φέρουν C3b υποδοχείς. Επίσης, τα συστατικά του συμπληρώματος δρουν ως μεσολαβητές της



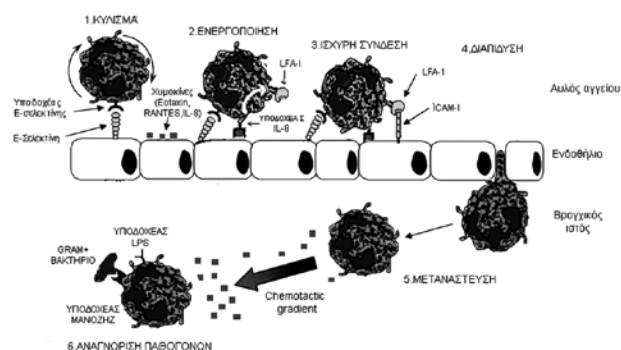
ΕΙΚΟΝΑ 1. Συνοπτική εικόνα της διαδικασίας παρουσίασης των ενδογενών και εξωγενών αντιγόνων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Τα εξωκυττάρια παθογόνα φαγοκυτταρώνονται, αποδομούνται σε λυσοσώματα και τα αντίστοιχα αντιγόνα μεταφέρονται στην επιφάνεια του κυττάρου όπου παρουσιάζονται από μόρια ΜΗC τάξης II. Αντιθέτως τα αντιγόνα που προέρχονται από ενδοκυττάρια βακτήρια και ιούς μεταβολίζονται από το ενδοπλασματικό δίκτυο του κυττάρου και αντιγονικά μέρη τους μεταφέρονται στην επιφάνεια του κυττάρου όπου παρουσιάζονται από μόρια ΜΗC τάξης I.

φλεγμονής, επιστρατεύουν τα φαγοκύτταρα (C4a+, C3a, C5a), προκαλούν αγγειοδιαστολή και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα στην οποία οφείλεται η ερυθρότητα και το οίδημα στην περιοχή της προσβολής από τα παθογόνα. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία ενός ειδικού μεμβρανο-επιθετικού συμπλέγματος αποτελούμενο από τα κλάσματα C5b, C6, C7, C8 και C9 (MAC) που προκαλεί άμεση λύση μερικών παθογόνων ενώ, τέλος, το συμπλήρωμα συμβάλλει στην απομάκρυνση από τον οργανισμό των συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος.

Τα **ιστικά μακροφάγα**⁵ αποτελούν τα βασικά φαγοκύτταρα του οργανισμού, βρίσκονται διασκορπισμένα στους ιστούς και στις κυψελίδες στον πνεύμονα (**κυψελιδικά μακροφάγα**) και αποτελούν τα πρώτα κύτταρα που αναγνωρίζουν τα παθογόνα που εισέρχονται στον οργανισμό και τα φαγοκυτταρώνουν. Για το σκοπό αυτό φέρουν αρκετούς υποδοχείς αναγνώρισης δομών (PRRs - Pattern Recognition Receptors)^{6,7} που αναγνωρίζουν όμοιες μη-ειδικές δομές που υπάρχουν στο τοίχωμα διαφορετικών παθογόνων (PAMPs - Pathogen Associated Molecular Patterns)^{8,9}. Τέτοιοι είναι οι υποδοχείς (CD14, CR13) που συνδέουν τους λιποπολυσακχαρίτες (LPS) Gram αρνητικών βακτηρίων, οι υποδοχείς μαννόζης και γλυκάνης των Gram + βακτηρίων κ.α. Τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν επίσης αντιγόνα ενωμένα με αντισώματα ή με κλάσματα του συμπληρώματος μέσω ειδικών υποδοχέων στην επιφάνειά τους και τα παρουσιάζουν στα Τ κύτταρα. Η τρίτη σημαντική λειτουργία των μακροφάγων είναι η **έκκριση** σημαντικού αριθμού **μεσολαβητών φλεγμονής** που οργανώνουν τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Οι κυτταροκίνες που εκκρίνουν (IL-1, IL-8, IL-6, IL-12, TNF-α), προκαλούν την παραγωγή αντισωμάτων από τα Β-λεμφοκύτταρα και τη διαφοροποίηση των CD4+ Τ κυττάρων σε φλεγμονώδη ή βοηθητικά κύτταρα, ενώ οι χημοκίνες επάγουν τη συσσώρευση επιπλέον φλεγμονωδών κυττάρων στη θέση της φλεγμονής (χημειοταξία).

Η κύρια δράση των **χημοκινών**¹⁰ είναι η χημειοταξία, δηλαδή η προσέλκυση κυττάρων στο σημείο της φλεγμονής. Υπάρχουν 80 περίπου χημοκίνες που διακρίνονται σε τέσσερις οικογένειες, οι CXC, CC, C, CXXC. Η οικογένεια CXC, που περιλαμβάνει τις IL-8, MIP-2, GRO, ENA-78 και NAP-2, έχει ενεργοποιητική και χημειοτακτική δράση στα ουδετερόφιλα. Η οικογένεια CC που περιλαμβάνει τις MCP-1, MCP-2, MCP-3, RANTES, MIP-1a και MIP-1b, έχει χημειοτακτική δράση σε μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και μαστοκύτταρα. Η λυμφοτακτίνη είναι η μόνη C χημοκίνη και η φρακταλκίνη η μόνη CXXC χημοκίνη που έχει προσδιοριστεί.

Όταν το μικροβιακό φορτίο είναι μικρό τα κυψελιδικά μακροφάγα καταστρέφουν αποτελεσματικά τα παθογόνα με φαγοκυττάρωση. Όταν, όμως το μικροβιακό φορτίο είναι μεγάλο ή τα παθογόνα είναι πιο ανθεκτικά (π.χ. Gram αρνητικά βακτήρια που φέρουν κάψα όπως η *K. Pneumoniae*), τα ιστικά μακροφάγα δεν επαρκούν για την αντιμετώπιση της λοίμωξης και με την έκκριση κυτταροκινών επιστρατεύουν τα **ουδετερόφιλα**¹¹ και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα. Η συσσώρευση των ουδετερόφιλων (και των ηωσινοφίλων στις περιπτώσεις αλλεργιόγνου ή άλλων παρασιτικών λοιμώξεων) γίνεται με την παρακάτω διαδικασία που ονομάζεται **επιστράτευση (recruitment)**¹². Τα κυκλοφορούντα στο αίμα κύτταρα της φυσικής ανοσίας (π.χ. ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα) κυκλοφορούν κατά μήκος του ενδοθηλίου των αγγείων (κύλιση-rolling) μέσω αναστρέψιμων- μη ισχυρών- δεσμών με συστατικά (π.χ. σελεκτίνες¹³) του ενδοθηλίου που δεν είναι ικανές να αγκυροβολήσουν τα κύτταρα υπερνικώντας την αιματική ροή. Στις θέσεις της φλεγμονής εκφράζονται χημοκίνες (π.χ. Eotaxin, RANTES, IL-8) που παράγονται από τον προσβεβλημένο ιστό ή από άλλα κύτταρα φλεγμονής και οδηγούν στην έκφραση επιπλέον μορίων προσκόλλησης (όπως ICAM-1¹⁴) στο ενδοθήλιο και στο λευκοκύτταρο (LFA-1, Mac-1) που συνεπάγονται την ισχυρή σύνδεση (binding) του λευκοκυττάρου με το αγγειακό ενδοθήλιο και τέλος στη διαπίδυση (diapedesis) του στον ιστό. Τελικά το ουδετερόφιλο μεταναστεύει με τη βοήθεια μιας κλιμακωτής συγκέντρωσης χημοκινών στην ακριβή θέση του παθογόνου. Τα ουδετερόφιλα είναι τα πρώτα κύτταρα που εμφανίζονται σε θέσεις ιστικής βλάβης ή λοίμωξης και καταστρέφουν τα παθογόνα κυρίως φαγοκυτταρώνοντάς τα. Όπως και τα μακροφάγα, φέρουν υποδοχείς αναγνώρισης δομών (PRRs) και υποδοχείς συμπληρώματος. Εκκρίνουν πληθώρα ενζύμων



ΕΙΚΟΝΑ 2. Η επιστράτευση (recruitment) των φλεγμονωδών κυττάρων (εδώ ουδετερόφιλο) στις θέσεις της φλεγμονής και η αναγνώριση των παθογόνων.

όπως λυσοζύμη, πρωτεάσες, defensines, υπεροξειδίο υδρογόνου κ.α. που καταστρέφουν τα παθογόνα αλλά προκαλούν επίσης ιστική βλάβη. Αποτελούν σημαντικά κύτταρα στη λοίμωξη αλλά και σε χρόνια νοσήματα του αναπνευστικού, όπως η ΧΑΠ.

Τα **κύτταρα φυσικοί φονείς (NK cells)** είναι σημαντικά για την ταχεία άμυνα του ξενιστή, καταστρέφοντας καρκινικά κύτταρα¹⁵ και κύτταρα προβεβλημένα από ιούς¹⁶, παράγουν ταχύτατα κυτταροκίνες που ενεργοποιούν Τ λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και Β λεμφοκύτταρα, γεφυρώνοντας έτσι τη φυσική με την επίκτητη ανοσία. Έχουν ρόλο στην ισορροπία των φλεγμονωδών σημάτων αφού φέρουν αρκετούς ενεργοποιητικούς και ανασταλτικούς υποδοχείς. Ένας από τους υποδοχείς αυτούς είναι ο Ly49. Όταν προσδένεται στην επιφάνεια φυσιολογικών κυττάρων που φέρουν μόρια της MHC τάξεως Ι, αναστέλλεται η ενεργοποίηση του κυττάρου NK και δεν επάγεται η λύση του υγιούς κυττάρου. Τροποποιημένα ή απόντα μόρια MHC τάξεως Ι που βρίσκονται σε προσβεβλημένα από ιούς ή σε καρκινικά κύτταρα, δεν μπορούν να ενεργοποιήσουν ένα αρνητικό σήμα μέσω Ly46. Τότε, το NK κύτταρο ενεργοποιείται από ένα υποδοχέα NKR-P1 που οδηγεί στην απελευθέρωση των λυτικών κοκκίων και τη φόνευση του κυττάρου στόχος.

Τα **μαστοκύτταρα (σιτευτικά κύτταρα)**¹⁷ έχουν πρωτεύοντα ρόλο στις τύπου Ι αντιδράσεις υπερευαισθησίας της φυσικής ανοσίας, καθώς η ενεργοποίησή τους προκαλεί αυξημένη αιματική ροή, αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και διάχυση υγρού στους περιβάλλοντες ιστούς. Φέρουν στην επιφάνειά τους FcεR1 υποδοχείς οι οποίοι έχουν υψηλή συγγένεια για τα αντισώματα IgE, τα οποία και δεσμεύουν στην επιφάνειά τους. Όταν συμβεί διασύνδεση-γεφύρωση (cross-linking, bridging) γειτονικών IgE στην επιφάνειά τους από αλλεργιογόνα, απελευθερώνουν ισταμίνη, σεροτονίνη, τρυπτάση, προσταγλανδίνες, κυτταροκίνες (IL-4, TNF-α) που προκαλούν τις οξείες φάσεις των αλλεργικών αντιδράσεων, όπως την ασθματική κρίση, ρινίτιδα ή και την αναφυλαξία. Σε ασθενείς με άσθμα τα μαστοκύτταρα έχουν, επίσης σημαντικό ρόλο στο remodeling, καθώς η τρυπτάση διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών.

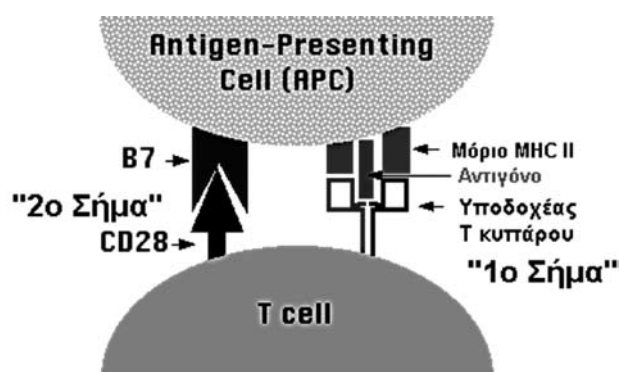
Η διαδικασία της επίκτητης ανοσίας και η επαγόμενη ανάπτυξη μνήμης, ξεκινά με την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων όταν συναντήσουν ειδικό αντιγόνο στους επιχώριους λεμφαδένες¹⁸. Τα αντιγόνα μεταφέρονται από τις θέσεις στη φλεγμονή στους αντίστοιχους περιφερικούς λεμφαδένες, προσλαμβάνονται από τα επαγγελματικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (μακροφάγα, δενδριτικά, Β κύτταρα) και παρουσιάζονται στα αθώα Τ κύτταρα

(naive T cells). Τα Τ κύτταρα διακινούνται συνεχώς μέσα στα φλεβίδια του φλοιού των λεμφικών οργάνων και εισέρχονται στον λεμφικό ιστό με διεργασία όμοια με αυτή της επιστράτευσης (recruitment) των ουδετερόφιλων. Όσα λεμφοκύτταρα δεν συναντήσουν το ειδικό αντιγόνο διέρχονται στη μυελώδη μοίρα του λεμφαδένα και μεταφέρονται από τα απαγωγά λεμφαγγεία στο αίμα όπου επανακυκλοφορούν σε άλλους λεμφαδένες μέχρι να ενεργοποιηθούν από κάποιο άλλο αντιγόνο. Τα Τ κύτταρα που συναντούν το ειδικό τους αντιγόνο ενεργοποιούνται με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίησή τους προς δραστικά κύτταρα.

Το πρώτο βήμα γίνεται με την ενεργοποίηση των επακυκλοφορούντων Τ λεμφοκυττάρων στους επιχώριους λεμφικούς ιστούς. Η διαδικασία της ενεργοποίησης της Τ λεμφοκυτταρικής σειράς είναι γενικά παρόμοια τόσο για τα Th όσο και για τα Tc λεμφοκύτταρα. Όλα ξεκινούν όταν ένα μη-διαφοροποιημένο ή αλλιώς «αθώο» (naive) Τ λεμφοκύτταρο συναντήσει το ειδικό του αντιγόνο πάνω σε ένα επαγγελματικό αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο. Κάθε αθώο λεμφοκύτταρο που εισέρχεται στην κυκλοφορία φέρει υποδοχείς TcR μιας μοναδικής ειδικότητας.

Η ενεργοποίηση ξεκινά με την αλληλεπίδραση μεταξύ των συμπλόκων TcR-CD3 και αντιγόνου-MHC μορίου στην επιφάνεια του αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου. Αυτή η αλληλεπίδραση προκαλεί αύξηση στην έκκριση **ιντερ-λευκίνης-2 (IL-2)** από το Τ κύτταρο και στην έκφραση των αντίστοιχων IL-2 υποδοχέων στην επιφάνειά του. Η IL-2 δρα με αυτοκρινή τρόπο για να επάγει την ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό της κυτταρικής σειράς που προέρχεται από το συγκεκριμένο Τ κύτταρο (**κλωνική έκπτυξη**), αφού τα υπόλοιπα παρευρισκόμενα αθώα Τ λεμφοκύτταρα δε διαθέτουν υποδοχείς για την IL-2 και δεν συμμετέχουν. Η ενεργοποίηση του συμπλόκου TcR υποβοηθείται από το μόριο CD4 στα βοηθητικά Τ κύτταρα και πιθανά από άλλα βοηθητικά μόρια όπως τα CD45¹⁹, CD28²⁰ και CD2, ενώ ταυτόχρονα και το αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο εκπέμπει ένα συν-διεγερτικό σήμα, πιθανά μέσω των B7²¹ μορίων. Η παραπάνω διαδικασία ενεργοποίησης είναι παρόμοια με όλα τα επαγγελματικά APCs τόσο για τα CD4+ όσο και για τα CD8+ Τ λεμφοκύτταρα.

Τα ενεργοποιημένα CD4+ Τ δραστικά κύτταρα διαφοροποιούνται είτε σε **φλεγμονώδη Th1** είτε σε **Th2 βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα**, των οποίων ο ρόλος και δράση είναι διαφορετικοί²². Τα πρώτα (Th2) εκκρίνουν IL-2, TNF-β και INF-γ και είναι αποτελεσματικά στην ενεργοποίηση των μακροφάγων. Αντίθετα, τα βοηθητικά Th2 κύτταρα εκκρίνουν κυρίως τις ιντερλευκίνες IL-4, IL-5 και IL-10 οι οποίες ενεργούν βοηθώντας τα Β λεμφοκύτταρα



ΕΙΚΟΝΑ 3. Αντιγονοπαρουσίαση και ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων. Το CD4 λειτουργεί ως συν-υποδοχέας ενισχύοντας το ενδοκυττάριο σήμα που προέρχεται από τη σύνδεση του υποδοχέα του Τ κυττάρου (TcR) με το ειδικό για αυτό αντιγονικό πεπτίδιο. Η ταυτόχρονη αυτή διέγερση του Τ κυττάρου μπορεί να λάβει χώρα επίσης με τη βοήθεια και άλλων μορίων όπως το CD28 και B7, ανάλογα με το τύπο του αντιγόνου και αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου.

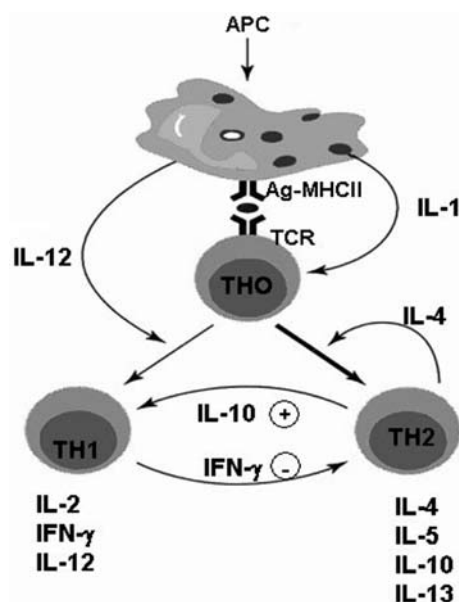
να δημιουργήσουν αντισώματα. Το στάδιο αυτό λοιπόν της διαφοροποίησης των CD4+ Τ κυττάρων είναι ιδιαίτερα κρίσιμο αφού καθορίζει αν θα υπερισχύσει η χυμική ή η κυτταρική ανοσία²³, κάτι που δε συμβαίνει και με τα CD8+ Τ λεμφοκύτταρα, τα οποία είναι προκαθορισμένα να γίνουν κυτταροτοξικά κύτταρα. Αν και οι παράγοντες που προκαθορίζουν την πορεία διαφοροποίησης των ανώριμων δραστηκών Τ κυττάρων δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητοί²⁴, υπάρχουν ενδείξεις ότι σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ο τύπος και η συγκέντρωση του παθογόνου, ο τύπος του αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου και οι κυτταροκίνες που εκκρίνει, οι κυτταροκίνες που υπάρχουν στο περιβάλλον καθώς επίσης και ο βαθμός χημικής συγγένειας των TcR και MCH συμπλόκων.

Η πορεία της διαφοροποίησης των αθών Τ λεμφοκυττάρων και η επικράτηση της Th1 ή της Th2 απόκρισης έχει αντίκτυπο στην κλινική πορεία του ασθενούς. Όταν το παθογόνο είναι για παράδειγμα είναι ο βάκιλος του Koch, η διαφοροποίηση των Τ λεμφοκυττάρων οδηγείται λόγω της φύσεως του αντιγονικού ερεθισμού προς την Th1 κατεύθυνση και την επικράτηση του κυτταρικής απόκρισης της ειδικής ανοσίας που συνοδεύεται από την έκκριση IL-2, IL-12 και INF-γ και την ενεργοποίηση των μακροφάγων²⁵. Αποτέλεσμα της δράσης των ενεργοποιημένων μακροφάγων έναντι των προσβεβλημένων από τους βακίλους κυττάρων είναι η χαρακτηριστική κοκκιωματώδης νόσος που είναι γνωστή ως φυματίωση. Στην περίπτωση που το αρχικό αντιγονικό ερέθισμα προέρχεται από κάποιο αλλεργιογόνο, η ανοσολογική απάντηση στρέφεται προς

την Th2 απόκριση και την έκκριση κυτταροκινών όπως η IL-4, IL-5 και IL-10, οι οποίες συνδράμουν προς την επικράτηση της ηωσινοφιλίας και των εξαρτώμενων από την Ig-E διαδικασιών που σχετίζονται με τις αλλεργικές αντιδράσεις και το άσθμα.

Τα **CD8+ κυτταροτοξικά Τ κύτταρα** (Tc) παίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα του πνεύμονα εναντίων των ενδοκυττάρων παθογόνων, συχνότεροι εκ των οποίων είναι οι διάφοροι ιοί. Σκοτώνουν οποιοδήποτε προσβεβλημένο κύτταρο παρουσιάζει τα αντίστοιχα αντιγόνα στην επιφάνειά του τάξεως II μορίων MHC απελευθερώνοντας κυτταροτοξίνες (θρυμματίνη, περφορίνη). Με τον τρόπο αυτό απομακρύνουν τις εστίες αντιγραφής του εκάστοτε παθογόνου. Ταυτόχρονα, τα CD8+ Τ κύτταρα μπορούν μέσω του Fas²⁶, ενός μορίου συνδέτη στην επιφάνειά τους, να προκαλέσουν απόπτωση^{27,28} δεσμευόμενα στο ίδιο μόριο στα κύτταρα-στόχους. Παράγουν επίσης IFN-γ, η οποία εμποδίζει την αντιγραφή των ιών²⁹, διεγείρει σημαντικά την έκφραση των μορίων MHC τάξης I και ενεργοποιεί τα μακροφάγα. Τα κυτταροτοξικά Τ κύτταρα φονεύουν με μεγάλη ακρίβεια τους μολυσμένους στόχους³⁰ και προστατεύουν τα γειτονικά υγιή κύτταρα, ελαχιστοποιώντας τη βλάβη φυσιολογικού ιστού.

Όλοι οι μηχανισμοί που αναφέρθηκαν ως τώρα για την ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των Τ λεμφοκυττάρων αποτελούν την κυτταρική απόκριση της ειδικής ανοσίας. Η **χυμική ανοσολογική απόκριση** επιτυγχάνεται από



ΕΙΚΟΝΑ 4. Διαφοροποίηση των Τ λεμφοκυττάρων ύστερα από την ενεργοποίησή τους από το αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο.

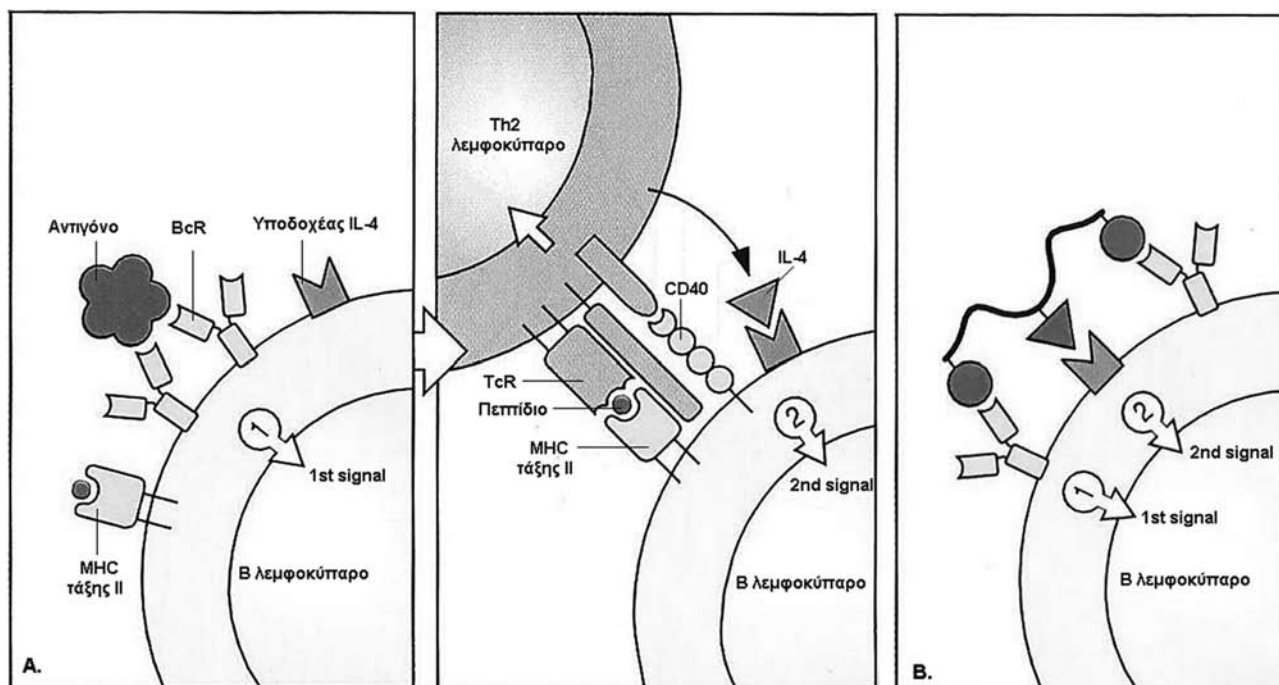
τη δράση των **B λεμφοκυττάρων**. Με τη σύνδεση του αντιγόνου στην επιφάνεια του B κυττάρου, εκπέμπεται ένα σήμα στο εσωτερικό του κυττάρου. Όπως όμως και με τα T λεμφοκύτταρα, η ενεργοποίηση των B κυττάρων απαιτεί την ταυτόχρονη δράση 2 ενεργοποιητικών ερεθισμάτων. Η προέλευση του δεύτερου σήματος εξαρτάται από τον τύπο του αντιγόνου. Υπάρχουν αντιγόνα τα οποία χρειάζονται τη συμβολή των βοηθητικών T κυττάρων για να ενεργοποιήσουν τα B κύτταρα και ονομάζονται **θυμοεξαρτώμενα (thymus-dependent) αντιγόνα**³¹. Πολλά συστατικά μικροβίων, όπως οι βακτηριακοί πολυσακχαρίτες, μπορούν άμεσα να διεγείρουν B κύτταρα να παράγουν αντισώματα απουσία βοηθητικών T κυττάρων, για αυτό και ονομάζονται **θυμοανεξάρτητα (thymus independent) αντιγόνα**³².

Η ενεργοποίηση του B κυττάρου από το βοηθητικό T λεμφοκύτταρο γίνεται με τρόπο ανάλογο της ενεργοποίησης του αθώου T λεμφοκυττάρου. Όταν ένα Th2 λεμφοκύτταρο συναντήσει το ειδικό αντιγόνο στην επιφάνεια του B κυττάρου προσκολλάται σε αυτό και αρχίζει να συνθέτει **ιντερλευκίνη 4 (IL-4)** και τον συνδέτη **CD40**³³. Το T κύτταρο αναπροσανατολίζει τον κυτταροσκελετό του και τα εκκρινόμενα συστατικά του στρέφονται προς το B κύτταρο. Ο συνδέτης CD40 είναι διεγερτικό μόριο για το B κύτταρο³⁴, ενώ η IL-4 καθώς και άλλες ιντερλευ-

κίνες όπως η IL-5 και IL-6 που απελευθερώνονται από το T κύτταρο δεσμεύονται σε ειδικούς υποδοχείς του B κυττάρου και καθοδηγούν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση του σε **πλασματοκύτταρο**, που εκκρίνει ελεύθερα **αντισώματα** που κατευθύνονται ειδικά έναντι του συγκεκριμένου αντιγόνου. Η σύνδεση ενός αντισώματος με το ειδικό για αυτό αντιγόνο θα μπορούσε να παρομοιαστεί με το τρόπο που συνδέεται το κλειδί (αντιγόνο) στην κλειδαριά (αντίσωμα). Κάθε αντίσωμα έχει μοναδική διάταξη στο χώρο ούτως ώστε να εμπεριέχει περιοχές με μεγάλη χημική συγγένεια προς το ειδικό για αυτό αντιγόνο. Η δέσμευση από αντισώματα εξουδετερώνει τους ιούς³⁵ και σημαδεύει τα παθογόνα που πρέπει να οδηγηθούν προς καταστροφή από τα μακροφάγα και το συμπλήρωμα. Τα αντισώματα προσκολλώνται στην επιφάνεια του παθογόνου που φέρει τα αντίστοιχα αντιγόνα και είτε προλαμβάνουν την προσκόλλησή του στα κύτταρα³⁶, είτε προάγουν τη φαγοκυττάρωσή του³⁷ είτε τέλος ενεργοποιούν το συμπλήρωμα³⁸ που αυξάνει την οφωνινοποίηση και τη λύση των βακτηρίων.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Οι ανοσολογικές αποκρίσεις του οργανισμού έχουν ως σκοπό τη διατήρηση αποτελεσματικής άμυνας απέ-



ΕΙΚΟΝΑ 5. Ενεργοποίηση αθώου B λεμφοκυττάρου από (Α) θυμοεξαρτώμενο και (Β) θυμοανεξάρτητο αντιγόνο (προσαρμοσμένο από Immunobiology, Janeway & Travers, Current Biology Ltd/Garland Publishing Inc.)

ναντι στα παθογόνα. Οι μηχανισμοί της φλεγμονής με την ενεργοποίηση της πλειάδας κυττάρων και κυτταροκινών που ήδη περιγράφηκαν συμβάλλουν στην πρόσληψη, παρουσίαση και καταστροφή των αντιγόνων (παράγωγα βακτηρίων, νεκρών-μεταλλαγμένων κυττάρων) με τρόπο ώστε να επιτευχθεί επαρκής άμυνα με τις ελάχιστες επιπτώσεις στους ιστούς, τόσο από τα παθογόνα, όσο και από τα ίδια τα κύτταρα της φλεγμονής. Τα φαγοκύτταρα και τα κοκκιοκύτταρα του οργανισμού με την έκκριση των ενζύμων που φέρουν προκαλούν τοπική βλάβη στους ιστούς, που η χρονιότητα τους στον πνεύμονα οδηγεί σε δομικές αλλαγές³⁹. Τέτοιες αλλαγές είναι η καταστροφή των μεσοκυψελιδικών διαφραγμάτων, στένωση αεραγωγών, παχύνσεις ενδοθηλίου των αγγείων, δημιουργία *bulae* κ.α.. Στον πνεύμονα το remodeling στο άσθμα, οι εμφυσηματικές αλλοιώσεις και η στένωση των αεραγωγών στη ΧΑΠ, οι ουλώδεις αλλοιώσεις σε θέσεις παλαιάς φυματίωσης και η πνευμονική ίνωση αποτελούν τέτοια παραδείγματα χρόνιων βλαβών. Ο περιορισμός των γεγονότων αυτών είναι ιδιαίτερα σημαντικός καθώς πνεύμονας αποτελεί ζωτικό όργανο οπότε ακόμα και μικρής έκτασης καταστροφή του προκαλεί έκπτωση στη λειτουργία του άρα και μόνιμη αναπηρία στον οργανισμό.

Για τον λόγο αυτό η ειδικότητα των φλεγμονωδών αντιδράσεων, η *ισορροπία* μεταξύ μηχανισμών φλεγμονής και μηχανισμών καταστολής και επούλωσης (ενδογενής και εξωγενής ρύθμιση ανάπτυξης ανοσίας) είναι ουσιώδεις για τη διατήρηση ενός φυσιολογικού ιστού και την αποφυγή χρόνιων βλαβών.

Η ισορροπία μεταξύ φλεγμονής και μηχανισμών καταστολής επιτυγχάνεται με την ενδογενή και εξωγενή ρύθμιση των φλεγμονωδών αντιδράσεων. Η **ενδογενής ρύθμιση της ανοσίας** έχει πρωτεύοντα ρόλο στον περιορισμό του καταρράκτη των φλεγμονωδών αντιδράσεων. Με μηχανισμό ανάδρομης αναστολής⁴⁰ (feedback inhibition) τα δραστικά Τ κύτταρα πεθαίνουν και τα αντισώματα μειώνονται μετά την απομάκρυνση του παθογόνου. Οι υποπληθυσμοί Th1, Th2 των CD4 Τ-κυττάρων μπορούν να ρυθμίσουν ο ένας την ανάπτυξη του άλλου μέσω κυτταροκινών που εκκρίνουν. Έτσι, τα Th2 κύτταρα παράγουν TGF-β και IL-10 που δρουν στα μακροφάγα καταστέλλοντας την ενεργοποίηση των Th1, ενώ η έκκριση IFN-γ από τα Th1 δρα στα Th2 αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό τους⁴¹. Επίσης, ενεργοποιημένα CD8 Τ κύτταρα ρυθμίζουν τις Th1 και Th2 αντιδράσεις με έκκριση κυτταροκινών. Το συμπλήρωμα⁴² φέρει ρυθμιστικές πρωτεΐνες που περιορίζουν τη δράση του στα παθογόνα και διακόπτουν τη συνεχή ενεργοποίηση του. Η **εξωγενής ρύθμιση** των ανοσολογικών αντιδράσεων αποτελεί στόχο στη θεραπεία

της πλειονότητας των νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος. Τα ευρέως χρησιμοποιούμενα στεροειδή είναι ισχυροί αναστολείς των φλεγμονωδών αποκρίσεων⁴³. Δρουν τοξικά στα λεμφοκύτταρα και εμποδίζουν τη φλεγμονώδη δράση των φαγοκυττάρων. Σταθεροποιητές μαστοκυττάρων, ανταγωνιστές υποδοχέων, μεταβιβαστών και αντισωμάτων, αντιοξειδωτικά, κυτταροτοξικά και ανοσοθεραπείες που στοχεύουν στην *ανοσοπαρέμβαση* και τον περιορισμό της ανοσοαπόκρισης, χρησιμοποιούνται σε διάφορα πνευμονικά νοσήματα.

Οι παραπάνω παρεμβάσεις, που οδηγούν στην καταστολή της φλεγμονής, έχουν συχνά κοινό συντελεστή την **απόπτωση** των φλεγμονωδών κυττάρων δηλαδή τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο⁴⁴. Η απόπτωση, άλλωστε, είναι αναγκαία για την καταστροφή ενδοκυττάρων παθογόνων που δεν είναι προσιτά στα αντισώματα και για την επιδιόρθωση ιστικών βλαβών χωρίς τη δημιουργία ουλών. Τα κυτταροτοξικά Τ κύτταρα⁴⁵ ενεργοποιούν την απόπτωση προσβεβλημένων από παθογόνα κυττάρων, είτε με την απελευθέρωση κυτταροτοξικών κοκκίων ή με τη βοήθεια μεμβρανικών τους πρωτεϊνών. Παρά την αναγκαιότητα της στην άμυνα και τη ρύθμιση των φλεγμονωδών αντιδράσεων, η απόπτωση έχει βρεθεί ότι συμμετέχει στην παθοφυσιολογία νοσημάτων όπως του εμφυσήματος.

ΕΜΦΥΣΗΜΑ

Το εμφύσημα χαρακτηρίζεται από σταδιακή απώλεια της ελαστικότητας του πνευμονικού ιστού, καταστροφή δομικών στοιχείων και τριχοειδικών αγγείων των κυψελίδων. Τα παραπάνω προκαλούν σύμπτωση των μικρών αεραγωγών κατά την εκπνοή, οδηγώντας σε αναπνευστική νόσο αποφρακτικού τύπου. Η παθογένεια της νόσου παραμένει αινιγματική αν και η υπόθεση φλεγμονώδους διαταραχής της ισορροπίας της πρωτεάσης-αντιπρωτεάσης είναι ευρέως αποδεκτή⁴⁶. Συνοπτικά, η θεωρία υποστηρίζει ότι τα ενεργοποιημένα κυψελιδικά μακροφάγα, κάτω από την επίδραση διαφόρων ερεθισμάτων με κύριο το κάπνισμα, απελευθερώνουν ελασάση και αυξάνουν την ελαστολυτική τους δραστηριότητα⁴⁷. Πολλοί, όμως, καπνιστές δεν εμφανίζουν ποτέ σοβαρό εμφύσημα, γεγονός το οποίο αποτελεί ένδειξη ότι, εκτός από το περιβάλλον, γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν επίσης στην παθογένεια της νόσου. Υπάρχουν πλέον μελέτες που υποστηρίζουν ότι η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος και των κυψελιδικών διαφραγμάτων που παρατηρείται στο εμφύσημα μπορεί να οφείλεται σε διαδοχική απώλεια των ενδοθηλιακών και επιθηλιακών

κυττάρων του πνεύμονα μέσω διαταραχής της διαδικασίας απόπτωσης⁴⁸. Η διαταραχή αυτή φαίνεται να είναι άμεσα συνυφασμένη με μειωμένη έκφραση του VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) στον πνεύμονα⁴⁹.

ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Μια άλλη περίπτωση όπου η υπερβολική ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού απέναντι σε κάποιο παθογόνο ερέθισμα συντελεί στην κλινική εκδήλωση νόσου είναι η *κοκκιωμάτωσης φλεγμονή*. Πρόκειται επί της ουσίας για εκδήλωση υπερευαισθησίας που διαμεσολαβείται από κύτταρα (*υπερευαισθησία τύπου IV*). Η αντίδραση ξεκινά με την έκθεση ευαισθητοποιημένων Τ κυττάρων προς ειδικά αντιγονικά πεπτίδια, η οποία παρατηρείται όταν τα υπεύθυνα για τη λοίμωξη μικρόβια αντιστέκονται αποτελεσματικά στις βακτηριοκτόνες δράσεις των μακροφάγων, με αποτέλεσμα την επί μακρόν συσσώρευση των τελευταίων στην περιοχή της μόλυνσης. Η κοκκιωμάτωσης φλεγμονή αποτελεί διακριτή μορφή χρόνιας φλεγμονής με χαρακτηριστική εικόνα, αποτελούμενη από μια κεντρική περιοχή μακροφάγων που περιβάλλεται από ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα. Αυτή η παθολογοανατομική εικόνα ονομάζεται **κοκκίωμα**. Τροποποιημένα, τεράστια μακροφάγα κύτταρα⁵⁰ που έχουν συγχωνευτεί μεταξύ τους σχηματίζουν συνήθως τον πυρήνα τέτοιων κοκκιωμάτων για την αντιμετώπιση των παθογόνων που αντιστέκονται στη διάσπαση. Κοκκίωματα παρατηρούνται σε σχετικά λίγες παθολογικές καταστάσεις με τη **φυματίωση** να αποτελεί το αρχέτυπο της κοκκιωμάτωσης νόσου. Στη φυματίωση, το κέντρο των κοκκιωμάτων μπορεί να απομονωθεί με αποτέλεσμα τα κύτταρα εκεί να πεθάνουν από ένα συνδυασμό έλλειψης οξυγόνου και κυτταροτοξικών επιδράσεων των ενεργοποιημένων μακροφάγων. Καθώς ο νεκρός ιστός στον πυρήνα μοιάζει με τυρί, αυτή η διαδικασία καλείται *τυροειδής νέκρωση*. Η αναγνώριση του κοκκιώματος αποτελεί σημαντικό στοιχείο εξαιτίας των περιορισμένων καταστάσεων που μπορεί να την προκαλούν, ορισμένες από τις οποίες είναι απειλητικές για τη ζωή. Αυτός ο τύπος υπερευαισθησίας αποτελεί μείζονα μηχανισμό άμυνας έναντι ποικίλων ενδοκυττάρων παθογόνων όπως τα μυκοβακτηρίδια, οι μύκητες και ορισμένα παράσιτα ενώ μπορεί επίσης να ενέχεται στην απόρριψη μοσχευμάτων και ανοσία έναντι όγκων. Η **σαρκοειδίωση** αποτελεί συστηματική κοκκιωμάτωση νόσο άγνωστου αιτιολογίας η οποία εντοπίζεται συνήθως στους πνεύμονες και κατά την οποία παρατηρούνται κοκκίωματα με ελάχιστη ή καθόλου κεντρική τυροειδοποιημένη νέκρωση. Σε περιπτώσεις ανοσοκατεσταλμένων ασθενών

(πχ σε ασθενείς με AIDS), η ανοσολογική απόκριση έναντι των ενδοκυττάρων παθογόνων είναι εξασθενημένη. Τα μικρόβια προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα αλλά δε φονεύονται δεδομένης της απώλειας των CD4 κυττάρων. Στην περίπτωση αυτή δεν παρατηρείται σχηματισμός του χαρακτηριστικού κοκκιώματος αλλά συνάθροιση μη ενεργοποιημένων μακροφάγων. Άλλες ασθένειες που χαρακτηρίζονται από παθολογοανατομική εικόνα κοκκιωμάτωσης είναι η νόσος του Crohn, η βηριλίωση, η σύφιλη, η κοκκιωμάτωση Wegener και το σύνδρομο Churg-Strauss.

ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

Το βρογχικό άσθμα αποτελεί άλλη μια νόσο στην οποία παρατηρείται διαταραχή της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού. Αν και διάφοροι γενετικοί παράγοντες έχουν βρεθεί ότι εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου⁵¹, η επίδραση διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων φαίνεται να παίζει πιο σημαντικό ρόλο. Ειδικότερα στο εξωγενές αλλεργικό άσθμα η αρχική έκθεση στο αλλεργιογόνο διεγείρει την επαγωγή των CD4 βοηθητικών (Th2) κυττάρων τα οποία προβαίνουν στην παραγωγή και έκκριση ιντερλευκινών IL-4 και IL-5, που προκαλούν την παραγωγή IgE από τα Β κύτταρα, επενεργούν ως αυξητικοί παράγοντες στα μαστοκύτταρα (IL-4) και επιστρατεύουν και ενεργοποιούν τα ηωσινόφιλα (IL-5)⁵². Τα IgE αντισώματα συνδέονται σε ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και βασεόφιλων⁵³. Η επανέκθεση στο ίδιο αλλεργιογόνο και η σύνδεσή του στην IgE των μαστοκυττάρων πυροδοτεί σειρά αντιδράσεων στην επιφάνεια του βλεννογόνου που περιλαμβάνουν την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και την απελευθέρωση ισταμίνης και άλλων διαμεσολαβητών⁵⁴, όπως τα λευκοτριένια C4, D4, E4 και η προσταγλανδίνη D2 που επάγουν το βρογχόσπασμο, το οίδημα και την υπερέκκριση βλέννης που παρατηρούνται στην **πρώιμη φάση** της ασθματικής κρίσης. Η **όψιμη φάση** που ακολουθεί, χαρακτηρίζεται από την επιπρόσθετη στρατολόγηση λευκοκυττάρων (βασεόφιλων, ουδετερόφιλων και ηωσινόφιλων) και τη συσσώρευση τους στο σημείο της φλεγμονής, μέσω της δράσης διαφόρων κυτοκινών όπως η IL-4⁵⁵, ο TNF-α⁵⁶, το λευκοτριένιο B4^{57,58} και η εοταξίνη⁵⁹. Τα κύτταρα αυτά απελευθερώνουν επιπρόσθετα κύματα διαμεσολαβητών που ενισχύουν την αρχική απάντηση αλλά και προκαλούν βλάβη στα επιθηλιακά κύτταρα. Τα ίδια τα επιθηλιακά κύτταρα παράγουν διαμεσολαβητές όπως η *ενδοθελίνη* και το *οξείδιο του αζώτου (NO)*⁶⁰, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν συστολή και χάλασα των λείων μυϊκών

ινών αντίστοιχα. Έτσι, η απώλεια της ακεραιότητας του επιθηλίου και η διαταραχή της ισορροπίας αυτής μπορεί να συμβάλλει στην **υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών** που παρατηρείται στο άσθμα. Η χρόνια φλεγμονή που παρατηρείται στο άσθμα έχει σαν αποτέλεσμα την αλλαγή των χαρακτήρων του ιστού (**remodeling**)⁶¹ με καταστροφή του επιθηλίου, πάχυνση του τοιχώματος⁶², υπερπλασία των βλεννογόνων αδένων, αύξηση της μυϊκής μάζας και εναπόθεση κολλαγόνου. Σε αυτή τη διαδικασία σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει ο $TGF-\beta$ ⁶³ αλλά και διαμεσολαβητές που μέχρι πρόσφατα δεν είχαν ενοχοποιηθεί, όπως η **ακτιβίνη-A (Activin-A)**⁶⁴ και η **οστεοποντίνη (osteopontin)**⁶⁵. Όμως η φλεγμονή των αεραγωγών στο άσθμα και η ουλώδης εξεργασία δεν είναι άμεσα ανάλογες διαδικασίες. Αν και έχει παρατηρηθεί in vivo ότι μείωση στα επίπεδα ηωσινοφίλων σχετίζεται με ακόλουθη μείωση σειράς δεικτών remodeling⁶⁶, υπάρχουν ασθενείς με έντονη φλεγμονή και συχνές κρίσεις στους οποίους δεν παρατηρείται remodeling σε βιοψικό υλικό. Αντίθετα, υπάρχουν ασθενείς με μόνιμη στένωση των αεραγωγών και σοβαρή μείωση στην αναπνευστική τους λειτουργία που δεν παρουσιάζουν παροξυσμικές κρίσεις⁶⁷.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Η διαταραχή των ανοσολογικών αποκρίσεων σχετίζεται με την ανάπτυξη όγκων, καθώς μία από τις λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η αναγνώριση και καταστροφή τροποποιημένων-κακοήθων κυττάρων. Πολλές κακοήθειες στον άνθρωπο απαντώνται σε περιπτώσεις ανοσοανεπάρκειας, όπως λεμφώματα, λευχαιμίες, σάρκωμα Kaposi κ.α. Τα καρκινικά κύτταρα αποφεύγουν την επιτήρηση του ανοσοποιητικού συστήματος με διάφορους τρόπους⁶⁸. Πρώτον εκφράζουν σε μικρό ποσοστό νέα, ξένα προς τον οργανισμό, αντιγόνα επιφάνειας και δεν εκλύουν επαρκείς ανοσοαποκρίσεις, έχουν δηλαδή χαμηλή αντιγονικότητα⁶⁹. Δεύτερο, η έκφραση αυτή των αντιγόνων μεταβάλλεται συχνά λόγω νέων μεταλλάξεων και, τέλος, οι όγκοι παράγουν κυτταροκίνες όπως ο $TGF-\beta$ ⁷⁰ που αναστέλλουν τα Τ κύτταρα. Ο οργανισμός αμύνεται στις μεταβολές αυτές κυρίως με δύο τύπους κυττάρων: τα Τ κυτταροτοξικά κύτταρα, που προσβάλλουν τα ογκοκύτταρα που φέρουν επαρκή επίπεδα MHC μόρια στην επιφάνεια τους, και τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK κύτταρα) που αντιμετωπίζουν καρκινικά κύτταρα που είναι γυμνά από ή φέρουν τροποποιημένα μόρια MHC. Γίνεται μεγάλη προσπάθεια σε ερευνητικό επίπεδο για την αντιμετώπιση κακοηθειών με τη διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος ώστε να παράγει επαρκείς ανοσολογικές

αποκρίσεις απέναντι στα καρκινικά κύτταρα. Ειδικά στον **καρκίνο του πνεύμονα** έχουν χρησιμοποιηθεί αντιγόνα επιφάνειας των καρκινικών κυττάρων για τη δημιουργία εμβολίων που θα οδηγούν στην παραγωγή αντισωμάτων από τον οργανισμό που θα στρέφονται ενάντια στα καρκινικά κύτταρα. Πιο συχνά χρησιμοποιούμενα μόρια για την παραγωγή τέτοιων εμβολίων είναι το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA)⁷¹ που εκφράζεται περίπου στο 80% των NSCLC, και οι γαγγλιοσίδες (GM2, GD2, GD3)⁷² ως επιφανειακοί στόχοι ανοσοθεραπείας στο SCLC⁷³. Επίσης δενδριτικά κύτταρα που επωάζονται με τμήματα NSCLC κυττάρων, ενεργοποιούνται και παρουσιάζουν στην επιφάνεια τους αντιγόνα καρκινικών κυττάρων, χρησιμοποιούνται πειραματικά για την επαγωγή Τ κυτταρικών αντιδράσεων ενάντια στα καρκινικά κύτταρα⁷⁴. Έχουν, τέλος, χρησιμοποιηθεί μονοκλωνικά αντισώματα που αναστέλλουν τον VEGF (bevacizumab (Avastin®), ένα παράγοντα που παράγεται από τα καρκινικά κύτταρα και συμβάλλει στην αγγειογένεση και επομένως στην αιμάτωση του ταχέως αναπτυσσόμενου νεοπλασματικού ιστού. Η χρήση του σε ασθενείς με NSCLC οδήγησε σε σημαντική αύξηση της επιβίωσης, παρατηρήθηκαν, όμως, αυξημένα ποσοστά θανάτων σχετιζόμενα με τη θεραπεία (κυρίως αιμοπτύσεις)^{75,76}.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΞΕΙΑΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

Χαρακτηριστικό παράδειγμα διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ των μηχανισμών φλεγμονής και καταστολής/επούλωσης στον πνεύμονα αποτελεί το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέειας των Ενηλίκων (ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome)⁷⁷. Το σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από υποξαιμία, μειωμένη ενδοτικότητα και λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα, διάχυτα πνευμονικά διηθήματα και αυξημένη διαπερατότητα κυψελιδικού επιθηλίου, παρουσιάζεται ως αποτέλεσμα άμεσης ή έμμεσης προσβολής του πνεύμονα. Η παθογένεια της νόσου φαίνεται σαφής στην περίπτωση άμεσης προσβολής του πνεύμονα, καθώς ταξικές ουσίες ή παθογόνα προκαλούν βλάβη στην κυψελιδική μεμβράνη, με αποτέλεσμα οίδημα, εναπόθεση κολλαγόνου, φλεγμονωδών κυττάρων και αίματος. Στην έμμεση όμως προσβολή είναι εμφανής η διαταραχή των ανοσοαποκρίσεων καθώς οι πνευμονικές βλάβες προκαλούνται από μεσολαβητές (κυτταροκίνες, πρωτεάσες, NO, οξειδωτικοί παράγοντες κ.α.) που παράγονται σε εξωπνευμονικές εστίες και εκκρίνονται στο αίμα, όπως σε περιπτώσεις περιτονίτιδας, παγκρεατίτιδας και άλλων κοιλιακών παθήσεων, που προκαλούν διαταραχές

στη μικροκυκλοφορία και διάμεσο οίδημα.

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Όμοια, τα Διάμεσα Διηθητικά Νοσήματα του πνεύμονα, με κύριο εκπρόσωπο την Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση⁷⁸ προκαλούνται από διαταραχές των ανοσολογικών αποκρίσεων και της απόπτωσης. Πιστεύεται ότι η βλάβη από κάποια άγνωστη αιτία οδηγεί στην παραγωγή από το κυψελιδικό επιθήλιο κυτταροκινών που επάγουν την ίνωση, όπως τον TGF-β1, PDGF, TNF-α, IL-1 και τον βασικό παράγοντα ανάπτυξης των ινοβλαστών κ.α. Η απελευθέρωση των κυτταροκινών αυτών, προκαλεί αλλαγές στον

φαινότυπο των ινοβλαστών και οδηγεί στον πολλαπλασιασμό και μετανάστευση τους σε διάφορες θέσεις στον πνεύμονα. Οι διαφοροποιημένοι ινοβλάστες είναι περισσότερο ανθεκτικοί στην απόπτωση και έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στη δράση των παραπάνω κυτταροκινών. Τα παραπάνω γεγονότα οδηγούν στην παρατεταμένη επιβίωση των ινοβλαστών, στη συνεχή παραγωγή συνδετικού ιστού⁷⁹ και τον σχηματισμό εστιών ινοπλασίας, οι οποίες θα οδηγήσουν τελικά σε εγκατεστημένη ίνωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Οξειδωτικό stress και ο έλεγχος του στον πνεύμονα

Στέλιος Θ. Λουκίδης, MD FCCP
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Λέξεις κλειδιά:

- οξειδωτικά μόρια,
- αντιοξειδωτικά,
- πνεύμονας,
- μηχανισμοί

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Λόγω της μεγάλης του επιφάνειας και της αγγειοβρίθειας του ο πνεύμονας είναι επιρρεπής σε οξειδωτική βλάβη από τα εκατομμύρια οξειδωτικά μόρια και ελεύθερες ρίζες. Οι πηγές των οξειδωτικών μορίων πρέπει να διακριθούν σε εξωτερικές και εσωτερικές. Οι εξωτερικές πηγές αφορούν το κάπνισμα, την ακτινοβολία, την έκθεση σε όζον, την υπεροξία, την έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες καθώς και τη λήψη φαρμακευτικών ουσιών. Οι κυτταρικές πηγές περιλαμβάνουν φλεγμονώδη κύτταρα, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς και τις οξειδάσες (Xanthine-NADPH). Μέσω αυτών των πηγών παράγονται τα οξειδωτικά μόρια προκαλώντας σημαντικές κυτταρικές βλάβες. Τα κυριότερα οξειδωτικά μόρια είναι το ανιόν υπεροξειδίου (O_2^-), η ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου (OH), το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2). Σε παράλληλη πορεία με τους οξειδωτικούς μηχανισμούς υπάρχει η αντίδραση των αντιοξειδωτικών παραγόντων με κύριο σκοπό την καταστολή της δράσης του οξειδωτικού stress. Οι κύριες μη ενζυματικές μορφές αντιοξειδωτικών περιλαμβάνουν τη γλουταθειόνη (GSH), τις βιταμίνες E & C, την β-καροτίνη και το ουρικό οξύ. Οι ενζυματικές μορφές αφορούν την υπεροξειδική δισμουτάση (SODs), την καταλάση και τις περοξειδάσες. Σε κυτταρικό επίπεδο υπάρχει μία δεύτερη γραμμή άμυνας που αφορά ειδικές πρωτεΐνες όπως οι θειορεντοξίνες, οι οξυγενάσες της αίμης, οι αναγωγάσες κ.λπ. Τα αντιοξειδωτικά είναι λοιπόν σε επίπεδο *in vivo* και *in situ* οι κύριοι μηχανισμοί άμυνας στο οξειδωτικό stress. Ανάλογα με τη έκφραση τους σε κυτταρικό επίπεδο καθώς και με την ισχύ του γονιδιακού τους φορτίου μπορεί να ελέγχουν την ανάπτυξη αλλά και την πορεία διαφόρων χρόνιων πνευμονικών παθήσεων. *Πνεύμων 2007, 20(3):285-288.*

Αλληλογραφία:

Στέλιος Θ. Λουκίδης,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
Σμόλικα 2
Τηλ.: 210 8954603, 6944 380549
Fax: 210 7770423, 210 5831184

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πνεύμονας είναι το μόνο όργανο που παρουσιάζει τη μέγιστη έκθεση σε ατμοσφαιρικό οξυγόνο. Λόγω της μεγάλης του επιφάνειας και της αγγειοβρίθειας του είναι επιρρεπής σε οξειδωτική βλάβη από τα εκατομμύρια

οξειδωτικά και νιτρικά μόρια.

Σε επίπεδο *in situ* η βλάβη του πνεύμονα που οφείλεται σε οξειδωτικά μόρια σχετίζεται με την οξείδωση πρωτεϊνών, DNA και λιπιδίων. Τα παραπάνω οξειδωτικά βιομόρια ευθύνονται για την πρόκληση ποικίλων διεργασιών και την περαιτέρω απελευθέρωση ενεργών μεταβολικών μορίων¹.

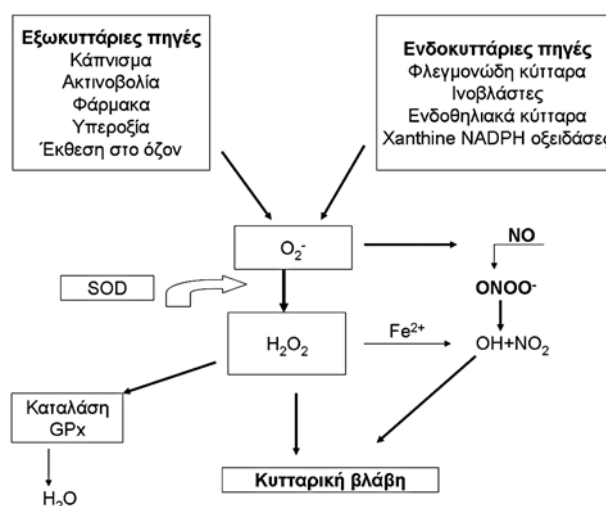
Η δράση των οξειδωτικών μορίων σε βιοχημικό επίπεδο περιλαμβάνει την απενεργοποίηση των αντιπρωτεασών, την επαγωγή της απόπτωσης, τη χημειοταξία φλεγμονωδών κυττάρων και την τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης των πνευμόνων. Σε μοριακό επίπεδο τα οξειδωτικά/νιτρικά μόρια ευθύνονται για την επαγωγή φλεγμονωδών αντιδράσεων μέσω ενεργοποίησης παραγόντων μεταγραφής όπως ο NF-κβ και η πρωτεΐνη AP-1 καθώς και της γονιδιακής έκφρασης προφλεγμονωδών μεσολαβητών².

Σε παράλληλη πορεία με τους οξειδωτικούς μηχανισμούς υπάρχει η αντίδραση των αντιοξειδωτικών παραγόντων με κύριο σκοπό την καταστολή της δράσης του οξειδωτικού stress. Οι κύριες μη ενζυματικές μορφές αντιοξειδωτικών περιλαμβάνουν τη γλουταθιόνη (GSH), τις βιταμίνες E & C, την β-καροτίνη και το ουρικό οξύ. Οι ενζυματικές μορφές αφορούν την υπεροξειδική δισμουτάση (SODs), την καταλάση και τις περοξειδάσες. Οι παραπάνω αντιοξειδωτικοί παράγοντες θεωρούνται ως η πρώτη γραμμή αντιοξειδωτικής άμυνας. Σε κυτταρικό επίπεδο υπάρχει μία δεύτερη γραμμή άμυνας που αφορά ειδικές πρωτεΐνες όπως οι θειορεντοξίνες, οι οξυγενάσες της αίμης, οι αναγωγάσες κ.λπ. Αυτές φαίνεται να δρουν σε δεύτερο κυτταρικό επίπεδο προστατεύοντας το από οξειδωτικές βλάβες.

ΠΗΓΕΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΣΤΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ

Οι πηγές των οξειδωτικών μορίων πρέπει να διακριθούν σε εξωτερικές και εσωτερικές (σχήμα 1). Οι εξωτερικές πηγές αφορούν το κάπνισμα, την ακτινοβολία, την έκθεση σε όζον, την υπεροξία, τη έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες καθώς και τη λήψη φαρμακευτικών ουσιών³. Οι κυτταρικές πηγές περιλαμβάνουν φλεγμονώδη κύτταρα, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς και τις οξειδάσες (Xanthine-NADPH)⁴.

Τα κυριότερα οξειδωτικά μόρια είναι το ανιόν υπεροξειδίου (O_2^-), η ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου (OH), το μονοξειδίο του αζώτου (NO) και το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2). Ο δρόμος παραγωγής των οξειδωτικών μορίων συνοψίζεται στο σχήμα 1. Το ανιόν υπεροξειδίου και το



ΣΧΗΜΑ 1.

υπεροξειδίο του υδρογόνου θεωρούνται τα βασικότερα οξειδωτικά μόρια. Το ανιόν όμως του υδροξυλίου θεωρείται το πιο ενεργό και επιβλαβές. Προέρχεται από το H_2O_2 ή/και το O_2^- αλλά και από την αντίδραση του O_2^- με το NO. Στην τελευταία παράγεται περοξυνιτρίτης που οδηγεί στην παραγωγή OH και διοξειδίου του αζώτου (NO_2)⁵.

Ο καπνός του τσιγάρου στη αέρια μορφή του περιέχει περισσότερα από 10^{15} οξειδωτικά μόρια per puff, καθώς και υψηλές συγκεντρώσεις O_2^- και NO. Η υγρή μορφή περιέχει οργανικές ελεύθερες ρίζες οι οποίες αντιδρούν με το μοριακό οξυγόνο παράγοντας H_2O_2 , O_2^- και OH. Ο παραπάνω κύκλος επαγωγής του οξειδωτικού stress υποβοηθάται από αντιοξειδωτικά μόρια όπως η GSH, το ασκορβικό οξύ και η NADPH που μειώνουν μεν το οξειδωτικό φορτίο αλλά επαναφέροντας το στην αρχική αντίδραση με αποτέλεσμα τη συνεχή παραγωγή O_2^- . Οι κυριότερες κυτταρικές πηγές των οξειδωτικών μορίων δεν αφορούν μόνο τα ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα ή κυψελιδικά μακροφάγα αλλά και τα επιθηλιακά (βρογχικά & κυψελιδικά) κύτταρα καθώς και τους ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα⁶.

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS ΣΤΙΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Η βασική σύνδεση του οξειδωτικού stress με τις πνευμονικές παθήσεις βασίζεται στη αυξημένη παρουσία ειδικών κατά περίπτωση φλεγμονωδών κυττάρων και την επαγόμενη από αυτά παραγωγή οξειδωτικών μορίων. Στην όλη παθοφυσιολογία εμπλέκονται και αρκετές κυτταροκίνες είτε ως παράγοντες χημειοταξίας φλεγμονωδών κυττάρων

είτε ως άμεσα ή έμμεσα επαγόμενες από ενεργά οξειδωτικά μόρια. Το οξειδωτικό stress αυξάνεται στο βρογχικό άσθμα, ΧΑΠ, ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, ARDS⁷. Από την άλλη πλευρά εξωκυττάρια πηγές οξειδωτικού stress όπως η υπεροξία θεωρούνται υπεύθυνες για παθήσεις όπως η βρογχοπνευμονική δυσπλασία σε πρόωρα νεογνά⁸. Είναι φυσικό ότι σε παθήσεις του πνεύμονα που προκαλούνται από το καπνό του τσιγάρου η αύξηση του οξειδωτικού stress είναι ιδιαίτερα εκσεσημασμένη. Η αξιολόγηση και μελέτη των οξειδωτικών μορίων στις διάφορες παθήσεις γίνεται με επεμβατικές μεθόδους (βρογχοσκόπηση, BAL) ή/και με τις νεότερες μη επεμβατικές μεθόδους όπως ο εκπνεόμενος αέρας και το συμπύκνωμα αυτού⁹.

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Όπως αναφέρθηκε και στην αρχή οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί διακρίνονται σε μη ενζυματικούς που αφορούν χαμηλού μοριακού βάρους μόρια και σε ενζυματικούς με κύριους εκπρόσωπους τις δισμουτάσες, καταλάσες, περοξειδάση της γλουταθιόνης και τα πρόσφατα αναγνωρισμένα αντιοξειδωτικά όπως η οξυγενάση της αίμης και οι πρωτεΐνες μικρού βάρους (θειορεντοξίνες, γλουταρεδοξίνες κ.λπ.).

Στην αξιολόγηση των αντιοξειδωτικών παραγόντων πρωταρχική σημασία παίζει η συγκέντρωση τους στη συστηματική κυκλοφορία και στο επαλείφουν υγρό του

επιθηλίου (ELF). Έτσι π.χ. το ουρικό οξύ έχει μεγάλη συγκέντρωση στο πλάσμα και χαμηλή στο ELF. Αντίθετη συμπεριφορά παρουσιάζει η γλουταθιόνη¹.

Στο πίνακα 1 συνοψίζονται οι κύριοι αντιοξειδωτικοί παράγοντες, η κυτταρική τους εντόπιση, η λειτουργικότητά τους και η εμπλοκή τους σε πνευμονικές παθήσεις. Όσο αναφορά τις δισμουτάσες φαίνεται ότι η αντιοξειδωτική τους συμπεριφορά ποικίλει μια και σε κάποιες παθήσεις του διάμεσου ιστού υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα ενώ στους καπνιστές υπάρχει μειωμένη έκφραση το επιθηλίου. Η εξήγηση του παραπάνω βιολογικού φαινομένου οφείλεται ίσως στη γονιδιακή έκφραση τους στο ανάλογο κυτταρικό-μοριακό επίπεδο ή πάθηση. Οι καταλάσες αν και δεν παρουσιάζουν αλλαγές σε γονιδιακή έκφραση σε επιθηλίο καπνιστών, έχουν αυξημένη δραστηριότητα στα κυψελιδικά μακροφάγα. Τα ένζυμα που σχετίζονται με μεταβολισμό της γλουταθιόνης παρουσιάζουν ποικιλομορφία στην ανοσοενεργότητα αλλά και στην έκφραση των γονιδίων. Αυτή η μεταβλητή συμπεριφορά φαίνεται να αφορά κυρίως τους καπνιστές και να εξηγεί εν μέρει τη μάχη του καπνιστή να μην γίνει χρόνιος αποφρακτικός¹⁰. Έτσι ενώ το ισοένζυμο GPX3 αυξάνει στο επιθηλίο των καπνιστών είναι ιδιαίτερα μειωμένο στο εμφύσημα¹¹. Αυτό σημαίνει ότι σε κάποιους καπνιστές η γονιδιακή έκφραση του ισοενζύμου αυτού είναι μειωμένη πράγμα που ευνοεί την υπερίσχυση των οξειδωτικών μηχανισμών. Αυτή η ποικιλομορφία ενεργότητας φαίνεται να αφορά

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κυριότεροι αντιοξειδωτικοί παράγοντες: Θέση, λειτουργία, εμπλεκόμενες παθήσεις.

Ένζυμο	Θέση	Λειτουργία	Παθήσεις
CuZn SOD	Βρόγχοι, κυψελίδες μακροφάγα, ινοβλάστες.	Καταστέλλει O ₂ ⁻	ΧΑΠ, Υποξία, Σαρκοείδωση, Πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας.
MnSOD	Βρόγχοι, αγγειακό ενδοθήλιο, μακροφάγα, ουδετερόφιλα.	Καταστέλλει O ₂ ⁻	Άσθμα, διάμεσα, Κάπνισμα, Σαρκοείδωση.
Κατάλαση	Μακροφάγα, ινοβλάστες, πνευμονοκύτταρα.	H ₂ O ₂ σε νερό.	Υπεροξία, άσθμα.
Περοξειδάση γλουταθιόνης	Επιθήλιο, μακροφάγα, κυψελιδικά κύτταρα.	Μετατροπή οργανικών υδροπεροξειδίων σε οργανικά υδροείδια.	ΧΑΠ, άσθμα, ARDS, τοξικότητα από όζον, κυστική ίνωση.
Οξυγενάση αίμης	Βρόγχοι, κυψελίδες Μακροφάγα, φλεγμονώδη κύτταρα.	Μετατροπή αίμης σε CO και χολερυθρίνη.	ΧΑΠ, διάμεσα νοσήματα, κυστική ίνωση.
Θειορεντοξίνη	Βρόγχοι, κυψελίδες μακροφάγα.	Μεταγραφική τροποποίηση, Prot SS σε Prot SH.	Ca πνεύμονος, Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση.
GCLss	Βρόγχοι, κυψελίδες μακροφάγα.	Σύνθεση γλουταθιόνης.	ΧΑΠ, Ca πνεύμονος.

και την κυτταρική έκφραση. Έτσι τα ισοένζυμα GST GPX παρουσιάζουν αυξημένη ενεργότητα στα κυψελιδικά μακροφάγα. Ανάλογη ποικιλομορφία στη βιολογική συμπεριφορά παρουσιάζουν και οι νεότερες αντιοξειδωτικές πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους. Έτσι η οξυγενάση της αίμης παρουσιάζει αυξημένη ενεργότητα στα τοιχώματα των κυψελίδων με την έκφραση αυτή να μειώνεται στη σοβαρή ΧΑΠ¹².

Τα αντιοξειδωτικά είναι λοιπόν σε επίπεδο *in vivo* και *in situ* οι κύριοι μηχανισμοί άμυνας στο οξειδωτικό stress. Αν και διακρίνονται σε ενζυματικά και μη φαίνεται ότι συνεργικά συμμετέχουν στο οξειδοαναγωγικό κύκλο. Ανάλογα με την έκφραση τους σε κυτταρικό επίπεδο

και με το γονιδιακό τους φορτίο μπορεί να ελέγχουν την ανάπτυξη διαφόρων χρόνιων πνευμονικών παθήσεων σε μοριακό επίπεδο.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι ο πνεύμονας δέχεται μία επίθεση μέσω διαφόρων πηγών οξειδωτικού και νιτρικο-οξειδωτικού stress. Η απάντηση του πνεύμονα εξαρτάται από τη δυνατότητα να κινητοποιεί τις αντιοξειδωτικές του δυνάμεις. Αυτή η κινητοποίηση εξαρτάται ή/και ελέγχεται από το φορτίο των αντιοξειδωτικών μηχανισμών ακόμα και σε μοριακό επίπεδο μέσω γονιδιακής έκφρασης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε κείμενο στα αγγλικά).

Νεκρολογία

Δημήτριος Βασιλάκης

*“Ζεύς ο πανόπτας ούτω μοίρα τε συγκατέβα.
Ὅλολύξατε νύν ἐπὶ μολπαῖς”*

ΑΙΣΧΥΛΟΥ «ΕΥΜΕΝΙΔΕΣ».



Για άλλη μια φορά η Πνευμονολογική Κοινότητα χάνει άδικα ένα επίλεκτο νεαρό μέλος της. Πρόκειται για το Δημήτριο Βασιλάκη, επιμελητή στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

Ο Δημήτρης χάθηκε στα νερά του Κρητικού πελάγους. Το αγαπημένο του σπορ της κατάδυσης αυτή τη φορά τον πρόδωσε. Από τους καλύτερους δύτες και εκπαιδευτές στον κόσμο, είχε την τύχη να καταδυθεί στις καλύτερες θάλασσες, από την Καραϊβική ως τη Βαλτική. Δεν είχαν περάσει δέκα μέρες που συζητούσαμε μαζί του με τον Παντελή Γιαμπουδάκη σε συνέδριο του εξωτερικού για το αγαπημένο του άθλημα και τη συμβολή

του στη φυσιολογία των καταδύσεων.

Γεννήθηκε στο Ηράκλειο της Κρήτης και ήταν φοιτητής μου στο Πανεπιστήμιο Κρήτης και μετέπειτα ειδικευόμενος στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου της Κρήτης. Από νωρίς έδειξε την αγάπη του για την Πνευμονολογία. Η διδακτορική του διατριβή που έχει ως θέμα την αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA στις διάμεσες πνευμονοπάθειες, και της οποίας είχα την επίβλεψη, είναι μοναδική από την άποψη ότι είχε δύο δημοσιεύσεις στο Blue Journal.

Ο Δημήτρης ήταν από τους πρώτους που σύστησα για μετεκπαίδευση στο Royal Brompton Hospital και τη μονάδα των διαμέσων νοσημάτων του πνεύμονα του Imperial College του Λονδίνου και έτυχε ετήσιας υποτροφίας από την ERS. Το δημοσιευμένο ερευνητικό του έργο ήταν ουσιαστικό προσόν για άριστη επαγγελματική και ακαδημαϊκή πορεία.

Κατά τραγική ειρωνεία ο Δημήτρης είναι από τους συγγραφείς στο υπό έκδοση βιβλίο της ομάδας των διαμέσων νοσημάτων για την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, αφιερωμένο στη μνήμη της επίσης πρόωρα αδικοχαμένης Πέπης Λάτση.

Ο Δημήτρης ήταν από τα βασικά στελέχη της ομάδας των γιατρών του Αιγαίου, που είχα την τιμή να είμαι επικεφαλής για πολλά χρόνια και η οποία με πολλαπλές αποστολές βρέθηκε κοντά στους κατοίκους των πιο απομακρυσμένων νησιών του Αιγαίου, ασκώντας και τις δύο του ειδικότητες, την ιατρική και το υποβρύχιο ψάρεμα.

Αφού τρίτωσε το κακό μέσα σε 3 μήνες, ας σταματήσει εδώ. Οι πολλοί φίλοι του και συνάδελφοι που έτρεφαν μεγάλη εκτίμηση στο πρόσωπό του θα τον θυμούνται πάντα.

Δημοσθένης Μπούρος

Καθηγητής Πνευμονολογίας ΔΠΘ

Διευθυντής Σύνταξης ΠΝΕΥΜΩΝ