

Πνευμονονεφρικό Σύνδρομο

**Α.Α. Καρακατσάνη¹,
Σ.Α. Παπίρης²**

¹Επίκουρη Καθηγήτρια, Β' Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», ²Αναπληρωτής Καθηγητής, Β' Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Λέξεις ευρετηρίου: κυψελιδική αιμορραγία, σπειραματονεφρίτις, πνευμονονεφρικό σύνδρομο, αυτοάνοσα νοσήματα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ο όρος πνευμονονεφρικό σύνδρομο αποδίδεται στο συνδυασμό διάχυτης κυψελιδικής αιμορραγίας και ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας. Αποτελεί ως επί το πλείστον εκδήλωση αυτοάνοσου συστηματικού νοσήματος, συμπεριλαμβανομένου και του συνδρόμου Goodpasture. Διάφοροι μηχανισμοί ενέχονται στη παθογένεση του συνδρόμου όπως **anti-GBM αντισώματα, ANCA, ανοσοσυμπλέγματα, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.** Η υποκείμενη ιστολογική πνευμονική βλάβη είναι **αγγειίτιδα των μικρού μεγέθους αγγείων, η οποία χαρακτηρίζεται από μια φλεγμονώδη καταστρεπτική διαδικασία που εντοπίζεται στα αρτηριόλια, φλεβίδια και πιο συχνά στα κυψελιδικά τριχοειδή (νεκρωτική πνευμονική τριχοειδίτιδα).** Η αιμόπτυση είναι η πλέον συχνή κλινική εκδήλωση της διάχυτης κυψελιδικής αιμορραγίας. Ένα ποσοστό όμως των ασθενών (30-35%) είναι δυνατό να έχουν διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία και να μη παρουσιάζουν αιμόπτυση. Στις περιπτώσεις αυτές είναι συμβατά με τη διάγνωση: 1) ακτινογραφία θώρακος με πολλαπλές, συρρέουσες, κυψελιδικού τύπου σκιάσεις, 2) απότομη πτώση του αιματοκρίτη, 3) αιμορραγικό βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και 4) η αύξηση του Kco. Σε ασθενείς με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία και νεφρική συμμετοχή θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο νεφρικής βιοψίας προκειμένου να τεκμηριωθεί η διάγνωση και να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία. Το πνευμονονεφρικό σύνδρομο συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και υψηλή θνητότητα καθώς και με εξίσου απειλητική για τη ζωή τοξικότητα από την απαιτούμενη ανοσοκατασταλτική αγωγή. Η συνήθως κεραυνοβόλος πορεία του απαιτεί άμεση διάγνωση και έγκαιρη θεραπεία, με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και κυτταροστατικών καθώς και την αρωγή της πλασμαφαίρεσης σε ορισμένες περιπτώσεις. Ο ρόλος νέων παραγόντων όπως των anti-TNFα, ερευνάται. *Πνεύμων 2006, 19(3):168-179.*

Αλληλογραφία:
Σπύρος Α. Παπίρης,
Πα.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»,
Ρίμνι 1, Χαϊδάρι 12462 Αθήνα,
Τηλ.: +30 210 5832 361,
Fax: +30 210 5326 414,
e-mail: papiris@otenet.Gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «πνευμονονεφρικό σύνδρομο» χρησιμοποιείται για την περιγραφή του συνδυασμού διάχυτης κυψελιδικής αιμορραγίας και ταχέως εξελισσόμενης σπειραματονεφρίτιδας στο πλαίσιο αυτοάνοσου ως επί το πλείστον συστηματικού νοσήματος, συμπεριλαμβανομένου και του συνδρόμου Goodpasture. Το σύνδρομο συνήθως έχει κερανοβόλο πορεία και η έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπισή του είναι απαραίτητες για τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας και την αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Αρκετές δεκαετίες μετά από την πρώτη περιγραφή του συνδυασμού διάχυτης κυψελιδικής αιμορραγίας και σπειραματονεφρίτιδας από τον Goodpasture το 1919, έγινε σαφές ότι στην παθογένεση του πνευμονονεφρικού συνδρόμου συμμετέχουν ποικίλοι μηχανισμοί¹. Οι σημαντικότεροι από αυτούς περιλαμβάνουν το σχηματισμό αντισωμάτων κατά της βασικής μεμβράνης (anti-GBM), αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA), ανοσοσυμπλεγμάτων και τη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (Πίνακας 1)²⁻⁷.

1. ΠΝΕΥΜΟΝΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΒΑΣΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ-ΣΥΝΔΡΟΜΟ GOODPASTURE

Το σύνδρομο του Goodpasture ή η νόσος του Goodpasture είναι ιδιαίτερα σπάνια (1 περίπτωση ανά 1.000.000 κατοίκων ανά έτος). Προσβάλλει κυρίως άτομα της Καυκάσιας φυλής, οποιασδήποτε ηλικίας (η επίπτωση παρουσιάζει δυο αιχμές στη τρίτη και έβδομη δεκαετία) με μικρή υπεροχή των ανδρών⁸. Έχει περιγραφεί σε αδέρφια και σε ομοζυγώτες διδύμους, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι εκτός των γενετικών και περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα, οι λοιμώξεις και η έκθεση σε υδρογονάνθρακες εμπλέκονται στην παθογένειά του^{9,16}. Περισσότερο από το 80% των ασθενών φέρει τα HLA αλληλία DR15 ή DR4 ενώ τα DR7 και DR1 ανευρίσκονται σπανίως, γεγονός που πιθανά υποδηλώνει τον προστατευτικό ρόλο των δυο τελευταίων^{9,14,15}.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αποτέλεσμα της ταυτόχρονης προσβολής των πνευμόνων και των νεφρών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ασθενείς με anti-GBM αντισώματα εμφα-

Πίνακας 1. Πνευμονονεφρικό σύνδρομο. Ταξινόμηση ανάλογα με τον παθογενετικό μηχανισμό

1. Πνευμονονεφρικό σύνδρομο με αντισώματα κατά της βασικής μεμβράνης-Σύνδρομο Goodpasture
2. Πνευμονονεφρικό σύνδρομο σε ANCA-θετικές συστηματικές αγγειίτιδες
 - Κοκκιωμάτωση του Wegener
 - Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα
 - Σύνδρομο των Churg-Strauss
3. Πνευμονονεφρικό σύνδρομο σε ANCA-αρνητικές συστηματικές αγγειίτιδες
 - Πορφύρα Henoch-Schönlein
 - Μεικτή κρουσφαιριναιμία
 - Νόσος του Behçet
 - IgA νεφροπάθεια
4. Πνευμονονεφρικό σύνδρομο με ANCA χωρίς συστηματική αγγειίτιδα-Ιδιοπαθές πνευμονονεφρικό σύνδρομο
5. Πνευμονονεφρικό σύνδρομο σε ANCA-θετικές αγγειίτιδες, οφειλόμενες σε φάρμακα
 - Προπυλθειουρακίλη
 - D-πενικιλλαμίνη
 - Υδραλαζίνη
 - Αλλοπουρινόλη
 - Σουλφασαλαζίνη
 - Ανταγωνιστές των λευκοτριενίων
6. Πνευμονονεφρικό σύνδρομο σε ασθενείς με θετικά anti-GBM και ANCA
7. Πνευμονονεφρικό σύνδρομο σε αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα (με τη μεσολάβηση ανοσοσυμπλεγμάτων ή/και ANCA)
 - Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
 - Σκληρόδερμα (ANCA?)
 - Πολυμυοσίτις
 - Ρευματοειδής αρθρίτις
 - Μεικτή νόσος του κολλαγόνου
8. Πνευμονονεφρικό σύνδρομο λόγω θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας
 - Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
 - Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
 - Λοιμώξεις
 - Νεοπλάσματα
9. Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία επιπλέκουσα ιδιοπαθή ανοσοπενική σπειραματονεφρίτιδα

νίζουν είτε μόνο διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία είτε μόνο σπειραματονεφρίτιδα, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί στις δομικές διαφορές που υπάρχουν μεταξύ

κυψελίδας και σπειράματος¹⁷. Μια από αυτές είναι η απουσία «παραθύρων» (fenestrae) στο ενδοθήλιο των κυψελιδικών τριχοειδών, σε αντίθεση με εκείνο του σπειράματος, που θα μπορούσε να συσχετιστεί με μειωμένη πρόσβαση των anti-GBM αντισωμάτων στη βασική μεμβράνη των κυψελιδικών τριχοειδών. Την υπόθεση αυτή ενισχύουν αποτελέσματα πειραματικών μελετών και η κλινική παρατήρηση ότι η διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία συχνά έπεται ερεθισμάτων, τα οποία αυξάνουν τη διαπερατότητα των πνευμονικών τριχοειδών, όπως ιογενείς λοιμώξεις, εισπνοή τοξικών καπνών ή άλλων ουσιών και υπερφόρτωση υγρών¹⁷. Ποσοστό 5-10% των ασθενών με σύνδρομο Goodpasture εμφανίζονται χωρίς κλινικά εμφανή νεφρική προσβολή. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί τα anti-GBM αντισώματα στον ορό να είναι αρνητικά και η διάγνωση να βασιστεί μόνο στην ανάδειξη γραμμικού προτύπου ανοσοφθορισμού κατά μήκος της κυψελιδικής μεμβράνης, σε βιοψία πνεύμονα (εναπόθεση IgG anti-GBM αντισωμάτων).

2. ΠΝΕΥΜΟΝΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΕ ANCA-ΘΕΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ

Αυτοαντισώματα τύπου ANCA ανιχνεύονται στην κυκλοφορία των περισσότερων ασθενών με πνευμονο-νεφρικό σύνδρομο⁴⁻⁷. Αν και η παρουσία τους δε τεκμηριώνει συγκεκριμένη διάγνωση, ύπαρξη θετικών ANCA, σε συνδυασμό με συμβατή κλινική εικόνα, περιορίζει τη διαφορική διάγνωση σε τρεις νοσολογικές οντότητες: κοκκιομάτωση Wegener, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα και σύνδρομο Churg-Strauss⁵.

Τα ANCA περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1982¹⁸ ενώ η σχέση τους με τη νόσο Wegener τρία χρόνια αργότερα^{19,20}. Περιλαμβάνουν δύο κυρίως κατηγορίες αντισωμάτων βάσει του προτύπου, που εμφανίζουν μονομοιοποιημένα σε αιθανόλη ουδετερόφιλα, στον έμμεσο ανοσοφθορισμό: α) διάχυτο, κοκκώδες, κυτταροπλασματικό πρότυπο (c-ANCA) και β) περιπυρηνικό πρότυπο (p-ANCA)²¹. Το κυτταροπλασματικό πρότυπο (c-ANCA) έχει συσχετιστεί με υψηλή ειδικότητα (55-88%) για την κοκκιομάτωση Wegener, ιδιαίτερα σε ενεργό νόσο²⁰. Περιπυρηνικό πρότυπο (p-ANCA) παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με νεκρωτική (ανοσοπενική) σπειραματονεφρίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (40-80% των ασθενών) καθώς και σε σημαντικό ποσοστό ασθενών

με σύνδρομο Churg-Strauss (περίπου 70%). Έχει επίσης ανιχνευθεί, εκτός από τις αγγειίτιδες, σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως, φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, ρευματοειδή αρθρίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα καθώς και σε λοιμώδεις και νεοπλασματικές νόσους²¹. Η τεχνική του έμμεσου ανοσοφθορισμού, αν και είναι η περισσότερο διαδεδομένη για την ανίχνευση των ANCA, δε δίνει πληροφορίες για τα ειδικά αντιγόνα-στόχους των ANCA. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται ανοσοενζυμική μέθοδος (ELISA) με τη βοήθεια της οποίας έχει βρεθεί ότι το μείζον αντιγόνο στόχος για τα c-ANCA είναι η πρωτεΐνη 3 (PR3-ANCA) και για τα p-ANCA η μυελοϋπεροξειδάση (MPO-ANCA)^{22,23}. Η ειδικότητα των τελευταίων είναι πολύ μικρότερη από αυτή των c-ANCA επειδή ανοσοφθορισμός τύπου p-ANCA έχει περιγραφεί και επί παρουσίας αντισωμάτων κατά διαφόρων άλλων ουδετεροφιλικών ενζύμων όπως της πρωτεΐνης που αυξάνει τη βακτηριοκτόνο διαπερατότητα (BPI), της ελαστάσης, της καθεψίνης, της λακτοφερρίνης και άλλων²⁰.

Ο ρόλος των ANCA στην παθογένεση των νοσημάτων με τα οποία συνδέονται, συμπεριλαμβανομένου και του πνευμονονεφρικού συνδρόμου, παραμένει ασαφής. Το γεγονός ότι ANCA δεν ανιχνεύονται σε όλους τους ασθενείς με κοκκιομάτωση Wegener, αλλά μόνο στο 55% αυτών που παρουσιάζουν περιορισμένη μορφή της νόσου (απουσία νεφρικής προσβολής) και σε 88% αυτών στους οποίους συνυπάρχει σπειραματονεφρίτιδα, έθεσε υπό αμφισβήτηση τον παθογενετικό τους ρόλο²⁴. Πρόσφατα όμως δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι τα ANCA διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή και βλάβη των αγγείων²⁵. Οι Schlieben και συνεργάτες περιέγραψαν την πρώτη περίπτωση πνευμονονεφρικού συνδρόμου σε νεογνό μετά από παθητική μεταφορά MPO-ANCA δια μέσου του πλακούντα²⁶. Η πλειονότητα των αντιγόνων στόχων των ANCA (όπως PR3 και MPO) είναι πρωτεολυτικά ένζυμα που εμπεριέχονται στα αζουρόφιλα κοκκία των ουδετεροφίλων^{20,27,28}. Διάφοροι παράγοντες ικανοί να οδηγήσουν σε ενεργοποίηση, αποκοκκίωση και αύξηση του οξειδωτικού δυναμικού των ουδετεροφίλων προκαλούν την έκφραση ποικίλων ενζύμων (μεταξύ αυτών των PR3, MPO, BPI και LF) στην κυτταρική επιφάνεια, όπου μπορεί να εντοπιστούν από ειδικά αντισώματα. Επιπρόσθετα, η απελευθέρωσή τους στον εξωκυττάριο χώρο επιτρέπει τη σύνδεση του

αντιγόνου με το αντίστοιχο ANCA αντίσωμα, καταλήγοντας σε περαιτέρω ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων, αύξηση του οξειδωτικού stress, αποκοκκίωση και απελευθέρωση κυτταροκινών. Ορισμένα από αυτά τα πρωτεολυτικά ένζυμα, όπως η PR3, προσδένονται στο ενδοθήλιο των αγγείων προκαλώντας άμεση βλάβη. Περαιτέρω πρόσδεση των ANCA αντισωμάτων με την PR3 στην επιφάνεια του ενδοθηλίου, ενεργοποιεί την έκφραση συγκολλητικών μορίων, όπως ELAM-1, και την απελευθέρωση κυτταροκινών, όπως της ιντερλευκίνης-8. Τα μόρια αυτά, μέσω συσώρευσης ουδετεροφίλων και ενίσχυσης της πρόσδεσης των κυττάρων αυτών στο ενδοθήλιο, προκαλούν φλεγμονή και βλάβη στο αγγειακό τοίχωμα. Τα παραπάνω θεωρούνται ως ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός των ισχαιμικών αλλοιώσεων που παρατηρούνται στις αγγειίτιδες που συνδέονται με ANCA^{20,21,27,29,30}.

Νόσος του Wegener ή κοκκιωμάτωση του Wegener

Χαρακτηρίζεται από συστηματική νεκρωτική αγγειίτιδα, κοκκιωματώδη νεκρωτική φλεγμονή των αεροφόρων οδών (ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος) και νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα^{31,32}. Σε μικρό ποσοστό ασθενών έχει περιγραφεί μια περιορισμένη μορφή της νόσου η οποία χαρακτηρίζεται από απουσία νεφρικής προσβολής^{33,34}.

Οι πνεύμονες προσβάλλονται σε ποσοστό 90% των περιπτώσεων, ενώ οι κλινικές εκδηλώσεις και τα απεικονιστικά ευρήματα της νόσου από τους πνεύμονες και τους αεραγωγούς ποικίλουν^{27,35-37}. Στη βιοψία του πνεύμονα διαγνωστικά κριτήρια αποτελούν η συνύπαρξη: α) κοκκιώματος, β) φλεγμονής του αγγειακού τοιχώματος (αρτηριολίων, φλεβιδίων ή τριχοειδών) και γ) περιοχών γεωγραφικής νέκρωσης³⁸.

Η επίπτωση της νόσου υπολογίζεται σε 8,5 νέα περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος με αναλογία ανδρών-γυναικών 1:1. Συνήθως προσβάλλει άτομα της Καυκάσιας φυλής (80-97%), με μέση ηλικία στη διάγνωση τα 40-55 έτη, αν και άτομα οποιασδήποτε ηλικίας μπορεί να προσβληθούν από τη νόσο³⁹.

Η διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία, η οποία οφείλεται σε αγγειίτιδα των μικρού μεγέθους αγγείων, μπορεί να είναι η αρχική ή και η μοναδική εκδήλωση από τους πνεύμονες της νόσου του Wegener, ενώ συχνά συνυπάρχει ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα⁴⁰.

Ορισμένες φορές είναι και η μοναδική εκδήλωση νέας παρόξυνσης της νόσου, σε περιστατικό που έχει διαγνωστεί στο παρελθόν⁴⁰. Η πρόωμη θνητότητα φαίνεται ότι είναι υψηλότερη στους ασθενείς που εμφανίζουν διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία σε σχέση με εκείνους στους οποίους η νόσος εκδηλώνεται με πιο τυπική κλινική και ιστολογική εικόνα. Η αιτία θανάτου είναι συνήθως νεφρική ή αναπνευστική ανεπάρκεια που οφείλονται στη νόσο ή περιστασιακά, ευκαιριακή λοίμωξη απότοκος της έντονης ανοσοκατασταλτικής αγωγής, στην οποία υποβάλλονται οι ασθενείς αυτοί.

Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα

Πρόκειται για συστηματική αγγειίτιδα των μικρού μεγέθους αγγείων, η οποία έχει κυρίως συσχετιστεί με ανοσοπενική νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα (80-100% των ασθενών), πνευμονική τριχοειδίτιδα (10-30%), δερματικές βλάβες και αρθραλγίες^{32,40,41}. Εκτιμάται ότι 40-80% των ασθενών με μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα παρουσιάζουν ANCA, ως επί το πλείον p-ANCA/MPO-ANCA. Η νόσος θεωρείται παραλλαγή της οξώδους πολυαρθρίτιδας. Η διαφορά τους έγκειται στο ότι η οξώδης πολυαρθρίτιδα προσβάλλει μόνον αρτηρίες ενώ η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα αγγεία μικρότερου μεγέθους (αρτηριόλια, τριχοειδή, φλεβίδια)³². Η ανεύρεση θετικών p-ANCA/MPO-ANCA και ο αρνητικός ορολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα Β είναι ενδεικτικά μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας, καθόσον η νόσος αυτή δεν συσχετίζεται με προηγηθείσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β, εύρημα συχνό σε ασθενείς με οξώδη πολυαρθρίτιδα. Η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα έχει παρόμοιες εκδηλώσεις με τη νόσο του Wegener, αλλά δεν χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη κοκκιωμάτων.

Πρόκειται για συχνή αιτία πνευμονονεφρικού συνδρόμου³². Η παρουσία τριχοειδίτιδας των πνευμονικών αγγείων αυξάνει σημαντικά την πρόωμη θνητότητα της νόσου. Εκτιμάται ότι ποσοστό 25% των ασθενών με κυψελιδική αιμορραγία πεθαίνουν κατά τη διάρκεια του πρώτου επεισοδίου. Τα άτομα που επιζούν εμφανίζουν ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία, αλλά η υποτροπή είναι συνήθης, όπως εξάλλου συμβαίνει και με όλες τις άλλες αγγειίτιδες, οι οποίες αποτελούν αιτίες του πνευμονονεφρικού συνδρόμου. Υποτροπιάζοντα επεισόδια διάχυτης κυψελιδικής αιμορραγίας μπορεί να διαταράξουν την αρχιτεκτονική των πνευμόνων,

καταλήγοντας είτε σε αποφρακτικό είτε σε περιοριστικό σύνδρομο όσον αφορά στο λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής⁴⁰.

Σύνδρομο Churg-Strauss

Χαρακτηρίζεται από υπερηωσινοφιλία και συστηματική αγγειίτιδα και προσβάλλει ασθενείς με άσθμα ή/και αλλεργική ρινίτιδα⁴². Τα ιστολογικά κριτήρια του συνδρόμου περιλαμβάνουν: α) νεκρωτική αγγειίτιδα στους προσβεβλημένους ιστούς, β) διήθηση των ιστών από ηωσινόφιλα και γ) εξωαγγειακά κοκκιώματα. Υπολογίζεται ότι το 70% των ασθενών παρουσιάζουν θετικά p-ANCA/MPO-ANCA. Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία είναι ασυνήθης στο σύνδρομο Churg-Strauss και συνδυάζεται με νεφρική προσβολή⁴⁰. Γενικά, η προσβολή των νεφρών, στο σύνδρομο αυτό, είναι ηπιότερη συγκριτικά με τα σύνδρομα Wegener, Goodpasture και τη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα.

Τέλος, οι Sieber και συνεργάτες⁴³ έχουν περιγράψει ασθενή με κοκκιωματώδη αορτίτιδα, θετικά ANCA και πνευμονονεφρικό σύνδρομο.

3. ΠΝΕΥΜΟΝΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΕ ANCA-ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ

Σπανιότατα στη νόσο του Behçet έχει περιγραφεί πνευμονονεφρικό σύνδρομο, πιθανά συνδεδεμένο παθογενετικά με εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων σε μικρού μεγέθους αγγεία⁴⁴. Η εμφάνιση αιμόπτυσης στους ασθενείς αυτούς είναι ως επί το πλείστον αποτέλεσμα της προσβολής των vasa vasorum των μεγάλων πνευμονικών αγγείων (κυρίως των αρτηριών) και του σχηματισμού ανευρυσμάτων που μπορεί να ραγούν (η πνευμονική προσβολή απαντάται σε λιγότερο από 5% των ασθενών με νόσο του Behçet).

Στην πορφύρα Henoch-Schönlein η προσβολή των πνευμόνων είναι σπάνια (6,5%) και μπορεί να αφορά σε οξεία τριχοειδίτιδα και διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία⁴¹. Σε ένα περιστατικό, το οποίο κατέληξε και μελετήθηκε με ανοσοφθορισμό, ανιχνεύθηκαν κοκκώδεις εναποθέσεις IgA αντισωμάτων κατά μήκος των πνευμονικών κυψελίδων. Το εύρημα αυτό συνηγορεί με εναπόθεση IgA ανοσοσυμπλεγμάτων, τα οποία προφανώς ενέχονται στην παθογένεση του συνδρόμου^{41,45}.

Η IgA νεφροπάθεια αποτελεί νόσο αυτοπεριοριζόμε-

νη και χαρακτηρίζεται από ασυμπτωματική αιματοουρία και εναπόθεση IgA ανοσοσυμπλεγμάτων στο μεσάγγειο. Σπάνια επιπλέκεται από διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία^{41,46}. Οι Lai και συνεργάτες περιέγραψαν τρία θανατηφόρα περιστατικά, στο ένα εκ των οποίων ανιχνεύθηκαν, με ανοσοφθορισμό, κοκκώδεις εναποθέσεις IgA και C₃ κατά μήκος των πνευμονικών κυψελίδων, εικόνα συμβατή με εναπόθεση IgA ανοσοσυμπλεγμάτων⁴⁶.

Η μικτή κρυσταλλογονιμία τέλος, έχει περιγραφεί ως σπανιότατη αιτία πνευμονονεφρικού συνδρόμου⁵.

4. ΠΝΕΥΜΟΝΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΕ ANCA ΧΩΡΙΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ-ΙΔΙΟΠΑΘΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Θεωρείται σχετικά συχνή αιτία πνευμονονεφρικού συνδρόμου⁵. Ο όρος «ιδιοπαθές πνευμονονεφρικό σύνδρομο» χρησιμοποιήθηκε τα τελευταία χρόνια για να περιλάβει τους ασθενείς, οι οποίοι παρουσιάζονται με διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία, ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα και θετικά ANCA (είτε c-ANCA/PR3-ANCA είτε p-ANCA/MPO-ANCA), χωρίς καμία άλλη εκδήλωση συστηματικής αγγειίτιδας και ως εκ τούτου δεν πληρούν τα κριτήρια προκειμένου να ενταχθούν σε άλλη νοσολογική οντότητα, γνωστή αιτία πνευμονονεφρικού συνδρόμου. Οι ασθενείς αυτοί συχνά παρουσιάζουν πυρετό, κακουχία, απώλεια βάρους, μυαλγίες και αρθραλγίες⁵. Η θνητότητα στην πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου είναι υψηλή, ανερχόμενη περίπου στο 50%. Ορισμένοι θεωρούν το σύνδρομο ως μια περιορισμένη μορφή μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας ενώ ένας μικρός αριθμός ασθενών κατά τη νεκροψία παρουσιάζει ιστολογικά ευρήματα συμβατά με σύνδρομο του Wegener⁵.

5. ΠΝΕΥΜΟΝΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΕ ANCA-ΘΕΤΙΚΕΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΕΣ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα φάρμακα αποτελούν μια από τις δυνητικά «αναστρέψιμες» αιτίες ANCA-θετικής αγγειίτιδας, στο πλαίσιο της οποίας έχει περιγραφεί και εικόνα πνευμονονεφρικού συνδρόμου. Πιο συχνά προκαλούν p-ANCA/MPO-ANCA αγγειίτιδα αν και c-ANCA/PR3-ANCA αγγειίτιδα έχει επίσης περιγραφεί⁴⁷. Συχνότερα έχουν ενοχοποιηθεί η προπυλθειουρακίλη και η υδραλαζίνη.

Εκτιμάται ότι στο 20% των ασθενών, που λαμβάνουν προπυλθειουρακίλη για νόσο του Grave's, ανιχνεύονται ANCA, ενώ ένα μικρό ποσοστό αυτών θα παρουσιάσει κλινικές εκδηλώσεις συστηματικής αγγειίτιδας με ή χωρίς πνευμονονεφρικό σύνδρομο⁴⁸. Λιγότερο συχνά έχουν συσχετιστεί με ανάπτυξη πνευμονονεφρικού συνδρόμου η **D-πενικιλλαμίνη**, η **αλλοπουρινόλη** και η **σουλφασαλαζίνη**. Γενικά, η αντιμετώπιση συνίσταται στη διακοπή του φαρμάκου. Αν και το μέτρο αυτό συνήθως συνοδεύεται από ύφεση της νόσου, ορισμένοι ασθενείς, παρά τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου, εξακολουθούν να παρουσιάζουν θετικά ANCA ή και υποτροπιάζουσα νόσο, καταστάσεις που επιβάλλουν τη χορήγηση μακροχρόνιας ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

6. ΠΝΕΥΜΟΝΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΕΤΙΚΑ ANTI-GBM ΚΑΙ ANCA

Σε ορισμένους ασθενείς με πνευμονονεφρικό σύνδρομο είναι δυνατή η ταυτόχρονη ανίχνευση anti-GBM και ANCA αντισωμάτων^{5,49,50}. Η σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει άγνωστη. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι βλάβη της μεμβράνης του σπειράματος από τα ANCA αποκαλύπτει «κρυμμένα» αντιγόνα της βασικής μεμβράνης, που επάγουν το σχηματισμό anti-GBM αντισωμάτων. Παραδόξως, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με εκείνους που εμφανίζουν μόνο anti-GBM αντισώματα (σύνδρομο Goodpasture)^{5,50-52}.

7. ΠΝΕΥΜΟΝΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ (ΜΕ ΤΗ ΜΕΣΟΛΑΒΗΣΗ ΑΝΟΣΟΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΩΝ Η/ΚΑΙ ANCA)

Όσον αφορά στα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, πνευμονονεφρικό σύνδρομο έχει συχνότερα περιγραφεί σε συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο και σκληρόδερμα και σπάνια σε ρευματοειδή αρθρίτιδα και μεικτή νόσο του συνδετικού ιστού. Διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία επιπλέκει την πορεία της νόσου στο 2% των ασθενών με **συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο** και συχνά συνδυάζεται με σπειραματονεφρίτιδα^{40,41,53,54}. Σπάνια μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου⁵⁴. Η ιστοπαθολογική εικόνα χαρακτηρίζεται από αγγειίτιδα μικρών αγγείων με τη μορφή φλεγμονής στο τοίχωμα αρτηριολίων, φλεβιδίων

και τριχοειδών. Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων ανιχνεύεται συχνά και στον πνεύμονα (βασική μεμβράνη) και στο νεφρό (μικροαγγειοπάθεια) με πιθανή εμπλοκή στην παθογένεση των βλαβών και των μηχανισμών της απόπτωσης^{40,41,53,54}. Η πρόγνωση είναι πτωχή με θνητότητα που φτάνει το 70%-90%, από τις υψηλότερες μεταξύ των αιτίων πνευμονονεφρικού συνδρόμου^{40,53,54}. Στο 70% των ασθενών δεν ανευρίσκεται άλλη βλάβη στους πνεύμονες, πλην της κυψελιδικής αιμορραγίας.

Το πνευμονονεφρικό σύνδρομο είναι μια σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή του **σκληροδερματος**, που πολλές φορές συνυπάρχει με πνευμονική ίνωση⁵⁵. Στην περίπτωση αυτή η νεφρική ανεπάρκεια είναι νορμοτασική, σε αντίθεση με τη κλασική υπεртаσική νεφροπάθεια της νόσου. Η παθογένεση του συνδρόμου είναι άγνωστη. Σε ορισμένους ασθενείς ανιχνεύονται ANCA αντισώματα (πιο συχνά p-ANCA/MPO-ANCA)^{55,56}.

8. ΠΝΕΥΜΟΝΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΛΟΓΩ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑΣ

Πνευμονονεφρικό σύνδρομο έχει περιγραφεί στο πλαίσιο νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια όπως το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, διάφορες κακοήθειες και λοιμώξεις.

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Αρχικά ο όρος αυτός χρησιμοποιήθηκε για να χαρακτηρίσει τους ασθενείς, που παρουσίαζαν το συνδυασμό αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και συνδρόμου υπερπηκτικότητας. Για τη διάγνωση της νόσου πρέπει να πληρούνται τα ακόλουθα κριτήρια: Α) Κλινικά κριτήρια: 1) θρόμβωση αγγείου (ένα ή περισσότερα επεισόδια θρόμβωσης αρτηριακής, φλεβικής ή των μικρών αγγείων) σε οποιοδήποτε όργανο ή ιστό, 2) επιπλοκές κύησης (ένας ή περισσότεροι ανεξήγητοι θάνατοι φυσιολογικού μορφολογικά εμβρύου κατά ή μετά τη 10^η εβδομάδα κύησης ή μια ή περισσότερες πρόωρες γεννήσεις φυσιολογικού μορφολογικά νεογνού κατά ή μετά τη 34^η εβδομάδα κύησης ή τρεις ή περισσότερες ανεξήγητες, αλληλάλληλες αυτόματες εκτρώσεις πριν τη 10^η εβδομάδα κύησης) και Β) Εργαστηριακά Κριτήρια: 1) αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (μέτρια ή υψηλά

επίπεδα IgG ή IgM αντισωμάτων έναντι της καρδιο-λιπίνης στο αίμα, σε δυο ή περισσότερες μετρήσεις σε απόσταση 6 εβδομάδων) και 2) αντιπηκτικό του λύκου (στο αίμα, σε δυο ή περισσότερες μετρήσεις σε απόσταση 6 εβδομάδων). Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο διακρίνεται σε πρωτοπαθές όταν απουσιάζει άλλο, συνήθως αυτοάνοσο, νόσημα και δευτεροπαθές όταν συνυπάρχει είτε αυτοάνοσο (συχνότερα ΣΕΛ) είτε άλλο νόσημα⁵⁷. Πνευμονονεφρικό σύνδρομο έχει περιγραφεί στο πλαίσιο οξέος καταστροφικού αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου, το οποίο εξελίσσεται σε χρονικό διάστημα λίγων ημερών (σπάνια εβδομάδων) και συχνά καταλήγει στο θάνατο⁵⁷. Κλινικά, χαρακτηρίζεται από διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία, που καταλήγει σε σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του ενήλικα και νεφρική ανεπάρκεια με συνδόδο κακοήθη υπέρταση, εξ αιτίας της οποίας το 25% των ασθενών μπορεί να οδηγηθεί σε αιμοδιάλυση⁵⁷.

Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

Πνευμονονεφρικό σύνδρομο έχει επίσης περιγραφεί σε ασθενείς με θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, μια κεραινοβόλο, πολυσυστηματική, συχνά θανατηφόρο νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από θρομβοκυτταροπενία, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και ισχαιμικές εκδηλώσεις οφειλόμενες στη συσσώρευση αιμοπεταλίων στο αρτηριακό σκέλος της μικροκυκλοφορίας^{58,59}. Από πρόσφατες μελέτες, υπάρχουν ενδείξεις, ότι η ανεπάρκεια της μεταλλοπρωτεϊνάσης του πλάσματος ADAMTS-13 (vWF-cleavage protein-CP), η οποία είναι υπεύθυνη για την αποδόμηση του παράγοντα του von Willebrand, ενέχεται στην παθογένεση πολλών οικογενών και ιδιοπαθών περιπτώσεων της νόσου^{59,60}. Σε ορισμένους ασθενείς έχουν ανιχνευθεί στον ορό αντισώματα κατά της μεταλλοπρωτεϊνάσης (anti-vWF-CP)⁶⁰⁻⁶². Στους προδιαθεσικούς παράγοντες συγκαταλέγονται η εγκυμοσύνη, εκτεταμένα νεοπλασμάτα και η χημειοθεραπεία. Η ανάδειξη θρόμβων υαλίνης στα αρτηριόλια, τα φλεβίδια και τα τριχοειδή, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις φλεγμονής του αγγειακού τοιχώματος, είναι διαγνωστική. Τα εργαστηριακά ευρήματα που επιβεβαιώνουν τη διάγνωση είναι αιμολυτική αναιμία με αρνητική τη δοκιμασία Coomb's, παρουσία σχιστοκυττάρων ή κατατετημένων ερυθρών στο περιφερικό αίμα σε συνδυασμό με θρομβοκυτταροπενία και

ελάχιστη ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης. Πριν από την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης η θνητότητα της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας υπερέβαινε το 90%. Σήμερα το 80% των περιπτώσεων απαντά στην πλασμαφαίρεση. Κατά τη διάρκεια της αναμονής για πλασμαφαίρεση ενδείκνυται να γίνονται μεταγγίσεις αίματος με στόχο την αποκατάσταση των επιπέδων του ανεπαρκούς παράγοντα (vWF-CP).

9. ΔΙΑΧΥΤΗ ΚΥΨΕΛΙΔΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΕΠΙΠΛΕΚΟΥΣΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΑΝΟΣΟΠΕΝΙΚΗ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Ο όρος «ανοσοπενική» σπειραματονεφρίτιδα χρησιμοποιείται για να επισημάνει την απουσία ανοσοσφαιρινών, ανοσοσυμπλεγμάτων και συμπληρώματος σε δείγματα νεφρικής βιοψίας, τα οποία εξετάστηκαν είτε με ανοσοφθορισμό είτε με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Σπάνια η πορεία των ασθενών με ιδιοπαθή ανοσοπενική σπειραματονεφρίτιδα επιπλέκεται από διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία⁶³.

Ιστολογική εικόνα και κλινικές εκδηλώσεις της διάχυτης κυψελιδικής αιμορραγίας και της σπειραματονεφρίτιδας

Στις περισσότερες περιπτώσεις πνευμονονεφρικού συνδρόμου η υποκείμενη ιστολογική πνευμονική βλάβη είναι αγγειίτιδα των μικρού μεγέθους αγγείων, η οποία χαρακτηρίζεται από μια φλεγμονώδη καταστρεπτική διαδικασία που εντοπίζεται στα αρτηριόλια, φλεβίδια και πιο συχνά στα κυψελιδικά τριχοειδή (νεκρωτική πνευμονική τριχοειδίτιδα)⁴⁰. Οι αλλοιώσεις αυτές διαταράσσουν την αιμάτωση και προκαλούν λύση της συνέχειας του τοιχώματος των πνευμονικών τριχοειδών, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο την εξαγγείωση αίματος στις κυψελίδες, γεγονός που εκφράζεται κλινικά με τη μορφή της διάχυτης κυψελιδικής αιμορραγίας. Σε ό,τι αφορά στο νεφρό, στις περισσότερες περιπτώσεις πνευμονονεφρικού συνδρόμου, η υποκείμενη νεφρική βλάβη είναι υπό την μορφή της εστιακής υπερπλαστικής σπειραματονεφρίτιδας^{9,29}.

Κλινικά, η αιμόπτυση είναι η πλέον συχνή κλινική εκδήλωση της διάχυτης κυψελιδικής αιμορραγίας⁴⁰. Ένα ποσοστό όμως των ασθενών (30-35%) είναι δυνατό να έχουν διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία και να μη παρουσιάζουν αιμόπτυση. Στις περιπτώσεις αυτές η

διάγνωση βασίζεται στα εξής: 1) ακτινογραφία θώρακος, στην οποία αναδεικνύονται πολλαπλές, συρρέουσες, κυψελιδικού τύπου σκιάσεις, 2) απότομη πτώση του αιματοκρίτη, 3) αναρρόφηση αιμορραγικού βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος, ιδιαίτερα αν αυτό εμφανίζεται ολοένα και πιο αιμορραγικό από την πρώτη μέχρι τη τελευταία σύριγγα. Σε επιβαρυνμένους ασθενείς, που δεν δύνανται να υποβληθούν σε βρογχοσκόπηση και βρογχοκυψελιδική έκπλυση, η ανάδειξη αυξημένου ή προοδευτικά αυξανόμενου συντελεστή διάχυσης (Kco) είναι συμβατή με την παρουσία διάχυτης κυψελιδικής αιμορραγίας, με την προϋπόθεση ότι αυτοί οι ασθενείς μπορούν να συνεργαστούν και να υποβληθούν σε λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής. Η αύξηση του Kco οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ενδοκυψελιδικά, η οποία κατ'επέκταση είναι διαθέσιμη να συνδεθεί με το μονοξείδιο του άνθρακα. Είναι δυνατό να συνυπάρχουν αιμόπτυση, δύσπνοια, βήχας και χαμηλός πυρετός. Στο 50% των περιπτώσεων η διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία οδηγεί σε σοβαρού βαθμού αναπνευστική ανεπάρκεια, η οποία χρήζει μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής.

Ο απεικονιστικός έλεγχος για την ανάδειξη της διάχυτης κυψελιδικής αιμορραγίας περιλαμβάνει ακτινογραφία θώρακος και υπολογιστική τομογραφία. Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας είναι κυρίως ερευνητικός⁶⁴. Τα ευρήματα στην οξεία φάση είναι παρόμοια, ανεξάρτητα από την υποκείμενη αιτία. Με την υποχώρηση των κυψελιδικών διηθημάτων ενδεχομένως να γίνουν ορατά τα χαρακτηριστικά ευρήματα της υποκείμενης νόσου. Η ευαισθησία της απλής ακτινογραφίας είναι σαφώς χαμηλότερη εκείνης της υπολογιστικής τομογραφίας, καθώς η πρώτη μπορεί να είναι φυσιολογική σε ποσοστό 22% των περιπτώσεων⁶⁵. Στην οξεία φάση η παρουσία αίματος στις κυψελίδες απεικονίζεται σαν πολλαπλά, συρρέοντα κυψελιδικά διηθήματα ή συρρέουσες πυκνώσεις με παρουσία αεροβρογχογράμματος και σπάνια σαν εικόνα θολής υάλου^{66,67}. Η κατανομή των διηθημάτων είναι κυρίως περιπυλαία ή κυριαρχούν τα διηθήματα στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία. Χαρακτηριστικά, το πνευμονικό παρέγχυμα στην περιοχή των πλευροδιαφραγματικών γωνιών είναι φυσιολογικό^{66,67}. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η κατανομή των βλαβών παρουσιάζει την εικόνα φτερών νυχτερίδας (bat's wing pattern) μιμούμενη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα. Η

υπεξωκοτική συλλογή είναι σπάνια και, όταν υπάρχει, σχεδόν πάντα οφείλεται σε υπερφόρτωση με υγρά, λοίμωξη ή ορογονίτιδα. Πλήρης ακτινολογική υποχώρηση των ευρημάτων παρατηρείται μετά από 3-4 ημέρες (ή σπάνια μέσα σε μια ημέρα) με την προϋπόθεση ότι έχει σταματήσει η αιμορραγία. Κατά την ανάρρωση οι προαναφερθείσες κυψελιδικές σκιάσεις αντικαθίστανται προοδευτικά από διάμεσου τύπου στοιχεία με πάχυνση των μεσολοβίων διαφραγμάτων, εικόνα θολής υάλου και σε ορισμένες περιπτώσεις εικόνα πλακόστρωτου (crazy paving)^{68,69}. Σε ορισμένες περιπτώσεις, στη φάση αυτή της υποχώρησης, τα διάμεσα στοιχεία μπορεί να μην είναι εμφανή στην απλή ακτινογραφία θώρακα. Επιμονή των διάμεσων στοιχείων μπορεί να οφείλεται στην υποκείμενη νόσο ή να υποδηλώνει την παρουσία πρωτοπαθούς πνευμονικής αιμοσιδήρωσης⁶⁹.

Οι πιο συχνές εκδηλώσεις του πνευμονονεφρικού συνδρόμου από τους νεφρούς είναι η αιματοουρία, η πρωτεϊνουρία και το ενεργό ίζημα των ούρων. Η ανάλυση των ούρων αναδεικνύει δύσμορφα ερυθρά αιμοσφαίρια σπειραματικής προέλευσης, ερυθροκυτταρικά εκμαγεία καθώς και άλλα κυτταρικά και κοκκώδη εκμαγεία. Πρωτεϊνουρία πάντα συνυπάρχει, αλλά σπάνια στα επίπεδα του νεφρωσικού συνδρόμου.

Στους ασθενείς με πνευμονονεφρικό σύνδρομο παρατηρείται σημαντική ποικιλομορφία σε ό,τι αφορά στη νεφρική προσβολή. Σε λίγους ασθενείς, κατά την πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου απουσιάζει η νεφρική νόσος αλλά στην πλειοψηφία η BUN και η κρεατινίνη είναι αυξημένες σε συνδυασμό με ολιγουρία, υπέρταση και οίδημα. Εάν δεν χορηγηθεί θεραπεία, οι ασθενείς ταχέως (μέσα σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες) επιδεινώνονται καταλήγοντας σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοδιάλυση. Ασθενείς που πρωτοπαρουσιάζονται με ανουρία σπάνια ανακτούν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Συχνά ανευρίσκεται νορμόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία, που είναι πιο έντονη από αυτή που αναμένεται από τη νεφρική ανεπάρκεια.

Θεραπεία

Η οξεία έναρξη και η ταχεία εξέλιξη του πνευμονονεφρικού συνδρόμου απαιτούν πρώιμη διάγνωση και επιθετική θεραπεία. Στην κλινική πράξη, αυτή στηρίζεται σε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και κυτταροτοξικών παραγόντων^{40,70}. Πιο αναλυτικά, χορη-

γείται άμεσα πρεδνιζολόνη από του στόματος (1mg/kg/ ημέρα) ή μεθυλπρενιζολόνη ενδοφλεβίως κατά ώσεις (250-1000mg/ημέρα για 3-5 ημέρες, σαν δόση εφόδου). Εφόσον παρατηρηθεί θεραπευτική ανταπόκριση αρχίζει, στους επόμενους 2-6 μήνες, σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών και επιτρέπεται η διακοπή τους μετά την πλήρη υποχώρηση της νόσου. Ταυτόχρονα με τα κορτικοστεροειδή χορηγείται κυκλοφωσφαμίδη είτε από του στόματος (2mg/kg/ημέρα για 6-12 μήνες) είτε ενδοφλεβίως (1g/m² επιφάνειας σώματος σε εφάπαξ δόση, ακολουθούμενη από από του στόματος χορήγηση μετά από 2 εβδομάδες έως ένα μήνα).

Τόσο τα κορτικοστεροειδή όσο και η κυκλοφωσφαμίδη προκαλούν ανοσοκαταστολή, η οποία προδιαθέτει στην εμφάνιση απειλητικών για τη ζωή ευκαιριακών λοιμώξεων, όπως η πνευμονία από *Pneumocystis Jirovecii* (PCP). Για το λόγο αυτό επιβάλλεται η χορήγηση προφύλαξης με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη τρεις φορές την εβδομάδα σε δόσεις των 160/800mg ημερησίως. Επιπλέον η παρατεταμένη χορήγηση της κυκλοφωσφαμίδης προκαλεί αιμορραγική κυστίτιδα, μεταπλαστικό καρκίνωμα της κύστεως και μυελοδυσπλασία. Για το λόγο αυτό, ο έλεγχος της νόσου πρέπει

να ακολουθείται από θεραπεία με λιγότερο τοξικά φάρμακα όπως η αζαθειοπρίνη, το mycophenolate mofetil και η μεθοτρεξάτη.

Ο συνδυασμός κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης χρησιμοποιείται κυρίως στα πνευμονονεφρικά σύνδρομα που οφείλονται σε κοκκιωμάτωση του Wegener και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα. Έχουν επίσης αναφερθεί ικανοποιητικά αποτελέσματα στην πορφύρα Henoch-Schönlein, στη μεικτή κρουσφαιριναιμία, την IgA νεφροπάθεια και το ιδιοπαθές πνευμονονεφρικό σύνδρομο^{32,41}. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ηπιότερες περιπτώσεις συνδρόμου των Churg-Strauss³² και αγγειίτιδας του συστηματικού ερυθματώδη λύκου⁴¹ ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών χωρίς να απαιτείται η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Στο σύνδρομο του Goodpasture και τη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα κύριο ρόλο έχει η πλασμαφαίρεση^{41,59}. Ο ρόλος τέλος των νεότερων ανοσοτροποποιητικών παραγόντων, όπως τα αντισώματα έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNF-α) αποτελεί αντικείμενο σύγχρονης μελέτης και προς το παρόν η χρήση τους περιορίζεται μόνο σε πειραματικά θεραπευτικά σχήματα.

SUMMARY

Pulmonary - renal syndrome

A. Karakatsani, S. Papiris

Pulmonary Medicine Department, ATTIKON University Hospital, Athens

The term pulmonary-renal syndrome refers to the combination of diffuse alveolar haemorrhage and rapidly progressive glomerulonephritis. It is usually a manifestation of an autoimmune systemic disease, Goodpasture's syndrome included. A variety of mechanisms such as anti-glomerular membrane antibodies, antineutrophil cytoplasmic antibodies, immunocomplexes, thrombotic microangiopathy are implicated in the pathogenesis of this syndrome. The underlying pulmonary histologic lesion is small vessel vasculitis characterized by an inflammatory destructive process involving arterioles, venules and frequently alveolar capillaries (necrotic pulmonary capillaritis). Haemoptysis is the most frequent clinical manifestation of diffuse alveolar haemorrhage. However, 30-35% of patients may not present the symptom. In this case the following suggest the diagnosis: 1) a chest roentgenogram revealing multiple coalescent alveolar shadows, 2) acute decrease of hematocrit, 3) haemorrhagic bronchoalveolar lavage, and 4) increased Kco. In patients with evidence of diffuse alveolar haemorrhage and renal involvement, kidney biopsy should be considered to identify the underlying cause and help direct the therapy. Pulmonary-renal syndrome is related to significant morbidity and mortality and is often complicated by life threatening side effects attributed to immunosuppressive treatment. Its fulminant course requires early diagnosis and initiation of therapy including corticosteroids in

high doses and cytotoxic agents. In some cases plasmapheresis is indicated. The role of new agents such as anti-TNF α is under investigation. *Pneumon* 2006, 19(3):168-179.

Key words: alveolar haemorrhage, glomerulonephritis, pulmonary-renal syndrome, autoimmune diseases

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the aetiology of pneumonia. *Am J Med Sci* 1919; 158:863-870.
2. Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). *Australas Ann Med* 1958; 7:132-144.
3. Lerner RA, Glasscock KJ, Dixon FJ. The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1967; 126:989-1004.
4. Saxena R, Bygren P, Arvastson B, Wieslander J. Circulating autoantibodies as serological markers in the differential diagnosis of pulmonary renal syndrome. *J Intern Med* 1995; 238:143-152.
5. Niles JL, Bottinger EP, Saurina GR, Kelly KJ, Pan G., Collins AB, McCluskey R. The Syndrome of Lung Hemorrhage and Nephritis Is Usually an ANCA-Associated Condition. *Arch Intern Med*. 1996; 156:440-445.
6. Jayne DR. Pulmonary-renal syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 1998; 19:69-77.
7. Gallagher H, Kwan J, Jayne RW. Pulmonary Renal Syndrome: A 4-Year, Single Center Experience. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 38:42-47.
8. Salama A, Levy J, Lightstone L, Pusey C. Goodpasture's disease. *Lancet* 2001; 358:917-20.
9. Erlich JH, Sevactos J, Pussell B. Goodpasture's disease: Antiglomerular basement membrane disease. *Nephrology* 2004; 9:49-51.
10. Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndromes. *Medicine* 1984; 63:343-361.
11. Fervenza FC, Terreros D, Boutaud A, Hudson BG, Williams RA Jr, Donadio JV Jr, Schwab TR. Recurrent Goodpasture's disease due to a monoclonal IgA-kappa circulating antibody. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(3):549-555.
12. Lee SMK, Marks EA. The emerging spectrum of IgA-mediated renal diseases: Is there an IgA variant of Goodpasture's syndrome? *Am J Kidney Dis* 1999; 34(3):565-568.
13. Borza DB, Chedid MF, Colon S, Lager DJ, Leung N, Fervenza FC. Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1- κ antibody autoreactive with the α 1/ α 2 chains of type IV collagen. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(2):397-406.
14. Burns AP, Fisher M, Li P, Pusey CD, Rees AJ. Molecular analysis of HLA class II genes in Goodpasture's disease. *QJM* 1995; 88(2):93-100
15. Phelps RG, Jones V, Turner AN, Rees AJ. Properties of HLA class II molecules divergently associated with Goodpasture's disease. *Int Immunol* 2000; 12:1135-43.
16. Bombassei GJ, Kaplan AA. The association between hydrocarbon exposure and anti-glomerular basement membrane antibody-mediated disease (Goodpasture's syndrome). *Am J Ind Med* 1992; 21:141-53.
17. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Paré PD. Goodpasture's syndrome and idiopathic pulmonary hemorrhage. In *Fraser's and Paré's Diagnosis of diseases of the chest* 4th edition 1999; 1957-1769.
18. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *BMJ* 1982; 285:606.
19. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, van der Giessen M, van der Hem GK, The TH. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 23(1):425-429.
20. Hoffman G, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1521-37.
21. Vassilopoulos D, Hoffman G. Clinical utility of testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 645-651.
22. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318:1651-1657.
23. Niles JL, McCluskey RT, Ahmad MF, Arnaout MA. Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase. *Blood* 1989; 74:1888-1893.
24. Hauschild S, Schmitt W, Csernok E, et al. ANCA in systemic vasculitides, collagen vascular disease, rheumatic

- disorders and inflammatory bowel diseases. In: Gross WL, ed ANCA-associated vasculitides: immunological and clinical aspects. New York: Plenum Press, 1993; 245-251.
25. Heeringa P, Cohen Tervaert JW. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides: Are ANCA really pathogenic? *Kidney Int* 2004; 65:1564-1567.
 26. Schlieben DJ, Korbet SM, Kimura RE, et al. Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCA. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:758-761.
 27. Langford C, Hoffman G. Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1999; 54:629-637.
 28. Seo P, Stone J. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117:39-50.
 29. Booth A, Pusey C, Jayne D. Renal vasculitis-an update in 2004. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1964-1968.
 30. Bacon P. The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. *N Engl J Med* 2005; 352:330-332.
 31. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *Arch Pathol* 1954; 58:533-553.
 32. Jenette J, Falk R. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337:1512-1522.
 33. Carrington CB, Liebow AA. Limited forms of angitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 1966; 41:497-527.
 34. Cassan SM, Coles DT, Harrison EG Jr. The concept of limited forms of Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1970; 49:366-379.
 35. Savige J, Davies D, Falk R, Jennette J, Wiik A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: A review of the clinical and laboratory features. *Kidney International* 2000; 57:846-862
 36. Papiris SA, Manoussakis MN, Drosos A, Kontogiannis D, Constantopoulos SH, Moutsopoulos HM. Imaging of Thoracic Wegener's granulomatosis: The Computed Tomographic Appearance. *The American Journal of Medicine* 1992; 93:529-536.
 37. Hoffman G, Kerr G, Leavitt R, Hallahan C, Lebovics R, Travis W, Rottem M, Fauci A. Wegener granulomatosis: An Analysis of 158 Patients. *Annals of Internal Medicine* 1992; 116:488-498
 38. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:315-33.
 39. Watts RA, Carruthers DM, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25(1):28-34.
 40. Schwarz M, Brown K. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax* 2000; 55:502-510.
 41. Green R, Ruoss S, Kraft S, Berry G, Raffin T. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. *Chest* 1996; 114:1223-1226.
 42. Lanham J, Elkon K, Pusey C, Hughes G. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984, 63:65-79.
 43. Sieber SC, Cuello B, Gelfman NA, Garfinkel HB. Pulmonary capillaritis and glomerulonephritis in an antineutrophil cytoplasmic antibody-positive patient with prior granulomatous aortitis. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114:1223-6.
 44. Gamble CN, Wiesner KB, Shapiro RF, Boyer WJ. The immune complex pathogenesis of glomerulonephritis and pulmonary vasculitis in Behçet's disease. *Am J Med* 1979; 66:1031-1039.
 45. Kathuria S, Cheifec G. Fatal pulmonary Henoch-Schönlein syndrome. *Chest* 1982; 82:654-656.
 46. Lai FM, Li EK, Suen MW, Lui SF, Li PK, Lai KN. Pulmonary hemorrhage: a fatal manifestation of IgA nephropathy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:542-546.
 47. Choi H, Merkel P, Walker A, Niles J. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. Prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000; 43:405-413
 48. Harris NL, McNeely W, Shepard J, Ebeling S, Ellender S, Peters C. Weekly clinicopathological exercises. Case 21-2002. *N Engl J Med* 2002; 347:122-130.
 49. Jayne DR, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood CM. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990; 37:965-970.
 50. Bosch X, Mirapeix E, Font J, Borrelas X, Rodriguez R, Lopez-Soto A, Ingelmo CM, Revert L. Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in antiglomerular basement disease. *Clin Nephrol* 1991; 36:107-113.
 51. Verburgh CA, Bruijn JA, Daha MR, Van Es LA. Sequential development of anti-GBM nephritis and ANCA associated pauciimmune glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:344-348.
 52. Serratrice J, Chiche L, Dussol B, et al. Sequential development of perinuclear ANCA-associated vasculitis and anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(3):e26-e30.
 53. Hugson M, Zhi H, Henegar J, McMurray R. Alveolar Hemorrhage and Renal Microangiopathy in Systemic

- Lupus Erythematosus. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:475-483.
54. Keane M, Lynch J. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55:159-166.
 55. Bar J, Ehrenfeld M, Rozenman J, Pereman M, Sidi Y, Gur H. Pulmonary Renal Syndrome in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30:403-410.
 56. Wutzl A, Foley R, O'Driscoll B, Reeve R, Chisholm R, Herrick A. Microscopic Polyangiitis presenting as Pulmonary Renal Syndrome in a Patient With Long-Standing Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis and Antibodies to Myeloperoxidase. *Arthritis Care & Research* 2001; 45:533-536.
 57. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:752-763.
 58. Panoskaltis N, Derman MP, Perillo I, Brennan JK. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pulmonary-renal syndromes. *Am J Hematol* 2000; 65:50-5.
 59. Elliot MA, Nichols WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:1154-1162.
 60. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2004; 407-423.
 61. Kremer Hovinga JA, Studt JD, Lammle B. The von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) and the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003 Sep-2004 Dec; 33(5-6):417-21.
 62. Soejima K, Nakagaki T. Interplay between ADAMTS 13 and von Willebrand factor in inherited and acquired thrombotic microangiopathies. *Semin Hematol* 2005; 42(1):56-62.
 63. Jennings C, King T, Tuder R, Cherniac R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, pauciimmune pulmonary capillaritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1101-1109.
 64. Hsu BY, Edwards DK 3rd, Trambert MA. Pulmonary hemorrhage complicating systemic lupus erythematosus: role of MR imaging in diagnosis. *A J R* 1992; 158:519-520.
 65. Bowley NB, Steiner RE, Chin WS. The chest X-ray in antiglomerular basement membrane antibody disease (Goodpasture's syndrome). *Clin Radiol* 1979; 30(4):419-429.
 66. Brannan HM, Mc Gaughey WTE, Good CA. The roentgenographic appearance of pulmonary hemorrhage associated with glomerulonephritis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1963; 90:83-88.
 67. Muller NL, Miller RR. Diffuse pulmonary hemorrhage. *Radiol Clin North Am* 1991; 29(5):965-971.
 68. Cheah FK, Sheppard MN, Hansell DM. Computed tomography of diffuse pulmonary haemorrhage with pathological correlation. *Clin Radiol* 1993; 48(2):89-93.
 69. Murayama S, Murakami J, Yabuuchi H, Soeda H, Masuda K. "Crazy paving appearance" on high resolution CT in various diseases. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23(5):749-752.
 70. Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004; 25(3):583-592.

Υψίσυχνος ταλαντευτικός αερισμός

Π. Αλεξανδροπούλου,
Ε. Κονδύλη,
Δ. Γεωργόπουλος

Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου

Λέξεις ευρετηρίου: Μηχανικός αερισμός, υψίσυχνος ταλαντευτικός αερισμός

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ο υψίσυχνος ταλαντευτικός αερισμός αποτελεί ένα εναλλακτικό μοντέλο μηχανικού αερισμού με κύρια χαρακτηριστικά τη χορήγηση υψηλής αναπνευστικής συχνότητας και χαμηλού αναπνεόμενου όγκου. Συγκριτικά με τον συμβατικό μηχανικό αερισμό, διαφέρει σημαντικά ως προς τον τρόπο λειτουργίας και τους μηχανισμούς μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η ανταλλαγή αερίων αίματος. Η εφαρμοζόμενη μέση πίεση των αεραγωγών είναι σταθερή και δημιουργείται μέσω ρυθμιζόμενης παράπλευρης ροής αερίων. Ο αερισμός επιτυγχάνεται μέσω ενός ηλεκτρομαγνητικά κινούμενου εμβόλου, το οποίο «υπερθέτει» διαφορά πίεσης (ΔP) γύρω από τη μέση πίεση των αεραγωγών. Κατ' αυτόν τον τρόπο διατηρείται συνεχής κυκλική χορήγηση όγκου και ο αναπνεόμενος όγκος είναι ανάλογος της ΔP . Η αρχική εφαρμογή HFOV αφορούσε αποκλειστικά στο μηχανικό αερισμό νεογνών με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Την τελευταία δεκαετία η χρήση του επεκτάθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ARDS. Με βάση τα μέχρι τώρα δεδομένα γνωρίζουμε ότι η εφαρμογή HFOV σε ασθενείς με ARDS εμφανίζει αρκετά πλεονεκτήματα συγκριτικά με τον συμβατικό μηχανικό αερισμό. Ωστόσο, αναγκαία θεωρείται η περαιτέρω διενέργεια τυχαιοποιημένων μελετών σύγκρισης. *Πνεύμων 2006, 19(3):180-191.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο “υψίσυχνος μηχανικός αερισμός” (high frequency ventilation, HFV) αναφέρεται σε μια ομάδα μοντέλων μηχανικού αερισμού, κύριο χαρακτηριστικό των οποίων αποτελεί η χορήγηση υψηλής αναπνευστικής συχνότητας και πολύ χαμηλού αναπνεόμενου όγκου. Υπάρχουν διάφορες παραλλαγές του υψίσυχνου αερισμού, όπως ο υψίσυχνος αερισμός θετικών πιέσεων (high frequency positive pressure ventilation), ο υψίσυχνος αερισμός με εκτόξευση αερίων (high frequency jet ventilation) και ο υψίσυχνος ταλαντευτικός αερισμός (high frequency oscillatory ventilation, HFOV)¹.

Από τις διάφορες παραλλαγές του HFV σε αυτή την ανασκόπηση θα αναφερθούμε στον υψίσυχνο ταλαντευτικό αερισμό που αποτελεί

και το μοντέλο που εφαρμόζεται πλέον σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Lunkenheimer και συν² και τα τελευταία χρόνια έχει προταθεί ως εναλλακτικό μοντέλο μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με ARDS.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΗFOV

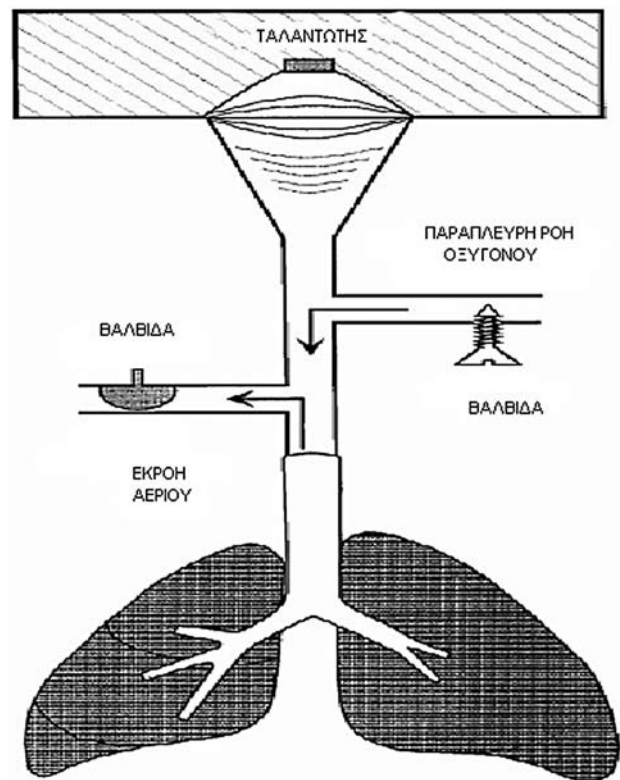
Κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού με ΗFOV χορηγείται μέσω ειδικού αναπνευστήρα αναπνεόμενος όγκος που αντιστοιχεί σε 0.8-2 ml/kg ΣΒ, σε συχνότητα 3-9 Hz και η μορφή της ροής μπορεί να είναι γραμμική ή στροβιλώδης^{1,3-6}. Σε αντίθεση προς τις δύο άλλες παραλλαγές υψίσυχνου αερισμού, κατά τη διάρκεια εφαρμογής ΗFOV, τόσο η εισπνευστική όσο και η εκπνευστική φάση είναι ενεργητικές^{1,3-6}.

Στα διάφορα μοντέλα αναπνευστήρων, ως συσκευές παραγωγής ταλαντώσεων, έχουν χρησιμοποιηθεί μεγάφωνα, μαγνητικοί κινητήρες, ή αντλίες με έμβολα (piston pumps). Οι τελευταίες είναι ενσωματωμένες στο πιο πρόσφατο μοντέλο αναπνευστήρα που είναι διαθέσιμο στην αγορά και ενεργούν προκαλώντας ταλάντωση ενός διαφράγματος σε συχνότητες 3-9 Hz^{5,7}. Επειδή δεν υπάρχει δυνατότητα χορήγησης φρέσκων αερίων, η παροχή οξυγόνου επιτυγχάνεται μέσω παράπλευρου συστήματος σταθερής ροής οξυγόνου εκατέρωθεν του διαφράγματος (*bias flow*)^{5,7}. Η επιθυμητή μέση πίεση αεραγωγών (*mean airway pressure, mPaw*), η οποία αποτελεί και το βασικό ρυθμιστικό παράγοντα της οξυγόνωσης, δημιουργείται μέσω της ρύθμισης της σταθερής εισπνευστικής ροής οξυγόνου^{5,7} (Εικόνα 1).

Ο αερισμός επιτυγχάνεται με τη βοήθεια ενός ηλεκτρομαγνητικά κινούμενου εμβόλου, το οποίο «υπερθέτει» μία διαφορά πίεσης (ΔP) επί της *mPaw*, ούτως ώστε να δημιουργούνται ημιτονοειδείς ταλαντώσεις γύρω από την *mPaw* (Εικόνα 2)^{5,7}. Κατ' αυτόν τον τρόπο διατηρείται μια κυκλική χορήγηση όγκου και ο χορηγούμενος αναπνεόμενος όγκος είναι ανάλογος της τιμής της ΔP . Η μετρούμενη πίεση στο εγγύς τμήμα του κυκλώματος μπορεί να είναι ακόμα και υποατμοσφαιρική σε συνθήκη κατά την οποία η τιμή της ΔP είναι μεγαλύτερη από τη διπλάσια τιμή της *mPaw* (Εικόνα 2)^{5,7}.

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΑΕΡΙΣΜΟΥ

Ο στόχος κατά την εφαρμογή του ΗFOV είναι η

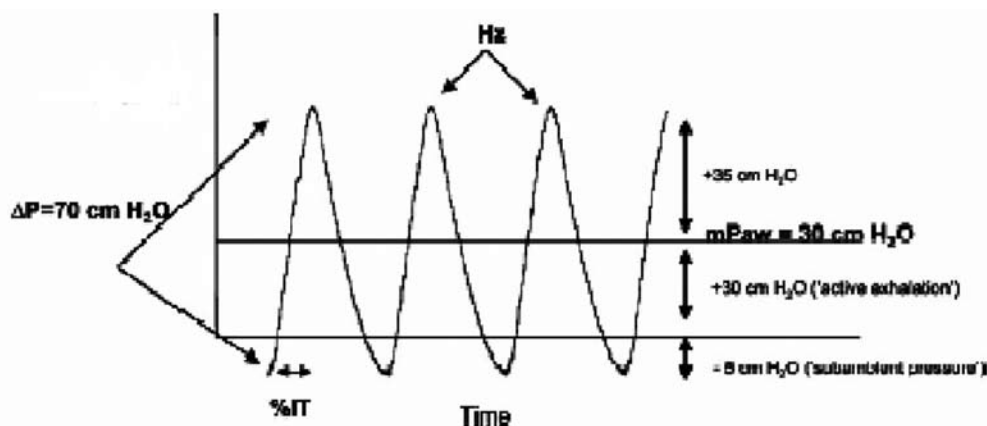


Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση της λειτουργίας του υψίσυχνου ταλαντωτή. Το ταλαντευόμενο διάφραγμα δημιουργεί ημιτονοειδή εισπνευστική και εκπνευστική ροή αέρος. Αλλαγές στην παράπλευρη ροή οξυγόνου (*bias flow*) επηρεάζουν τη μέση πίεση αεραγωγών. Από [4] με τροποποίηση.

διατήρηση επαρκούς τελικοεκπνευστικού όγκου μέσω εφαρμογής σταθερής *mPaw* (παρόμοια με την εφαρμογή CPAP στο συμβατικό MA). Η αρχική τιμή της *mPaw* επιλέγεται συνήθως 3-5 cm H₂O πάνω από την τιμή που παρατηρείται κατά τον συμβατικό MA. Έτσι, στους ενήλικες, η αρχική τιμή της *mPaw* συνήθως επιλέγεται 30 cmH₂O και τροποποιείται ανάλογα με την έκβαση της οξυγόνωσης (βλ. Παράρτημα)⁵. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι, για την επιλογή της βέλτιστης τιμής της *mPaw*, είναι αναγκαίος ο καθορισμός των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος και ιδιαίτερα της ενδοτικότητας⁸.

Ως δείκτης παρακολούθησης της οξυγόνωσης κατά την εφαρμογή ΗFOV έχει προταθεί ο «δείκτης οξυγόνωσης» (*oxygenation index, OI*), ο οποίος σχετίζει την *mPaw* με τη συγκέντρωση εισπνεόμενου οξυγόνου (F_iO_2) και την P_aO_2 σύμφωνα με τη σχέση:

$$OI = mPaw \times F_iO_2 / P_aO_2^{6,9-11}$$



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση ενός «κύματος πίεσης» του υψίσονου ταλαντευτικού αερισμού σε εγγύς τμήμα του κυκλώματος. Παρατηρήστε ότι, τόσο η εισπνοή όσο και η εκπνοή, είναι ενεργητικές και ότι η εγγύς πίεση μπορεί να είναι και υποατμοσφαιρική όταν η ΔΡ είναι μεγαλύτερη από το διπλάσιο της mPaw. IT: Εισπνευστικός χρόνος⁵.

Κατά τη διάρκεια αερισμού με HFOV υπάρχει σχετική «αποσύνδεση» μεταξύ της οξυγόνωσης και του αερισμού, με τον τελευταίο να καθορίζεται κατά βάση από το μέγεθος (*oscillatory pressure amplitude*, ΔΡ) και τη συχνότητα ταλάντωσης (f) του διαφράγματος. Η αρχική ΔΡ ρυθμίζεται είτε 20 cm H₂O πάνω από τη μετρούμενη τιμή της PaCO₂ στον συμβατικό μηχανικό αερισμό, είτε στην τιμή όπου γίνονται ορατές οι δονήσεις του θωρακικού τοιχώματος¹⁰. Ο βαθμός μετάδοσης της ΔΡ στις περιφερικές κυψελίδες εξαρτάται από διάφορες μεταβλητές, όπως η αναπνευστική συχνότητα, ο χρόνος εισπνοής, η διάμετρος του ενδοτραχειακού σωλήνα, οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος και η εκάστοτε περιοχή του πνεύμονα¹². Για παράδειγμα, η χαμηλή ενδοτοκότητα μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση της μετάδοσης της ΔΡ περιφερικά. Αντιθέτως, αυξημένες αντιστάσεις στους περιφερικούς αεραγωγούς μπορεί να προκαλέσουν μείωση της μετάδοσης της ΔΡ στο τμήμα των περιφερικών κυψελίδων και αύξηση της μετάδοσης αυτής στις κεντρικές αεροφόρες οδούς.

Η επιλεγμένη συχνότητα ταλάντωσης -εκφραζόμενη σε μονάδες Hertz- καθορίζει τον απαιτούμενο χρόνο για τη μετακίνηση του διαφράγματος και ως εκ τούτου αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα καθορισμού του κυψελιδικού αερισμού. Σε αντίθεση με ότι ισχύει στο συμβατικό μηχανικό αερισμό, κατά τη διάρκεια αερισμού με HFOV η αύξηση του κυψελιδικού αερισμού είναι αντιστρόφως ανάλογη της συχνότητας ταλάντωσης^{10,13-15}.

Ο αερισμός καθορίζεται επιπλέον από τον εισπνευστικό χρόνο, ο οποίος και εκφράζει τον χρόνο που διατίθεται για τη μετακίνηση όγκου αέρα στους πνεύμονες. Η αύξηση του χρόνου εισπνοής από 33% σε 50% μπορεί να επηρεάσει τον αερισμό αλλά και την οξυγόνωση μέσω της αύξησης του αναπνεόμενου όγκου και της κυψελιδικής πίεσης, αντίστοιχα¹⁶.

Η δημιουργία διαφυγής από τον αεροθάλαμο του ενδοτραχειακού σωλήνα (*cuff leak*) βελτιώνει επιπλέον τον αερισμό, διότι διευκολύνει την έκπλυση του CO₂ γύρω από τον αεροθάλαμο, επαυξάνει τη χορήγηση αναπνεόμενου όγκου και μειώνει τη μέγιστη πίεση, καθώς και τις ταλαντώσεις που μεταδίδονται προς τις κυψελίδες^{5,17}. Η ύπαρξη διαφυγής διευκολύνει τη χρήση υψηλότερων συχνοτήτων και χαμηλότερου ΔΡ, με αποτέλεσμα τη μείωση της μετάδοσης των ταλαντώσεων πίεσης προς τις περιφερικές κυψελίδες και την προστασία του πνεύμονα¹⁷.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΚΑΙ ΑΝΤΑΛΛΑΓΗΣ ΑΕΡΙΩΝ

Είναι γνωστό ότι, κατά τη διάρκεια εφαρμογής συμβατικού μηχανικού αερισμού, η ανταλλαγή αερίων αίματος συντελείται σε δύο διαφορετικές ζώνες. Η πρώτη αφορά στον ανατομικό νεκρό χώρο και στους τελικούς αεραγωγούς, όπου η ανταλλαγή αερίων επιτυγχάνεται μέσω μετακίνησης φορτίου αέρα (*bulk flow*). Η δεύτερη ορίζεται από τον κυψελιδικό χώρο, όπου κύριος τρόπος μεταφοράς και ανταλλαγής αερίων είναι η μοριακή

διάχυση (molecular diffusion).

Κατά την εφαρμογή HFOV έχουν περιγραφεί επιπρόσθετοι μηχανισμοί μεταφοράς και ανταλλαγής αερίων. Συνολικά, πρόκειται για επτά μηχανισμούς, οι οποίοι πιθανά συνυπάρχουν ταυτόχρονα σε διαφορετικές ζώνες και δρουν συνδυαστικά στη μεταφορά αερίων (Εικόνα 3)^{5,18-20}.

1. Μετακίνηση φορτίου αέρα (Bulk convection)

Αφορά κυρίως στις εγγύς κυψελίδες που βρίσκονται σε στενή επαφή με το τραχειοβρογχικό δένδρο. Επαρκής αποβολή CO₂ επιτυγχάνεται εφόσον ο V_i αντιστοιχεί στο 0,5-0,75 του ανατομικού νεκρού χώρου^{5,18-20}. Σε αντίθεση προς τον συμβατικό μηχανικό αερισμό, κατά τη διάρκεια εφαρμογής του HFOV ο μηχανισμός αυτός φαίνεται ότι συμμετέχει ελάχιστα στη μεταφορά και στην ανταλλαγή των αερίων.

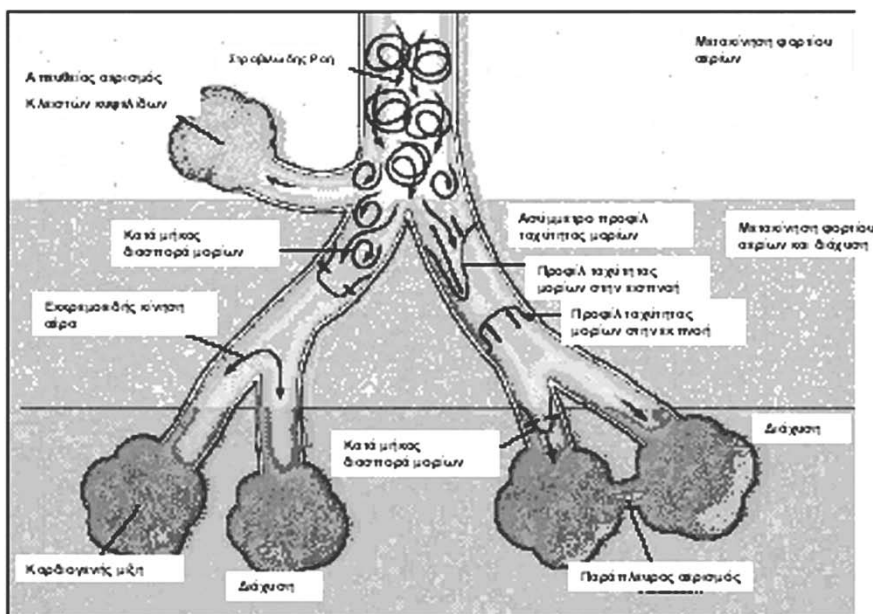
2. Ασύμμετρο προφίλ ταχυτήτων (Asymmetric Velocity Profiles)

Το προφίλ ταχύτητας αέρος που κινείται με γραμμική ροή στους μεγάλους ή μεσαίου μεγέθους αεραγωγούς έχει παραβολική μορφή. Υπό αυτές τις συνθήκες τα

μόρια αερίων που βρίσκονται κοντά στα τοιχώματα του τραχειοβρογχικού δένδρου μετακινούνται βραδύτερα εκείνων που βρίσκονται κεντρικά του αεραγωγού. Κατά την αντιστροφή της ροής (φάση εκπνοής) τα μόρια ευθυγραμμίζονται, με αποτέλεσμα αυτά που βρίσκονται κεντρικά να μεταφέρονται προς την περιφέρεια, ενώ αυτά που βρίσκονται κοντά στα τοιχώματα να οδεύουν προς τους εγγύς αεραγωγούς (Εικόνα 3)^{5,18-20}. Το φαινόμενο αυτό επιτείνεται κοντά στις διακλαδώσεις των αεροφόρων οδών.

3. Κατά μήκος διασπορά (Longitudinal or Taylor Dispersion)

Ο μηχανισμός αυτός προτάθηκε από τον Taylor και συν²¹. Αφορά στην ταχεία ταλαντευτική διασπορά μορίων κατά μήκος του μετώπου ροής στους μεγάλους και μεσαίους αεραγωγούς μέσω της οποίας επιτυγχάνεται αύξηση της μετακίνησης φορτίου αέρα και της μοριακής διάχυσης λόγω της μίξης επιπρόσθετου αερίου. Η μοριακή διασπορά εξαρτάται από το είδος της ροής (στροβιλώδης ή γραμμική) και την παρουσία διακλαδώσεων στους αεραγωγούς^{19,21}. Οι Fredberg και συν έδειξαν ότι ο συνδυασμός της κατά μήκος διασποράς



Εικόνα 3. Μηχανισμοί μεταφοράς αερίων στον υψίσυχο ταλαντευτικό αερισμό: Αναπαράσταση των μηχανισμών μεταφοράς αερίων κατά τον HFOV. Δεξιά επισημαίνονται οι μηχανισμοί μεταφοράς αερίων κατά τον συμβατικό μηχανικό αερισμό: μετακίνηση φορτίου αέρα (convection), μετακίνηση αέρα και διάχυση (convection and diffusion) και διάχυση (diffusion). Από [1] με τροποποίηση.

και της μοριακής διάχυσης ευθύνεται σχεδόν για το σύνολο της μεταφοράς αερίων σε HFOV²².

4. Εκκρεμοειδής κίνηση αέρα (Pendelluft ή Out-of-Phase HFV)

Αφορά στη μίξη των αερίων μεταξύ γειτονικών περιοχών του πνεύμονα που έχουν διαφορετικές σταθερές χρόνου. Το φαινόμενο αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές σε συνθήκες ανομοιογένειας του πνεύμονα όπου η δημιουργία ασύγχρονης ταλάντωσης μεταξύ γειτονικών περιοχών συμβάλλει στη μετακίνηση αερίου από τις περιοχές με χαμηλή σταθερά χρόνου προς εκείνες με υψηλότερη. Με αυτόν τον μηχανισμό επιτυγχάνεται η δημιουργία ομοιογενών συγκεντρώσεων των αερίων και η ελάττωση του νεκρού χώρου^{19,23}.

5. Αερισμός παρακείμενων περιοχών (Collateral ventilation)

Πρόκειται για έναν επιπρόσθετο μηχανισμό κατά τον οποίο παρατηρείται αερισμός παρακείμενων κυψελίδων που γειτνιάζουν χωρίς την παρεμβολή αεραγωγών. Λόγω ύπαρξης σχετικά υψηλών αντιστάσεων εντός των «καναλιών» μεταξύ των κυψελίδων, ο ανωτέρω μηχανισμός είναι μάλλον ήσσονος σημασίας²⁴.

6. Καρδιογενής μίξη (Cardiogenic mixing)

Η καρδιακή συστολή συνεισφέρει σημαντικά στη μίξη μορίων, ιδιαίτερος σε περιφερικές περιοχές του πνεύμονα σε γειτνίαση με το μυοκάρδιο^{19,25}. Η συνεισφορά αυτού του μηχανισμού στην ανταλλαγή αερίων δεν έχει μέχρι τώρα διερευνηθεί ενδελεχώς.

7. Μοριακή διάχυση (Molecular diffusion)

Αφορά στον κυριότερο μηχανισμό μίξης μορίων των αερίων εντός των τελικών βρογχιολίων και των κυψελίδων. Μία ιδιαίτερα σημαντική μεταβλητή αποτελεί η «συχνότητα μετάβασης», η οποία εκφράζει τη συχνότητα, κατά την οποία η ανταλλαγή αερίων ξεκινά πλέον να εξαρτάται από τους ειδικούς μηχανισμούς μεταφοράς αερίων του υψίσυχνου αερισμού. Οι διακυμάνσεις της συχνότητας μετάβασης είναι ανάλογες της μεταβολής του κλάσματος «μεταβολικός ρυθμός/νεκρός χώρος». Η ανταλλαγή αερίων αρχίζει να εξαρτάται από αυτήν, όταν ο κυψελιδικός αερισμός/συχνότητα αντιστοιχεί στο 20% του νεκρού χώρου (V_d) και ο αναπνεόμενος όγκος

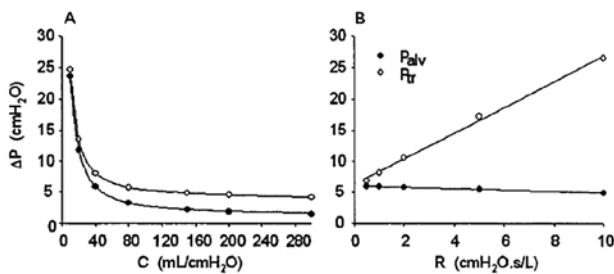
είναι ίσος με $1.20 V_d^{26}$.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΗΣ mPaw ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΡ ΣΤΟΥΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥΣ ΑΕΡΑΓΩΓΟΥΣ

A. Αντιστάσεις του αναπνευστικού κυκλώματος και του ενδοτραχειακού σωλήνα

Οι αντιστάσεις που οφείλονται στο αναπνευστικό κύκλωμα, τον ενδοτραχειακό σωλήνα και τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος έχουν σημαντική επίδραση στην αποτελεσματικότητα του αερισμού κατά τον HFOV. Με την αύξηση των αντιστάσεων και προκειμένου να υπάρξει επαρκής ροή προς τον πνεύμονα, απαιτούνται υψηλότερες ταλαντώσεις πίεσης (ΔΡ) με επακόλουθη επίπτωση την εμφάνιση κυψελιδικής υπερδιάτασης. Σημειώνεται ότι, σε αντίθεση με το συμβατικό μηχανικό αερισμό, όπου η αδράνεια θεωρείται αμελητέα, κατά τη διάρκεια αερισμού με HFOV η αδράνεια συμβάλλει σημαντικά στη δημιουργία αντιστάσεων ροής²⁶. Ο ενδοτραχειακός σωλήνας (ΕΤΣ) ευθύνεται για ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των συνολικών αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος και για ~90% της αδράνειας. Η αντίσταση του ΕΤΣ εξαρτάται από τη ροή, με αποτέλεσμα, μικρή μείωση της εσωτερικής διαμέτρου να μειώνει το εύρος της ΔΡ και συνεπώς τη ροή και τον V_i . Επιπροσθέτως, μείωση της εσωτερικής διαμέτρου αυξάνει το μέγεθος της πτώσης της mPaw μεταξύ στόματος και κυψελίδας.

Η σχέση εισπνευστικού προς εκπνευστικό χρόνο ($T_i:T_c$) επηρεάζει τη μεταφορά πίεσης και όγκου προς τον πνεύμονα. Έχει βρεθεί ότι σε HFOV, υπό συνθήκες «ανοικτού πνεύμονα», εάν επιλεγεί $T_i = 50\%$ η διαφορά στην τιμή της mPaw μεταξύ στόματος και κυψελίδας είναι αμελητέα^{16,27}. Αντιθέτως, η επιλογή εισπνευστικού χρόνου (T_i) 33% έχει ως αποτέλεσμα την πτώση της mPaw λόγω υψηλότερης αντίστασης κατά την εισπνοή συγκριτικά με την εκπνοή. Η αύξηση της αντίστασης οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ύπαρξη του ενδοτραχειακού σωλήνα, και αυτό, γιατί η μείωση του εισπνευστικού χρόνου συνεπάγεται τη δημιουργία υψηλότερης αντίστασης ροής¹⁶. Επιπροσθέτως, ο βαθμός πτώσης της mPaw είναι ανάλογος της συχνότητας ταλάντωσης και αντιστρόφως ανάλογος της διαμέτρου του ενδοτραχειακού σωλήνα.



Εικόνα 4. Επίδραση της ενδοτικότητας και των περιφερικών αντιστάσεων στη διάδοση της πίεσης στην τραχεία και τις κυψελίδες. Προσομοίωση σε θεωρητικό μοντέλο πνεύμονα με συχνότητα 5 Hz, T_i 33%, εσωτερική διάμετρος ΕΤΣ 7,5 mm. Σχήμα A: Μετρήσεις με τιμές ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος μεταξύ 10 και 300 ml/cm H₂O. Παρατηρήστε ότι σε συνθήκες χαμηλής ενδοτικότητας παρατηρείται απότομη αύξηση της πίεσης τόσο στο κυψελίδες όσο και στην τραχεία. Σχήμα B: Τιμές ολικών περιφερικών αντιστάσεων μεταξύ 0,5 και 10 cm H₂O. s/L Παρατηρήστε ότι η πίεση στην τραχεία αυξάνεται αυξανόμενων των περιφερικών αντιστάσεων ενώ η κυψελιδική πίεση παραμένει αμετάβλητη (C =Compliance, R =Resistance, P_{alv} =Alveolar Pressure, P_{tr} =Tracheal Pressure)²⁸.

B. Μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος.

Η επιλογή της κατάλληλης συχνότητας στοχεύει στη διατήρηση επαρκούς κυψελιδικού αερισμού με περιορισμό κατά το δυνατόν της μετάδοσης πίεσης στα εγγύς και περιφερικά τμήματα του πνεύμονα και μειώνοντας κατά αυτόν τον τρόπο τον κίνδυνο εμφάνισης βαροτραύματος

Για την κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ της συχνότητας ταλάντωσης και των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος οι Venegas και Fredberg²² εισήγαγαν την έννοια «κόστος της πίεσης για την επίτευξη ροής» (“pressure cost of achieving flow”). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, το «κόστος πίεσης» ανά μονάδα μεταδιδόμενης ροής μειώνεται με την αύξηση της συχνότητας, λαμβάνοντας την ελάχιστη τιμή όταν η συχνότητα ταλάντωσης προσεγγίζει τη συχνότητα αντήχησης (f_0). Η f_0 εξαρτάται από τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος με βάση τη σχέση: $f_0 = 1/2\pi\sqrt{IC}$, όπου C και I η ενδοτικότητα και αδράνεια του αναπνευστικού συστήματος, αντίστοιχα.

Ελάχιστη συμπληρωματική απόσβεση της ΔΡ επι-

τυγχάνεται λίγο πιο πάνω από τη συχνότητα γωνίας (“corner frequency”, f_c), η οποία και εκφράζεται από τη σχέση:

$f_c = 1/2\pi RC$, όπου R η αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος.

Από τα παραπάνω συνάγεται ότι μικρότερη απόσβεση της ΔΡ επιτυγχάνεται όταν η επιλεγόμενη συχνότητα ταλάντωσης προσεγγίζει την f_c . Σε συνθήκες μειωμένης ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος (π.χ., σε ασθενείς με ARDS), η f_c αυξάνεται και αυτό σημαίνει ότι, προκειμένου να διατηρηθεί επαρκής κυψελιδικός αερισμός, θα πρέπει να αυξηθεί η καθοριζόμενη συχνότητα ταλάντωσης. Με βάση τα μέχρι τώρα δεδομένα, σε υγιή πνεύμονα, η f_0 και η f_c υπολογίζονται σε 2,7 Hz και 0,32 Hz αντίστοιχα. Εάν υποθέσουμε ότι η ενδοτικότητα σε ασθενείς με ARDS μειώνεται στο 1/10 της φυσιολογικής τιμής, τότε η f_0 είναι περίπου 8,6 Hz και η f_c περίπου 3,2 Hz²⁸. Από την άλλη, η αύξηση των αντιστάσεων μετατοπίζει την f_c σε χαμηλότερες συχνότητες, με αποτέλεσμα το «κόστος πίεσης του αερισμού» να αυξάνεται δραματικά για συχνότητες μεγαλύτερες της f_c .

Θεωρητικές *in vitro*²⁹ και *in vivo* μελέτες^{30,31} σε μοντέλα πνεύμονα έχουν δείξει ότι η απόσβεση των ταλαντώσεων εντός των αεραγωγών και των κυψελίδων εξαρτάται -ως επί το πλείστον- από την κατανομή, την ομοιογένεια και τα μηχανικά χαρακτηριστικά του πνεύμονα.

Όπως έχει ήδη προαναφερθεί, στην περίπτωση μειωμένης ενδοτικότητας, παρατηρείται αύξηση της μετάδοσης των πιέσεων ταλάντωσης προς τους αεραγωγούς και τις κυψελίδες (βλ. Εικόνα 4A)²⁸.

Η ανομοιογένεια του αερισμού αποτελεί πρόβλημα σε συχνότητες που χρησιμοποιούνται στον συμβατικό MA, εφόσον η κατανομή αερίων ελέγχεται κατά βάση από την κατανομή της ενδοτικότητας ανά περιοχή. Όσο όμως οι χρησιμοποιούμενες συχνότητες πλησιάζουν τη συχνότητα αντήχησης, η μεταφορά αερίων καθορίζεται κυρίως από τις αντιστάσεις, την αδράνεια και τις ιδιότητες των γωνιών διακλαδώσεως των κεντρικών αεραγωγών. Αύξηση των αντιστάσεων των περιφερικών αεραγωγών θα οδηγήσει σε αύξηση των ταλαντώσεων πίεσης στους αεραγωγούς εγγύς της απόφραξης, ενώ οι διακυμάνσεις ως προς τη μετάδοση πίεσης και όγκου προς τις κυψελίδες θα είναι μικρές (βλ. Εικόνα 4B)²⁸. Σε αυτήν την περίπτωση θα πρέπει η χορηγούμενη

συχνότητα να ρυθμίζεται κοντά στη συχνότητα γωνίας του πνεύμονα, έτσι ώστε να μειώνεται η πιθανότητα μετάδοσης επιβλαβών πιέσεων και ανάπτυξης κακώσεων από διάσχιση.

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΗFOV ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ARDS

Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα και ασθενείς με ARDS έχουν δείξει ότι ο συμβατικός μηχανικός αερισμός μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την ήδη υπάρχουσα βλάβη του πνευμονικού παρεγχύματος (ventilator induced lung injury, VILI)³²⁻³⁵. Ως προτεινόμενοι μηχανισμοί εμφάνισης VILI έχουν αναφερθεί η δημιουργία διαφυγής αέρα (barotrauma), η διάχυτη κυψελιδική βλάβη λόγω υπερχύσεως (volutrauma), η κυκλική σύμπτυξη και επανέκπτυξη των κυψελίδων (atelectrauma), καθώς και η απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής (biotrauma) με απώτερη επιπλοκή τη δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων³²⁻³⁵. Οι νέες στρατηγικές μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με ARDS -αναφέρονται ως προστατευτικός μηχανικός αερισμός- αποσκοπούν στην ελαχιστοποίηση της πνευμονικής βλάβης μέσω της εφαρμογής χαμηλού αναπνεόμενου όγκου ($V_t < 6 \text{ ml/kg}$ ιδεατού βάρους σώματος), PEEP μεγαλύτερης από το LIP της καμπύλης P-V, και μέσω περιορισμού της τελικοεισπνευστικής στατικής πίεσης³⁶⁻³⁸.

Μέχρι τώρα, δεδομένα από μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ARDS αποδεικνύουν ότι ο ΗFOV πληροί τα κριτήρια «προστατευτικού» μηχανικού αερισμού και ότι η εφαρμογή του σχετίζεται με τη μείωση της απελευθέρωσης τοπικών και συστηματικών φλεγμονωδών μεσολαβητών^{3,6,39}.

Αρχικές μελέτες σε νεογνά με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας έχουν δείξει ότι η εφαρμογή του ΗFOV σχετίζεται με βελτίωση της οξυγόνωσης, μείωση της ανάγκης χορήγησης επιφανειοδραστικού παράγοντα και πιθανή μείωση της βλάβης του πνεύμονα⁴⁰⁻⁴².

Στις πρώτες μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με ARDS ο ΗFOV εφαρμόστηκε ως «θεραπεία διάσωσης» ύστερα από αποτυχία στον συμβατικό μηχανικό αερισμό και βρέθηκε ότι η πρώιμη εφαρμογή ΗFOV (<7 ημέρες) σχετίζεται με υψηλότερη μέση πίεση αεραγωγών και βελτίωση της οξυγόνωσης^{9,43}.

Η πρώτη πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σύγκρισης του ΗFOV με τον συμβατικό μηχανικό

αερισμό σταθερής πίεσης (Pressure control) δημοσιεύτηκε από τους Derdak και συν¹⁰. Εκατόν σαράντα οκτώ ασθενείς με ARDS τυχαιοποιήθηκαν στην εφαρμογή συμβατικού μηχανικού αερισμού ή ΗFOV¹⁰. Οι συγγραφείς έδειξαν ότι οι ασθενείς της ομάδας του ΗFOV, συγκριτικά με αυτούς της ομάδας συμβατικού μηχανικού αερισμού, εμφάνισαν σημαντική βελτίωση του δείκτη οξυγόνωσης 16 ώρες μετά την έναρξη της εφαρμογής των δύο μοντέλων, χωρίς εντούτοις να διαπιστώνεται σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων έπειτα από 72 ώρες μηχανικού αερισμού. Επιπλέον, στους ασθενείς της ομάδας ΗFOV παρατηρήθηκε τάση βελτίωσης της επιβίωσης στις 30 ημέρες (37% έναντι 52%) και στους έξι μήνες (47% έναντι 59%)¹⁰.

Με βάση τα δεδομένα από τις προαναφερόμενες μελέτες συμπεραίνεται ότι η εφαρμογή ΗFOV σε ασθενείς με ARDS εμφανίζει αρκετά πλεονεκτήματα συγκριτικά με τον συμβατικό μηχανικό αερισμό. Ωστόσο θεωρούμε ότι ασφαλή συμπεράσματα θα προκύψουν μετά από τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης της πρώιμης εφαρμογής ΗFOV έναντι του συμβατικού μηχανικού αερισμού σε συνθήκες προστατευτικού αερισμού.

ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΟΥ ΗFOV

A. Επιλογή και προετοιμασία ασθενών

Η επιλογή της χρονικής στιγμής μετάβασης από τον συμβατικό στον υψίσυχο μηχανικό αερισμό δεν έχει μέχρι στιγμής επακριβώς καθοριστεί. Στις περισσότερες μελέτες σε ενήλικες, ο ΗFOV εφαρμόστηκε σε ασθενείς με σοβαρό ARDS μετά από αποτυχία στον συμβατικό ΜΑ^{9,43}. Από τις μελέτες αυτές γνωρίζουμε ότι η παρατεταμένη εφαρμογή συμβατικού αερισμού (>7 ημέρες) πριν την έναρξη του ΗFOV σχετίζεται με δυσμενή έκβαση των ασθενών⁴³.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που προτείνονται στη συνέχεια προέρχονται από κέντρα με μεγάλη εμπειρία στην εφαρμογή ΗFOV^{6,43}.

Οι ασθενείς στους οποίους θα εφαρμοστεί ΗFOV επιλέγονται με βάση τα εξής κριτήρια:

$\text{FiO}_2 > 0,60$ και/ή $\text{SpO}_2 < 88\%$ στον συμβατικό μηχανικό αερισμό και PEEP > 15 cm H₂O ή

$\text{P}_{\text{plat}} > 30$ cm H₂O ή

$\text{mPaw} \geq 24$ cm H₂O ή

$\text{P}_{\text{high}} \geq 35$ cm H₂O στον αερισμό με απελευθέρωση πίεσης αεραγωγών (APRV).

Πριν την έναρξη εφαρμογής HFOV πρέπει να προηγείται αναρρόφηση και έλεγχος βατότητας του ΕΤΣ. Σε περίπτωση αμφιβολιών συστήνεται η διενέργεια ταχείας βρογχοσκόπησης. Το μέγεθος, η σωστή θέση και η βατότητα του τραχειοσωλήνα αποτελούν ένα σημαντικό μέρος της παρακολούθησης και φροντίδας των ασθενών σε υψίσυχο αερισμό, διότι επηρεάζουν άμεσα την ανταλλαγή αερίων ανεξάρτητα, από την υποκείμενη παθολογία του πνεύμονα⁴⁴. Η αναρρόφηση των βρογχικών εκκρίσεων πρέπει να γίνεται επί κλινικής ενδείξεως και, ει δυνατόν, να αποφεύγεται κατά τις πρώτες δώδεκα ώρες. Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείται κλειστό σύστημα αναρρόφησης, ενώ, σε περίπτωση τυχαίας αποσύνδεσης του κυκλώματος, πρέπει να εφαρμόζεται “χειρισμός επιστράτευσης των κυψελίδων” (βλ. παρακάτω). Επιπλέον, ενδείξεις βρογχοαναρρόφησης αποτελούν η αιφνίδια αύξηση της ΔΡ σε συνδυασμό με τη μείωση των δονήσεων του θωρακικού τοιχώματος, η ανεξήγητη υπερκαπνία ή αύξηση των αναγκών σε F_iO_2 και η τοποθέτηση του ασθενούς από πριηνή σε ύπια θέση.

Η μερική απόφραξη του ΕΤΣ προκαλεί αύξηση των αντιστάσεων, με αποτέλεσμα, αφ' ενός μεν την αύξηση της τιμής της εγγύς ΔΡ (αλλαγή της ένδειξης στον αναπνευστήρα), αφ' ετέρου δε τη μείωση της μετρούμενης ΔΡ στην τρόπιδα. Η απόφραξη του ΕΤΣ είναι επίσης πολύ πιθανή, εάν η εγγύς ΔΡ αυξηθεί σταδιακά ή απότομα κατά >5 cm H_2O , σε συνδυασμό με μείωση των δονήσεων του θωρακικού τοιχώματος, αμφοτερόπλευρη μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος και αύξηση των αναγκών σε F_iO_2 . Η υποψία πλήρους απόφραξης πρέπει να εγείρεται όταν παρατηρούνται τα προαναφερόμενα φαινόμενα και η ΔΡ αυξάνεται >10 cm H_2O . Σε αυτήν την περίπτωση θα πρέπει να διενεργείται επείγουσα αλλαγή τραχειοσωλήνα⁴⁴.

Για την εξασφάλιση της ομαλής λειτουργίας του HFOV απαιτείται τιτλοποίηση της χορηγούμενης καταστολής και αναλγησίας. Σημειώνεται ότι δεν είναι αναγκαία η καταστολή όλων των αυτόματων αναπνευστικών προσπαθειών του ασθενή, εφόσον αυτές δεν προκαλούν σημαντικές διακυμάνσεις της mPaw⁴⁴.

B. Cuff leak (Αφαίρεση ποσότητας αέρος από τον αεροθάλαμο του ΕΤΣ)

Η ύπαρξη διαφυγής αέρα από τον αεροθάλαμο του

ΕΤΣ κατά τον HFOV αυξάνει την αποβολή CO_2 μέσω διαφόρων μηχανισμών και επιτρέπει τη χρησιμοποίηση χαμηλότερης ΔΡ και υψηλότερων συχνοτήτων με σκοπό την ελαχιστοποίηση της πνευμονικής βλάβης που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό⁵. Αρχικά αυξάνεται η παράπλευρη ροή αερίου και στη συνέχεια αφαιρείται ποσότητα αέρα από τον αεροθάλαμο του ΕΤΣ, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται πτώση της mPaw κατά 5-7 cm H_2O . Ακολούθως η mPaw ρυθμίζεται εκ νέου στο προηγούμενο επίπεδο.

Γ. Χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων (Lung recruitment maneuvers, LRM)

Οι χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων εφαρμόζονται για τη βελτίωση της οξυγόνωσης ύστερα από χειρισμούς όπως η βρογχοαναρρόφηση, η βρογχοσκόπηση, οι τυχαίες αποσυνδέσεις του κυκλώματος και κατά την αρχική μετάβαση από τον συμβατικό ΜΑ στον HFOV. Για την εφαρμογή χειρισμού στράτευσης αρχικά ο συναγερός του ανώτερης πίεσεως ρυθμίζεται στα 50 cm H_2O και, εάν έχει προηγηθεί cuff leak, φουσκώνεται επαρκώς ο αεροθάλαμος του ΕΤΣ. Ακολούθως αυξάνεται η mPaw κατά περίπου 10 cm H_2O πάνω από την αρχική της τιμή για 40-60 sec. Κατά τη διάρκεια του χειρισμού ο ταλαντωτής τίθεται εκτός λειτουργίας, έτσι ώστε να περιορίζεται η περιφερική μετάδοση της ΔΡ και να διατηρείται σταθερή η mPaw⁴⁴.

Δ. Εφύγραση και θέρμανση των χορηγούμενων αερίων κατά τον HFOV

Η ύγραση και η θέρμανση των χορηγούμενων αερίων σε HFOV επιτυγχάνεται μέσω συνεχούς διοχέτευσης αυτών διαμέσου ενός εξωτερικού υγραστήρα. Η θερμοκρασία του εισπνεόμενου αερίου πρέπει να παρακολουθείται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στον αεραγωγό του ασθενούς και να κυμαίνεται μεταξύ 37° και 39° C⁴⁴.

Ε. Παρακολούθηση των μεταβολών των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος

Κατά τον HFOV η παρακολούθηση των μεταβολών των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος γίνεται έμμεσα μέσω εκτίμησης των αλλαγών στη ΔΡ και στη mPaw^{45,46}. Για παράδειγμα, αύξηση της τιμής της ΔΡ χωρίς ταυτόχρονη αλλαγή της mPaw μπορεί να αποτελεί

ένδειξη είτε αιφνίδιας μείωσης του πνευμονικού όγκου (π.χ. ενδοβρογχική διασωλήνωση), είτε αύξησης των αντιστάσεων του ΕΤΣ ή των αεραγωγών. Αντιθέτως, μείωση της τιμής της ΔΡ αποτελεί ένδειξη αυξανόμενου πνευμονικού όγκου. Κυμαινόμενα cuff leaks του ΕΤΣ ή αυτόματη αναπνευστική προσπάθεια μπορεί επίσης να διαφοροποιήσουν τις τιμές της ΔΡ. Αλλαγές στην ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος μπορεί να προκαλέσουν διαφορετικές αλλαγές στη ΔΡ και στην mPaw, παρόμοιες αυτών που παρατηρούνται σε αλλαγές των αντιστάσεων των αεραγωγών. Πτώση της mPaw (χωρίς σημαντική αλλαγή στη ΔΡ) μπορεί να είναι ένδειξη νεοεμφανιζόμενης ή επιδεινούμενης διαφυγής αέρος^{45,46}.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΗΦΟV

Η δημιουργία πνευμοθώρακα υπό τάση μπορεί να μην προκαλέσει σε όλες τις περιπτώσεις αλλαγές των αναγραφόμενων τιμών της ΔΡ ή της mPaw. Έτσι, την πρώτη κλινική ένδειξη μπορεί να αποτελεί η υπόταση και η υποξαιμία⁴⁷. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι η συχνότητα εμφάνισης πνευμοθώρακα σε ενήλικες υπό ΗΦΟV διαφέρει συγκρινόμενη με εκείνη υπό συμβατικό ΜΑ. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι οι διαφυγές αέρος μπορούν να μειωθούν χρησιμοποιώντας χαμηλότερες τιμές mPaw και ΔΡ, υψηλότερες συχνότητες και μικρότερους χρόνους εισπνοής⁴⁵.

SUMMARY

High frequency oscillatory ventilation

P. Alexandropoulou, E. Kondili, D. Georgopoulos

*High frequency oscillatory ventilation is an alternative mode of mechanical ventilation featuring a combination of high respiratory rate and low tidal volume. Compared to conventional mechanical ventilation, it presents essential differences in principles of operation and mechanisms ensuring adequate blood gas exchange. The applied mean airway pressure is constant and produced by adjustable collateral airflow. Ventilation is achieved through an electromechanical oscillating piston, creating a pressure difference (ΔP) superimposed to the mean airway pressure. Thus, there is a constant cyclic volume supply; tidal volume is proportional to the pressure difference (ΔP). HFOV was initially applied only in neonates with acute respiratory distress syndrome. In the last decade, its use has expanded to adults with ARDS. Considering to-date available evidence, the use of HFOV in adults with ARDS has many advantages over conventional mechanical ventilation. Nevertheless, further comparative controlled randomized studies are necessary. **Pneumon 2006, 19(3):180-191.***

Key words: mechanical ventilation, high frequency oscillatory ventilation.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Slutsky AS, Drazen JM. Ventilation with small tidal volumes. *N Engl J Med* 2002; 347:630-631.
2. Lunkenheimer PP, Rafflenbeul W, Keller H, Frank I, Dickhut HH, Fuhrmann C. Application of transtracheal pressure oscillations as a modification of "diffusing respiration". *Br J Anaesth* 1972; 44:627.
3. Imai Y, Slutsky AS. High-frequency oscillatory ventilation and ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:S129-134.
4. Krishnan JA, Brower RG. High-frequency ventilation for acute lung injury and ARDS. *Chest* 2000; 118:795-807.
5. Derdak S. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adult patients. *Crit Care Med* 2003; 31:S317-323.
6. Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, Bowman D, Matte-Martyn A, Bachman T, Smith T, Stewart TE. High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience. *Chest* 2004; 126:518-527.
7. Slutsky AS. High frequency oscillations: physiologic considerations. *Med Instrum* 1985; 19:199-202.
8. Wood B, Karna P, Adams A. Specific compliance and gas exchange during high-frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med* 2002; 30:1523-1527.

9. Fort P, Farmer C, Westerman J, Johannigman J, Beninati W, Dolan S, Derdak S. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome – a pilot study. *Crit Care Med* 1997; 25:937-947.
10. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, Carlin B, Lowson S, Granton J. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:801-808.
11. van Genderingen HR, van Vught JA, Jansen JR, Duval EL, Markhorst DG, Versprille A. Oxygenation index, an indicator of optimal distending pressure during high-frequency oscillatory ventilation? *Intensive Care Med* 2002; 28:1151-1156.
12. Pillow JJ, Sly PD, Hantos Z, Bates JH. Dependence of intrapulmonary pressure amplitudes on respiratory mechanics during high-frequency oscillatory ventilation in preterm lambs. *Pediatr Res* 2002; 52:538-544.
13. Goldstein D, Slutsky AS, Ingram RH, Jr., Westerman P, Venegas J, Drazen J. CO₂ elimination by high frequency ventilation (4 to 10 Hz) in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:251-255.
14. Rossing TH, Slutsky AS, Lehr JL, Drinker PA, Kamm R, Drazen JM. Tidal volume and frequency dependence of carbon dioxide elimination by high-frequency ventilation. *N Engl J Med* 1981; 305:1375-1379.
15. Slutsky AS, Kamm RD, Rossing TH, Loring SH, Lehr J, Shapiro AH, Ingram RH Jr, Drazen JM. Effects of frequency, tidal volume, and lung volume on CO₂ elimination in dogs by high frequency (2-30 Hz), low tidal volume ventilation. *J Clin Invest* 1981; 68:1475-1484.
16. Pillow JJ, Neil H, Wilkinson MH, Ramsden CA. Effect of I/E ratio on mean alveolar pressure during high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol* 1999; 87:407-414.
17. van de Kieft MD, D. Effects of endotracheal cuff leak on gas flow patterns in mechanical test lung module during high frequency oscillatory ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A178.
18. Slutsky AS. Mechanisms affecting gas transport during high-frequency oscillation. *Crit Care Med* 1984; 12:713-717.
19. Chang HK. Mechanisms of gas transport during ventilation by high-frequency oscillation. *J Appl Physiol* 1984; 56:553-563.
20. Drazen JM, Kamm RD, Slutsky AS. High-frequency ventilation. *Physiol Rev* 1984; 64:505-543.
21. Taylor G. Dispersion of soluble matter in solvent flowing slowly through a tube. In *R Soc Lond Ser* 1953; 219:186-193.
22. Fredberg JJ: Augmented diffusion in the airways can support pulmonary gas exchange. *J Appl Physiol* 1980; 49:232-238.
23. High KC, Ultman JS, Karl SR. Mechanically induced pendelluft flow in a model airway bifurcation during high frequency oscillation. *J Biomech Eng* 1991; 113:342-347.
24. Armengol J, Jones RL, King EG. Collateral ventilation during high-frequency oscillation in dogs. *J Appl Physiol* 1985; 58:173-179.
25. Slutsky AS. Gas mixing by cardiogenic oscillations: a theoretical quantitative analysis. *J Appl Physiol* 1981; 51:1287-1293.
26. Venegas JG, Hales CA, Strieder DJ. A general dimensionless equation of gas transport by high-frequency ventilation. *J Appl Physiol* 1986; 60:1025-1030.
27. Hatcher D, Watanabe H, Ashbury T, Vincent S, Fisher J, Froese A. Mechanical performance of clinically available, neonatal, high-frequency, oscillatory-type ventilators. *Crit Care Med* 1998; 26:1081-1088.
28. Pillow JJ. High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit Care Med* 2005; 33:S135-141.
29. Pillow JJ, Wilkinson MH, Neil HL, Ramsden CA. In vitro performance characteristics of high-frequency oscillatory ventilators. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1019-1024.
30. Pillow JJ, Sly PD, Hantos Z. Monitoring of lung volume recruitment and derecruitment using oscillatory mechanics during high-frequency oscillatory ventilation in the preterm lamb. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:172-180.
31. van Genderingen HR, van Vught AJ, Duval EL, Markhorst DG, Jansen JR. Attenuation of pressure swings along the endotracheal tube is indicative of optimal distending pressure during high-frequency oscillatory ventilation in a model of acute lung injury. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33:429-436.
32. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, Cutz E, Liu M, Keshavjee S, Martin TR, Marshall JC, Ranieri VM, Slutsky AS. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003; 289:2104-2112.
33. Plotz FB, Slutsky AS, van Vught AJ, Heijnen CJ. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses.

- Intensive Care Med 2004; 30:1865-1872.
34. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1721-1725.
 35. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000; 284:43-44.
 36. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308.
 37. Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. *Chest* 2001; 120:1347-1367.
 38. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327-336.
 39. Imai Y, Nakagawa S, Ito Y, Kawano T, Slutsky AS, Miyasaka K. Comparison of lung protection strategies using conventional and high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol* 2001; 91:1836-1844.
 40. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, Gutierrez J, Berens RJ, Anglin DL. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 1994; 22:1530-1539.
 41. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347:643-652.
 42. Plavka R, Kopecky P, Sebron V, Svihovec P, Zlatohlavkova B, Janus V. A prospective randomized comparison of conventional mechanical ventilation and very early high frequency oscillatory ventilation in extremely premature newborns with respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1999; 25:68-75.
 43. Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC, Merker D, Groll RJ, Cooper AB, MacDonald RJ, Stewart TE. Prospective trial of high-frequency oscillation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29:1360-1369.
 44. Higgins J, Estetter B, Holland D, Smith B, Derdak S. High-frequency oscillatory ventilation in adults: respiratory therapy issues. *Crit Care Med* 2005; 33:S196-203.
 45. Ellsbury DL, Klein JM, Segar JL. Optimization of high-frequency oscillatory ventilation for the treatment of experimental pneumothorax. *Crit Care Med* 2002; 30:1131-1135.
 46. Holland DOKG. Monitoring proximal and carinal amplitude changes in the airway resistance and lung compliance during high-frequency oscillatory ventilation. *Journal of Respiratory Care* 1999; 44.
 47. Morison DDS. High frequency oscillatory ventilator parameter changes in response to simulated clinical conditions using a mechanical test lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 163.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Αλγόριθμος εφαρμογής Υψίσχυνου Ταλαντευτικού Αερισμού (HFOV) σε ενήλικες ασθενείς με ARDS

A. Προετοιμασία ασθενούς

- Προσαρμογή καταστολής και αναλγησίας
- Χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών εφόσον παρατηρηθεί πτώση SaO₂ οφειλόμενη σε αυτόματες αναπνευστικές κινήσεις
- Έλεγχος βατότητας τραχειοσωλήνα – Επί αμφιβολίας διενέργεια βρογχοσκοπησης.
- Κατά τη μετάβαση από τον συμβατικό μηχανικό αερισμό σε HFOV, αποκλεισμός τραχειοσωλήνα με λαβίδα για την αποφυγή σύγκλισης κυψελίδων

B. Ρύθμιση Οξυγόνωσης

1. Αρχικές παράμετροι αερισμού

- Ρύθμιση της αρχικής mPaw 3-5 cm H₂O πάνω από την αντίστοιχη τιμή σε συμβατικό μηχανικό αερισμό.
- Αφαίρεση ποσότητας αέρα από τον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα (cuff leak) με αντίστοιχη πτώση της mPaw κατά 5-8 cm H₂O.
- Εκ νέου ρύθμιση της mPaw σε τιμή που αντιστοιχεί σε 3-5 cm H₂O πάνω από την αντίστοιχη τιμή σε συμβατικό μηχανικό αερισμό.
- FiO₂ 100%
- Ρύθμιση του εισπνευστικού χρόνου στο 33% του συνολικού αναπνευστικού χρόνου

2. Χειρισμοί στράτευσης κυψελίδων

Εφαρμογή: Επί σοβαρής υποξυγοναιμίας και αποκορεσμού μετά από αναρρόφηση βρογχικών κρίσεων, βρογχοσκοπησης ή αποσύνδεσης του αναπνευστικού κυκλώματος

Τεχνική: Αρχικά φουσκώνεται ο αεροθάλαμος του τραχειοσωλήνα και στη συνέχεια εφαρμόζεται mPaw 40-50 cm H₂O επί 40-60 sec με απενεργοποιημένο ταλαντωτή

3. SaO₂ <88%

- Αύξηση mPaw ανά 3 cm H₂O κάθε 30-60 min (μέγιστη τιμή 45 cm H₂O)

Γ. Ρύθμιση αερισμού

- Ο στόχος είναι η εφαρμογή υψηλότερης συχνότητας με όσο το δυνατόν χαμηλότερη ΔΡ για την αποφυγή βλάβης στο πνευμονικό παρέγχυμα.
- Εφαρμογή cuff leak (βλέπε “αρχικές παράμετροι αερισμού”)
- Ρύθμιση αρχικής ΔΡ σε 20 cm H₂O πάνω από την PaCO₂ ή στο επίπεδο όπου παρατηρούνται εμφανείς δονήσεις του θωρακικού τοιχώματος (σύνηθες εύρος 60-90 cm H₂O).
- Ρύθμιση αρχικής συχνότητας σε 5-6 Hz (ή χαμηλότερα επί σοβαρής υπερχαπνίας)
- Έλεγχος αερίων αίματος 15 min μετά την εισαγωγή σε HFOV και προσαρμογή της ΔΡ (ανά 10 cm H₂O) και της συχνότητας (ανά 1 Hz) με βάση PaCO₂ και pH (στόχος pH > 7,2). Διενέργεια βρογχοσκοπησης επί ανθεκτικής υπερχαπνίας.

Δ. Μετάβαση σε συμβατικό μηχανικό αερισμό

- Μετάβαση σε συμβατικό μηχανικό αερισμό όταν:
FiO₂ 40%, SpO₂ >88%, mPaw 20-24 cm H₂O
- Όταν η mPaw είναι >35 cm H₂O, γίνεται προσπάθεια μείωσης ανά 2-3 cm H₂O κάθε 4-6 ώρες
- Όταν η mPaw προσεγγίζει την τιμή των 20 cm H₂O, επαναφορά σε συμβατικό μηχανικό αερισμό με συνθήκες προστατευτικού μηχανικού αερισμού.

Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση στη μαζική αιμόπτυση

Σ. Νικολούζος¹,
Α. Σταματελόπουλος²

¹Β' Χειρουργικό Τμήμα Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»,
²Θωρακοχειρουργικό Τμήμα Ε.Α.Ν.Π. «Μεταξά»

Λέξεις ευρετηρίου: αιμόπτυση, βρογχοσκόπηση, φυματίωση, βρογχιεκτασία, ασπεργίλλωμα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η μαζική αιμόπτυση ορίζεται ως απώλεια μεγαλύτερη από 600 ml από τον πνεύμονα σε 24 ώρες. Το ποσοστό θνητότητας κυμαίνεται περί το 13% και σχετίζεται κυρίως με τον κίνδυνο ασφυξίας και όχι με την αιμορραγία αυτήν καθ' αυτήν. Η πιο συχνή αιτία ακόμα και στις μέρες μας παραμένει η φυματίωση. Η διάγνωση και η αντιμετώπιση περιλαμβάνουν απαραίτητα μία απλή ακτινογραφία θώρακα καθώς και επείγουσα βρογχοσκόπηση με τη χρήση άκαμπτου βρογχοσκοπίου 10 mm. Οι θεραπευτικές επιλογές εξαρτώνται από την κλινική κατάσταση του ασθενή και από τα ευρήματα. Υπό γενική αναισθησία πραγματοποιείται βρογχοσκόπηση και η αιμορραγία ελέγχεται έτσι ώστε να αποτρέψουμε βλάβες στον υγιή πνεύμονα. Η συντηρητική αντιμετώπιση περιλαμβάνει βρογχοσκόπηση, καθαρισμό των αεραγωγών από αίμα και πήγματα, έλεγχο του βήχα και κλινοστατισμό. Οι ασθενείς με κυστική ίνωση ίσως χρειαστούν επιπωματισμό με καθετήρα φέροντα μπालονάκι. Οι ασθενείς με ασπεργίλλωμα παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο για κατακλυσμιαία αιμορραγία και πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά προχωρώντας σε χειρουργική αντιμετώπιση το συντομότερο δυνατόν. Η αρτηριογραφία ενδείκνυται σε ασθενείς με μαζική αιμόπτυση όπου δεν δύναται να εντοπιστεί το σημείο της αιμορραγίας. Ο κίνδυνος τετραπληγίας πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη σε συνάρτηση πάντα με την όλη κατάσταση του ασθενή. *Πνεύμων 2006, 19(3):192-201.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αιμόπτυση είναι η απόχρεμψη καθαρού αίματος ή αιμοβαφών πτυέλων¹.

Η πηγή του αίματος στην αληθή αιμόπτυση μπορεί να είναι από το πνευμονικό παρέγχυμα ή το τραχειοβρογχικό δέντρο². Αιμορραγία από το στόμα ή τον ρινοφάρυγγα πρέπει να αποκλείεται με προσοχή. Αίμα από το πεπτικό σωλήνα μπορεί να προκαλέσει διαγνωστική σύγχυση, ιδιαίτερα

αν η απώλεια αίματος είναι εξαιρετικά ταχεία. Η μαζική αιμορραγία εντός των αεροφόρων οδών συνιστά, λόγω της επερχόμενης ασφυξίας, εξαιρετικό κίνδυνο για τη ζωή³. Η πλήρωση του τραχειοβρογχικού δέντρου με αίμα είναι η αιτία θανάτου ασθενών που παρουσιάζουν μαζική αιμόπτυση, ενώ η αιμορραγία σπανίως αποτελεί από μόνη της αυτοτελή αιτία θανάτου⁴.

Τα τελευταία τριάντα χρόνια έχουν δημοσιευθεί πάρα πολλά επιστημονικά άρθρα και εργασίες που έχουν ως αντικείμενο την αιμόπτυση και τα οποία εστίασαν την προσοχή τους στο ζήτημα της μαζικής αιμορραγίας. Παρόλα αυτά δεν υπάρχει μέχρι σήμερα ένας κοινώς αποδεκτός ορισμός του τί εννοούμε λέγοντας «μαζική αιμόπτυση»⁵. Η μαζική αιμόπτυση ορίζεται (με τρόπο που ποικίλλει από συγγραφέα σε συγγραφέα) ως αιμόπτυση >100 – 1000 ml αίματος σε 24-48 ώρες. Εμείς συμβατικά θα χρησιμοποιήσουμε ως μέτρο τον «κλασικό» ορισμό, που αναφέρεται σε απώλειες αίματος >600 ml σε 24 ώρες⁵.

Ένα δεύτερο σημαντικό σημείο που πρέπει να τονιστεί είναι ο κίνδυνος εισρόφησης, ιδίως σε ασθενείς με περιορισμένες αναπνευστικές εφεδρείες λόγω υποκείμενης πνευμονοπάθειας. Σε αυτούς τους ασθενείς ακόμα και μικρή ποσότητα αίματος στο τραχειοβρογχικό δέντρο είναι ικανή να οδηγήσει σε οξεία απόφραξη των αεραγωγών και σε ασφυξία. Αξίζει να σημειωθεί ότι η θνητότητα, ακόμα και σε ασθενείς χωρίς αναπνευστικά προβλήματα, πάντα παραμένει συνάρτηση της ποσότητας αίματος που αιμοπτύουν⁶.

Αν και σε μόλις 5% των ασθενών που παρουσιάζουν αιμόπτυση μπορεί αυτή να χαρακτηριστεί ως μαζική, η θνητότητα μπορεί να φτάσει ποσοστό 7%-32%, πράγμα που δείχνει την αναγκαιότητα μιας έγκαιρης διάγνωσης και ακόμα μιας πιο έγκαιρης αντιμετώπισης³.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία της μαζικής αιμόπτουσης σε μια μεγάλη σειρά 501 ασθενών⁷ φαίνεται στον πίνακα 1. Η πιο συχνή αιτία είναι η φυματίωση. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η νόσος προκαλεί αιμορραγίες είναι διάφοροι και ποικίλλουν ανάλογα με το στάδιο, την εκδήλωση και τον εντοπισμό της νόσου. Στην περίπτωση οξείας εξιδρωματικής βλάβης, εξαιτίας της ρίκνωσης του πνευμονικού παρεγχύματος, η αιμορραγία είναι αποτέλεσμα νέκρωσης

Πίνακας 1. Αιτίες Μαζικής Αιμόπτουσης

Διάγνωση	Αριθμός	%
Φυματίωση	420	
ενεργός	216	43,1
παλαιά	204	40,7
Βρογχιεκτασίες	37	7,4
Νεοπλάσματα	11	2,2
Άλλες αιτίες	23	4,6
Ιδιοπαθής	10	2
Σύνολο	501	100

ενός μικρού κλάδου μιας πνευμονικής αρτηρίας ή φλέβας. Στην περίπτωση παρουσίας σπηλαιών, η αιμορραγία οφείλεται στη ρήξη ενός ψευδοανευρύσματος κλάδου κυρίως βρογχικής (σπανιότερα πνευμονικής) αρτηρίας που διασχίζει το τοίχωμα μιας κοιλότητας (ανεύρυσμα Rasmussen)⁸. Σπανιότερα, ένας αποπιτανωμένος πυλαίος λεμφαδένας μπορεί να διαβρώσει τους αεραγωγούς προκαλώντας αιμορραγία (βρογχολιθίαση).

Τέλος, η φυματίωση, καταστρέφοντας την αρχιτεκτονική του πνευμονικού παρεγχύματος, προδιαθέτει στη δημιουργία βρογχιεκτασιών. Οι βρογχιεκτασίες χαρακτηρίζονται από αναστομώσεις μεγάλων κλάδων των βρογχικών αρτηριών με τις πνευμονικές αρτηρίες που προκαλούν επεισόδια αιμόπτουσης².

Ο καρκίνος, σε αντίθεση με ότι πιστεύονταν στο παρελθόν, αποτελεί μια σχετικά σπάνια αιτία μαζικής αιμόπτουσης, αφού μόλις το 20% των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα παρουσιάζουν επεισόδια αιμόπτουσης, ενώ η μαζική αιμόπτυση είναι εξαιρετικά σπάνια³.

Αυτή παρατηρείται κυρίως μετά από διήθηση των κεντρικών πνευμονικών αρτηριών (ιδιαίτερα στην περίπτωση επιδερμοειδών καρκινωμάτων⁹), είτε λόγω εμφάνισης νεόπλαστων βρογχικών αρτηριών (συνήθως αφορά πρωτοπαθή νεοπλάσματα). Τα καρκινοειδή, λόγω θέσης και αυξημένης αγγείωσης, μπορούν να προκαλέσουν μαζική αιμορραγία. Οι όγκοι του μεσοθωρακίου, ειδικά το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου, μπορεί να διηθήσουν απευθείας το τραχειοβρογχικό δέντρο, προκαλώντας μαζική αιμόπτυση.

Στις άλλες αιτίες περιλαμβάνονται: Ασπεργίλλωμα, νεκρωτική πνευμονίτιδα, απόστημα πνεύμονα, κάκωση θώρακα, ξένο σώμα, ιατρογενή αιτία (καθετηρια-

σμός πνευμονικής αρτηρίας με καθετήρα Swan-Ganz¹⁰, βρογχοσκόπηση), πνευμονική εμβολή, σαρκοείδωση, αρτηριοφλεβική επικοινωνία, κυστική ίνωση, στένωση μιτροειδούς, συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες, βρογχοαγγειακά συρίγγια (αορτοβρογχικό συρίγγιο¹¹), διάμεσες νόσοι των πνευμόνων (συστηματικός ερυθριματώδης λύκος, σύνδρομο Goodpasture, ιδιοπαθής πνευμονική αιμοσιδήρωση, οξώδης πολυαρτηρίτιδα, κοκκιωματώση Wegener, νόσος του Behçet, αρτηρίτιδα Takayasu¹²).

Ιδιαίτερη μνεία χρήζει ο όρος ιδιοπαθής αιμόπτυση. Σε ποσοστό 8-15% των περιπτώσεων (σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της μελέτης που φαίνονται στον πίνακα 1, σύμφωνα με την οποία το ποσοστό αυτό μόλις αγγίζει το 2%⁷), δεν καθίσταται δυνατό να διαγνωστεί η αιτιολογία της αιμορραγίας.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση βασίζεται τόσο στην κλινική αξιολόγηση του ασθενή όσο και στις απεικονιστικές μεθόδους. Η λεπτομερής λήψη ιστορικού είναι απαραίτητη δεδομένου ότι μπορεί να μας βοηθήσει να υπερβούμε σημαντικά διλήμματα στη διαφορική διάγνωση. Είναι αλήθεια ότι περιπτώσεις αιματέμεσης π.χ. λόγω πεπτικού έλκους ή κρισών οισοφάγου αναγνωρίζονται σχετικά εύκολα, όμως περιπτώσεις αιμορραγιών προερχόμενων για παράδειγμα από το ρινοφάρυγγα ή ακόμα από τη στοματική κοιλότητα (ούλα) μπορεί να δημιουργήσουν προβλήματα στη διαφοροδιάγνωση. Απαραίτητες πληροφορίες είναι: 1. Η ποσότητα και η όψη του αίματος, 2. Η χρονική διάρκεια της αιμόπτουσης, 3. Η παρουσία ή όχι θωρακικού άλγους, 4. Η σχέση αιμόπτουσης με σωματική άσκηση, θέση του ασθενή ή βήχα, 5. Προϋπάρχοντα πνευμονολογικά ή καρδιολογικά νοσήματα, 6. Το κάπνισμα. Συνήθως οι ασθενείς πριν από ένα επεισόδιο μαζικής αιμόπτουσης αναφέρουν παροδικά επεισόδια αιμόπτουσης μικρότερης έκτασης στο παρελθόν, βήχα, απόχρεμψη και πιθανή απώλεια βάρους.

Τα ευρήματα κατά την ακρόαση θώρακος ποικίλλουν. Συχνά συριγμοί ή υγροί ρόγχοι αντικατοπτρίζουν την παρουσία εισρόφησης αίματος σε πρώιμα στάδια, ακόμα και πριν η πρωτοπαθής βλάβη εκδηλωθεί με μαζική αιμορραγία¹³.

Εφόσον υπάρχουν βάσιμες υποψίες μπορούμε να προχωρήσουμε σε απλές διαγνωστικές εξετάσεις όπως

δερματικές δοκιμασίες φυματίνης, καλλιέργειες πτυέλων για μύκητες και βακτηρίδια καθώς και κυτταρολογική εξέταση των πτυέλων.

Η απλή ακτινογραφία θώρακα είναι εξαιρετικά χρήσιμη. Οι βλάβες που απεικονίζονται, ιδιαίτερα αν είναι μονόπλευρες, είναι ενδεικτικές για το πάσχον τμήμα του πνεύμονα. Συνήθως παρατηρούνται διηθητικά στοιχεία, ατελεκτασίες, σπηλαιοποίηση ή μάζες. Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών η αρχική ακτινογραφία εκτιμάται ως φυσιολογική¹⁴. Η ακτινογραφία θώρακα είναι χρήσιμη όχι μόνο για την εντόπιση του σημείου που αιμορραγεί αλλά και για την διαπίστωση τυχών εισρόφησης. Απεικονιστικά στοιχεία συμβατά με εισρόφηση συνήθως παρατηρούνται πρώτα στο πάσχον τμήμα του πνεύμονα, αν και δεν είναι απίθανο με την πάροδο του χρόνου να εξελιχθούν σε αμφοτερόπλευρα ευρήματα. Η απεικόνιση αμφοτερόπλευρων διηθήσεων είναι ενδεικτική διάχυτης πνευμονοπάθειας ή μονόπλευρης βλάβης σε ασθενή που παρουσιάζει ήδη εισρόφηση¹⁵.

Μετά την απλή ακτινογραφία θώρακα η βρογχοσκόπηση είναι η εξέταση που θα χρησιμοποιήσουμε για τον εντοπισμό του τμήματος του πνεύμονα που αιμορραγεί. Είναι εξαιρετικά χρήσιμη ειδικά στην περίπτωση αμφοτερόπλευρων ακτινολογικών ευρημάτων. Δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη βρογχοσκόπηση ασθενών με μαζική αιμόπτυση. Η βρογχοσκόπηση με τη χρήση άκαμπτου βρογχοσκοπίου 10 mm κατά τη διάρκεια ενεργής αιμορραγίας είναι η μέθοδος εκλογής¹⁶. Το άκαμπτο βρογχοσκόπιο εκτός από την άριστη επισκόπηση επιτρέπει τον αερισμό του ασθενή και την αναρρόφηση του αίματος και των πτημάτων του τραχειοβρογχικού δέντρου. Επίσης, λόγω του μεγάλου αυλού που διαθέτει επιτρέπει τη διόδο καθετήρων μεγάλης διαμέτρου. Ένα εύκαμπτο βρογχοσκόπιο μπορεί να εισαχθεί διαμέσου του αυλού του άκαμπτου βρογχοσκοπίου δίνοντας τη δυνατότητα μιας λεπτομερέστερης εξέτασης τμημάτων του τραχειοβρογχικού δέντρου, αφού έχουμε σε πρώτο χρόνο ελέγξει την αιμορραγία³. Σε γενικές γραμμές, η βρογχοσκόπηση με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο ενδείκνυται σε δεύτερο χρόνο για πληρέστερο έλεγχο. Η βρογχοσκόπηση αυτή καθαντή μας επιτρέπει να αποφασίσουμε εάν ο ασθενής θα λάβει συντηρητική, ενδοσκοπική ή χειρουργική αντιμετώπιση.

Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών η μαζική αιμόπτυση οφείλεται σε αιμορραγία των βρογχικών αρτηριών.

Σε ένα ποσοστό λιγότερο του 10% η αιμορραγία αφορά στις πνευμονικές αρτηρίες, ενώ σπανιότατα αφορά σε άλλα αγγεία όπως τις υποκλειδίδιους, τις μαυγαλαιίδες, τις μεσοπλεύριες και τις φρενικές αρτηρίες³. Ο εκλεκτικός καθετηριασμός των βρογχικών αρτηριών αναδεικνύει τις ακριβείς ανατομικές βλάβες. Η βρογχοσκόπηση πρέπει πάντα να προηγείται της αγγειογραφίας με σκοπό την αναγνώριση του σημείου της αιμορραγίας πράγμα που θα μας επιτρέψει να έχουμε μια επιτυχή αξιολόγηση των αγγειογραφικών απεικονιστικών δεδομένων¹⁷.

Εάν με τη βρογχοσκόπηση δεν καταστεί δυνατό να εντοπίσουμε την αιμορραγία, τότε ενδείκνυται να προχωρήσουμε σε μια συστηματική αμφοτερόπλευρη αρτηριογραφία των βρογχικών, των πνευμονικών και των άλλων παράπλευρων αρτηριών ώστε να ανακαλύψουμε την πηγή της αιμορραγίας. Τα ευρήματα ποικίλλουν και μπορούν να μας δώσουν σαφείς ενδείξεις σχετικά με την αιτιολογία της αιμόπτυσης. Στη φυματίωση παρατηρείται υπερπλασία των βρογχικών αρτηριών με παρουσία πολυάριθμων κλάδων κυρίως πλησίον των σπηλαίων. Στις βρογχιεκτασίες αναγνωρίζεται μεγέθυνση του εγγύς τμήματος της βρογχικής αρτηρίας η οποία έχει ελικοειδή πορεία γύρω από τους εκτασιακούς βρόγχους δίνοντας στην πορεία της πολυάριθμους κλάδους. Στην περίπτωση νεοπλασματος δεν παρατηρείται σημαντική αύξηση της διαμέτρου της βρογχικής αρτηρίας, αλλά πάρα πολλοί ακανόνιστοι κλαδίσκοι εκφύονται γύρω από τον όγκο. Ο εκλεκτικός καθετηριασμός των πνευμονικών αρτηριών ενδείκνυται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπως, πνευμονικά αποστήματα, φυματίωση με παρουσία ανευρυσμάτων Rasmussen και σε αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες^{2,3}. Τα αρτηριογραφικά ευρήματα που υποδηλώνουν την ύπαρξη ενός αγγείου που αιμορραγεί είναι αυξημένη αγγείωση του παρεγχύματος, υπερτροφία των αγγείων, ελικοειδή πορεία του αγγείου, τριχοειδική στάση, βρογχοπνευμονική επικοινωνία, παρουσία ανευρυσματικών διατάσεων και θρόμβωση των αγγείων. Σπάνια παρατηρείται εξαγγείωση του σκιαγραφικού στους βρόγχους. Αυτό συμβαίνει μόνο σε περίπτωση ενεργής αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της εξέτασης³.

Η υπολογιστική τομογραφία του θώρακα αποτελεί μια δεύτερης επιλογής εξέταση και συνήθως δεν είναι απαραίτητη. Η εξέταση κατά τη διάρκεια ενεργής αιμορραγίας είναι δυνατό να μας αποπροσανατολίσει,

γιατί το αίμα μπορεί να καλύψει υποκείμενα παθολογικά ευρήματα ή εσφαλμένα να δώσει την εντύπωση ύπαρξης παρεγχυματικής μάζας. Οι περισσότεροι συγγραφείς θεωρούν ότι η απλή ακτινογραφία θώρακα, σε συνδυασμό με την έγκαιρη βρογχοσκόπηση, αρκούν για να δώσουν όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για να προχωρήσουμε σε μια θεραπευτική προσέγγιση σε ποσοστό 94% των ασθενών⁷. Μόνο στην περίπτωση παρουσίας αμφοτερόπλευρων διηθήσεων, ενδεικτική διάχυτης πνευμονοπάθειας, ή μονόπλευρης βλάβης σε ασθενή που παρουσιάζει ήδη εισρόφηση και εφόσον το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενή, η υπολογιστική τομογραφία θώρακα θα συμπληρώσει τον ακτινολογικό έλεγχο¹⁸.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΜΑΖΙΚΗΣ ΑΙΜΟΠΤΥΣΗΣ

Η μαζική αιμόπτυση πρέπει εξαρχής να αντιμετωπίζεται ως αυτοτελής νόσος και όχι ως σύμπτωμα, από την οποία κινδυνεύει άμεσα η ζωή του ασθενούς. Βασικοί στόχοι είναι³:

1. Πρόληψη της ασφυξίας από εισρόφηση
 2. Εντοπισμός της βλάβης που προκαλεί την αιμόπτυση
 3. Διακοπή της αιμορραγίας.
- Στη συνέχεια και εφόσον εξασφαλίστηκαν οι τρεις πρώτοι στόχοι, την αντιμετωπίζουμε και ως σύμπτωμα της πρωτοπαθούς νόσου που την προκάλεσε ως εξής:
4. Διάγνωση της αιτίας της αιμορραγίας
 5. Οριστική, εφόσον είναι δυνατή, αντιμετώπιση της αιτίας.

Η αντιμετώπιση της μαζικής αιμόπτυσης απαιτεί την εισαγωγή του ασθενή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και περιλαμβάνει αρχικά συντηρητικά μέσα, στη συνέχεια επεμβατικές μεθόδους μέσω ενδοσκοπίου, πιθανώς τη συνδρομή των μονάδων επεμβατικής ακτινολογίας και τέλος εάν είναι αναγκαίο ή εφικτό χειρουργική εξαίρεση του πάσχοντος τμήματος του πνεύμονα.

ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η συντηρητική αντιμετώπιση της μαζικής αιμόπτυσης στη ΜΕΘ περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Κλινοστατισμό σε πλάγια στάση με το πάσχον ημιθωράκιο προς τα κάτω και τον ασθενή σε θέση Trendelenburg για την αποφυγή εισρόφησης.
- Τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής και αρτηριακής γραμμής.
- Τακτική παρακολούθηση των αερίων αίματος.
- Καταγραφή αρτηριακής πίεσης και σφύξεων.
- Άμεση λήψη εργαστηριακών εξετάσεων: Γενική αίματος, ομάδα αίματος, διασταύρωση, ουρία, κρεατινίνη, πλήρης πηκτολογικός έλεγχος (απαραίτητος ειδικά στην περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάζει αιμορραγική διάθεση ή έχει ιστορικό λήψης ασπιρίνης ή άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων). Χορήγηση ηρεμιστικών (διαζεπάμη 5–10 mg κάθε 6 ώρες) και αντιβηχικών (κωδεΐνη) για τον έλεγχο του βήχα που μπορεί να επιδεινώσει την αιμόπτυση, χωρίς όμως να επιδιώκουμε την πλήρη κατάργηση του βήχα γεγονός που θα είχε ως συνέπεια την κατακράτηση αίματος, εισρόφηση με αποτέλεσμα πνευμονίτιδα και ατελεκτασία¹⁵.
- Χορήγηση οξυγόνου εφόσον, σε ατμοσφαιρικό αέρα, η μερική πίεση αυτού είναι μικρότερη από 60 mm Hg.
- Άμεση έναρξη αντιφυματικής αγωγής σε ασθενείς με υποψία φυματίωσης.
- Χορήγηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών στους υπόλοιπους ασθενείς για να περιορίσουμε τις πιθανές επιπλοκές λόγω εισρόφησης. Αρκετοί συγγραφείς προτείνουν διπλό σχήμα με συνδυασμό πενικιλίνης και αμινογλυκοσιδής^{7,15}.
- Χορήγηση κορτικοστεροειδών στην περίπτωση ασθενών με νόσους του κολλαγόνου.
- Μετάγγιση αίματος διατηρώντας τιμές αιματοκρίτη άνω του 30% προσέχοντας να μην ανεβεί η αρτηριακή πίεση στα «φυσιολογικά» επίπεδα για να μην προκαλέσουμε αιμορραγίες.
- Θα πρέπει να αποφευχθεί η χρήση βρογχοδιασταλτικών διότι, λόγω της παράπλευρης αγγειοδιασταλτικής τους δράσης, δυνατόν να προκαλέσουν νέα αιμορραγικά επεισόδια²⁰.
- Αφού σταθεροποιηθεί ο ασθενής, ξεκινάμε το συντομότερο δυνατό αναπνευστική φυσιοθεραπεία.
- Χορήγηση ADH. Κάποιοι συγγραφείς αναφέρουν πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα μετά τη χρήση της σε ασθενείς με ακατάσχετη αιμορραγία. Το δοσολο-

γικό σχήμα που ακολούθησαν ήταν 20 U άπαξ σε 15 λεπτά και στη συνέχεια συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 0,2 U/min για 36 ώρες. Ο μηχανισμός δράσης της βαζοπρεσίνης είναι ο ακόλουθος: Ενεργώντας στο λείο μυϊκό χιτώνα των αρτηριδίων διαμέσου αύξησης της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης της τριφωσφορικής ινουσιτόλης κινητοποιεί το ενδοκυτταρικό ασβέστιο προκαλώντας αγγειοσύσπαση²¹.

- Μηχανικός αερισμός με θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEP). Μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι όλοι οι ασθενείς με μαζική αιμόπτυση πρέπει να διασωληνώνονται για να καθαρίζεται το τραχειοβρογχικό δέντρο και αν είναι απαραίτητο να τίθεται μηχανικός αερισμός με PEEP. Αυτό προσφέρει όχι μόνο καλύτερη οξυγόνωση, αλλά αυξάνοντας την ενδοθωρακική πίεση επιπωματίζεται το σημείο της αιμορραγίας²².

Η εφαρμογή της συντηρητικής αντιμετώπισης ελαττώνει την αιμορραγία σε ποσοστό 87% εντός τεσσάρων ημερών, δίνοντας απαραίτητο χρόνο για τις επόμενες διαγνωστικές και θεραπευτικές ενέργειες¹⁵.

ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η εισαγωγή και στην συνέχεια η ευρεία διάδοση των ενδοβρογχικών μεθόδων ελέγχου της αιμορραγίας έφεραν επανάσταση στην αντιμετώπιση της μαζικής αιμόπτυσης.

Πρώτος ο Sahebjaimi το 1976 εισήγαγε τη χρήση κρύου φυσιολογικού ορού κατά τη βρογχοσκόπηση για αντιμετώπιση της αιμορραγίας⁷. Το μυϊκό τοίχωμα των βρογχικών αγγείων απαντά στο κρύο με αγγειόσπασμο, όπως άλλωστε και τα περιφερικά αγγεία. Ο ασθενής τοποθετείται σε θέση Trendelenburg για να διευκολυνθεί η αποβολή αίματος από τη τραχεία. Αν θεωρηθεί απαραίτητο χορηγούνται ηρεμιστικά (λοραζεπάμη 10–15 mg ενδοφλεβίως). Υπό τοπική αναισθησία εισάγεται το άκαμπτο βρογχοσκόπιο. Αναρροφώνται το αίμα και τα πύγματα από την τραχεία για να γίνει ορατή η προέλευση της αιμορραγίας. Ακολούθως καθετηριάζεται με το βρογχοσκόπιο ο υγιής πνεύμονας και ο ασθενής αερίζεται. Όταν ο ασθενής σταθεροποιηθεί με βάση τις τιμές των αερίων αίματος το βρογχοσκόπιο ανασύρεται από τον υγιή βρόγχο και καθετηριάζεται ο πάσχων πνεύμονας. Μετά την αναρρόφηση του αίματος

και των πηγμάτων γίνεται έγχυση 50 ml κρύου φυσιολογικού ορού τα οποία αναρροφώνται μετά την πάροδο 15 δευτερολέπτων. Ακολουθεί όπως προηγουμένως αερισμός του υγιούς πνεύμονα. Έτσι συνεχίζουμε με αυτό τον τρόπο με εναλλαγές πλύσεων και αερισμού εγχύοντας και αναρροφώντας συνολικά περισσότερο από 1 λίτρο φυσιολογικού ορού. Όταν παρατηρηθεί μείωση της αιμορραγίας μπορούμε να ανασύρουμε το βρογχοσκόπιο στην τραχεία αερίζοντας έτσι ταυτόχρονα και τους δύο πνεύμονες. Σε αυτό το σημείο μπορούμε να εισάγουμε ένα εύκαμπτο βρογχοσκόπιο για πληρέστερο έλεγχο του βρογχικού δέντρου. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου είναι υψηλή και έχουν αναφερθεί ποσοστά επιτυχίας έως 96%⁷. Είναι σημαντικό, ανεξάρτητα αν ο ασθενής παρουσιάσει ή όχι νέο αιμορραγικό επεισόδιο, να επαναλάβουμε μια νέα βρογχοσκόπηση με άκαμπτο ή εύκαμπτο βρογχοσκόπιο μέσα στις επόμενες 48 ώρες για να αναρροφήσουμε τα εναπομείναντα πύγματα στο τραχειοβρογχικό δέντρο. Πρέπει να τονιστεί ότι αυτή η μέθοδος αποτελεί μία πρόσκαιρη παροδική αντιμετώπιση και όχι οριστική θεραπεία. Πρέπει το συντομότερο δυνατό να δρομολογείται μια οριστική αντιμετώπιση. Παρόλα αυτά πρέπει να επισημάνουμε την αξία και την αποτελεσματικότητα αυτής της μεθόδου που άλλωστε προτείνουν όλοι οι συγγραφείς ως πρώτο μέσο αντιμετώπισης της μαζικής αιμόπτυσης.

Στους ασθενείς στους οποίους οι πλύσεις απέτυχαν να ελέγξουν την αιμορραγία πραγματοποιείται επιπωματισμός με καθετήρα και μπαλόνι, μία μέθοδος που πρώτος εισήγαγε ο Hiebert το 1974⁷. Ένας καθετήρας τύπου Fogarty με τη βοήθεια ενός εύκαμπτου βρογχοσκοπίου τοποθετείται στον τμηματικό βρόγχο που αιμορραγεί και παραμένει με φουσκωμένο το μπαλονάκι μέχρι την επόμενη βρογχοσκόπηση που θα γίνει μέσα στις επόμενες ώρες. Αποτελεσματική μέθοδος η οποία συνήθως χρησιμοποιείται προεγχειρητικά σε χειρουργήσιμους ασθενείς. Επιτρέπει μία ακριβή εντόπιση της βλάβης και στη συνέχεια δίνει τη δυνατότητα περιορισμένης χειρουργικής εκτομής.

Η ιατρική κοινότητα δέχτηκε με ενθουσιασμό τα αποτελέσματα της μελέτης που ανακοίνωσε το 1977 ο Remy, ο οποίος αντιμετώπισε με εμβολισμό της βρογχικής αρτηρίας 104 ασθενείς με μαζική αιμόπτυση²³. Σε 96 περιπτώσεις (92,3%) επιτεύχθηκε ο άμεσος έλεγχος της αιμορραγίας και μόλις 6 ασθενείς (6,25%) παρου-

σίασαν υποτροπή 2-7 μήνες μετά τον εμβολισμό. Από τότε μέχρι σήμερα εκατοντάδες εργασίες έχουν ανακοινηθεί παρουσιάζοντας τον αρτηριακό εμβολισμό ως τη βασικότερη μέθοδο αντιμετώπισης της μαζικής αιμόπτυσης. Ο εμβολισμός μπορεί να πραγματοποιηθεί σε πρώτο χρόνο κατά τη διάρκεια της αγγειογραφίας η οποία γίνεται για τον εντοπισμό του σημείου της αιμορραγίας. Ο εμβολισμός σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να αποτελέσει την εναλλακτική λύση στη χειρουργική προσέγγιση ασθενών για την οριστική αντιμετώπιση της μαζικής αιμόπτυσης. Ενδείξεις για εμβολισμό είναι:

1. Αμφοτερόπλευρες βλάβες.
2. Αδυναμία εντόπισης του σημείου αιμορραγίας.
3. Παρουσία πολλαπλών σημείων αιμορραγίας.
4. Κυστική ίνωση.
5. Μη εξαιρεσιμος πρωτοπαθής ή μεταστατικός όγκος.
6. Υποτροπιάζουσα αιμόπτυση αφού προηγήθηκε χειρουργική αντιμετώπιση.
7. Ασθενής με μειωμένες αναπνευστικές εφεδρείες (μειωμένη κατά 40% ζωτική χωρητικότητα σε σχέση με την αναμενόμενη τιμή)^{4,24}.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην ανατομία των τροφοφόρων αγγείων του τραχειοβρογχικού δέντρου και την ύπαρξη ανατομικών παραλλαγών που αφορούν αγγεία που αρδεύουν το νωτιαίο μυελό. Ο κίνδυνος πρόκλησης τετραπληγίας πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη σε σχέση με την υπόλοιπη κλινική εικόνα. Ο επεμβατικός ακτινολόγος πρέπει να είναι εκπαιδευμένος και γνώστης αυτών των ανατομικών παραλλαγών.

Η παρακολούθηση των προκλητών σωματοαισθητικών δυναμικών κατά τη διάρκεια της εξέτασης και πριν προχωρήσουμε στον εμβολισμό μπορεί να βοηθήσει την αποφυγή αυτής της σοβαρότατης επιπλοκής¹. Επίσης η χρήση σωματιδίων μεγαλύτερου μεγέθους μπορεί να αποτρέψει την απόφραξη των αγγείων του νωτιαίου μυελού⁷.

Η μαζική αιμόπτυση οφείλεται συνήθως σε αιμορραγία από τη συστηματική κυκλοφορία. Συνεπώς ο εμβολισμός της βρογχικής αρτηρίας πιθανότατα θα οδηγήσει σε διακοπή της αιμόπτυσης. Αποτυχία ελέγχου της αιμορραγίας μετά επιτυχή εμβολισμό σημαίνει ύπαρξη αιμόπτυσης από άλλη συστηματική προέλευση, συνήθως από την έσω μαστική αρτηρία ή από την πνευμονική κυκλοφορία⁷.

Η υποτροπή μπορεί να οφείλεται σε ατελή εμβολισμό (λόγω κακής εκτίμησης των παράπλευρων μη βρογχικών αγγείων της συστηματικής κυκλοφορίας), επαναγγείωση (λόγω εξέλιξης της υποκείμενης νόσου) ή επανασυρραγγοποίηση των εμβολισμένων αγγείων³.

Ασθενείς με ασπεργίλλωμα παρουσιάζουν συχνά υποτροπή μετά από επεισόδιο μαζικής αιμόπτυσης το οποίο αντιμετωπίζεται με αρτηριακό εμβολισμό της βρογχικής αρτηρίας. Στους ασθενείς αυτούς, ο εμβολισμός θεωρείται προσωρινή αντιμετώπιση μέχρι την οριστική λύση η οποία δεν είναι άλλη από τη χειρουργική αντιμετώπιση. Πιθανόν ο λόγος για τον οποίο έχουμε υποτροπές μετά από εμβολισμό της βρογχικής αρτηρίας είναι ότι τα ασπεργίλλωματα συνήθως συναντώνται στα οπίσθια τμήματα των άνω λοβών όπου αιματώνονται από αγγειακούς κλάδους προερχόμενους από τη μασχालιαία και υποκλείδιο αρτηρία⁷.

Για τον εμβολισμό χρησιμοποιούνται συνήθως σωματίδια μικρής διαμέτρου τύπου πολυβινυλαλκοόλης (Ivalon) ή άλλα συνθετικά πολυμερή (Ethibloc, IBC, NBC). Το gelfoam, το οποίο πρωτοχρησιμοποίησε ο Remy δεν χρησιμοποιείται πλέον λόγω της μη μονιμότητας που παρουσιάζει.

Οι περισσότεροι συγγραφείς παρουσιάζουν τον αρτηριακό εμβολισμό ως μια μέθοδο αποτελεσματική ως προς τον άμεσο έλεγχο της αιμορραγίας με ποσοστά επιτυχίας 86%-94%. Όμως μακροπρόθεσμα πάνω από το 40% των ασθενών παρουσιάζουν υποτροπή, λόγος για τον οποίο δεν μπορεί να καταστεί ο εμβολισμός εναλλακτική λύση στη χειρουργική, παρά μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις^{7,24}.

Κάποιοι συγγραφείς προτείνουν την «απομόνωση» του πάσχοντα πνεύμονα από τον υγί με τη χρήση ενός σωλήνα διπλού αυλού τύπου Carlens ή την εκλεκτική διασωλήνωση του υγιούς πνεύμονα. Οι σωλήνες διπλού αυλού έχουν μικρή διάμετρο, πράγμα που δεν επιτρέπει την αναρρόφηση μεγάλης ποσότητας αίματος και πημάτων, ενώ δεν είναι δυνατό να εισαχθεί το ινοπτικό βρογχοσκόπιο. Κρύβουν ακόμα κάποιους κινδύνους όπως μετατόπιση του σωλήνα με συνέπεια απώλεια του επιθυμητού αποτελέσματος της «πνευμονικής απομόνωσης», τραυματισμό του λάρυγγα, ρήξη της τραχείας⁴. Στην περίπτωση όπου έχουν εισροφηθεί σημαντικές ποσότητες αίματος παρατηρείται σοβαρή υποξαιμία. Σε αυτή την περίπτωση δεν αρκεί να οξυγονώσουμε τον

ασθενή αερίζοντας ένα πνεύμονα. Το ενδοπνευμονικό shunt και η διαταραχή αερισμού/αιμάτωσης μπορούν να αφήσουν μια ανεπαρκή επιφάνεια για την ανταλλαγή αερίων, ειδικά σε ασθενείς με μειωμένες αναπνευστικές εφεδρείες⁷.

Άλλες μέθοδοι για τον έλεγχο των μαζικών αιμοπτύσεων έχουν κατά καιρούς προταθεί με περιορισμένη όμως επιτυχία και απήχηση όπως ενδοβρογχική έγχυση επινεφρίνης²⁴, τοπική έγχυση διαλυμάτων ινδογόνου - θρομβίνης^{3,7}, χρήση του Nd: YAG laser για την αντιμετώπιση αιμορραγούντος ενδοβρογχικού όγκου⁷, ακτινοβολία⁷, διαδερμική παροχέτευση πνευμονικού αποστήματος, τοπική ενδοβρογχική ή διαδερμική ενστάλαξη ιωδιούχου νατρίου ή καλίου εντός της πνευμονικής κοιλότητας σε ασθενείς με ασπεργίλλωμα⁷.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΑΖΙΚΗΣ ΑΙΜΟΠΤΥΣΗΣ

Η εκτομή του πάσχοντος τμήματος του πνεύμονα φαίνεται ότι, για την πλειονότητα των ασθενών, είναι η πλέον αποτελεσματική μέθοδος ελέγχου της μαζικής αιμόπτυσης καθώς και προστασίας από υποτροπές στο μέλλον⁷. Κατά τα τελευταία χρόνια, φαίνεται ότι κυρίως η χειρουργική αντιμετώπιση και όχι τόσο οι συντηρητικές μέθοδοι, έχει συντελέσει στη μείωση του ποσοστού θνητότητας. Η πλειοψηφία των συγγραφέων συστήνουν μια πιο επιθετική χειρουργική προσέγγιση, αν όχι άμεση αλλά εντός ολίγων ημερών από το επεισόδιο, θεωρώντας την ως τη μόνη οριστική θεραπεία.

Είναι αλήθεια ότι η επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση ασθενών με μαζική αιμόπτυση έχει σημαντικά μεγαλύτερη θνητότητα από την εκλεκτική αφαίρεση πνευμονικού παρεγχύματος (24,5% έναντι 16,4%)⁷. Ειδικά η επείγουσα πνευμονεκτομή παρουσιάζει εξαιρετικά υψηλά ποσοστά θνητότητας που ανέρχονται σε ποσοστό 67%. Αυτό οφείλεται σε πιθανή ενεργή αιμορραγία κατά τη διάρκεια της επέμβασης και στο γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της επέμβασης ο υγίς πνεύμονας βρίσκεται αναγκαστικά προς τα κάτω. Έτσι, μετά το πέρας του χειρουργείου, ο ασθενής παρουσιάζει σοβαρότατο πρόβλημα αερισμού διότι ο ένας πνεύμονας είναι χειρουργημένος και ο άλλος πλήρης αίματος και μολυσμένου υλικού. Η χρήση ενδοτραχειακού σωλήνα διπλού αυλού φαίνεται να δίνει κάποιες λύσεις σε

αυτό το σοβαρό πρόβλημα. Ένας ακόμα σημαντικός παράγοντας που οδηγεί στην αύξηση των ποσοστών θνητότητας και νοσηρότητας μετά από επείγον χειρουργείο είναι οι μειωμένες αναπνευστικές εφεδρείες των ασθενών. Αντίθετα, στην περίπτωση εκλεκτικών επεμβάσεων, αυτές πραγματοποιούνται σε ασθενείς που δεν αιμορραγούν, στους οποίους έχει μελετηθεί διεξοδικά η αναπνευστική λειτουργία και έχουμε σαφείς πληροφορίες για την υποκείμενη νόσο.

Σήμερα, ο προεγχειρητικός έλεγχος της αιμορραγίας είναι εφικτός σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με μαζική αιμόπτυση που προγραμματίζονται για χειρουργείο. Η χρήση μέσων ενδοβρογχικού ελέγχου και η ακριβής γνώση της έκτασης της νόσου μας επιτρέπει ένα λεπτομερή σχεδιασμό της επέμβασης με σκοπό τη διατήρηση όσο το δυνατόν περισσότερο λειτουργικού πνευμονικού παρεγχύματος⁴.

Τα κριτήρια επιλογής ασθενών για εκλεκτική χειρουργική αντιμετώπιση της μαζικής αιμόπτυσης είναι τα εξής:

1. Εντοπισμένο σημείο αιμορραγίας.
2. Ικανοποιητικές αναπνευστικές εφεδρείες (ταχώς εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο, FEV₁ >1,2 L)⁷.
3. Εξαρθρώσιμος όγκος με απουσία μεταστάσεων.
4. Απουσία βαλβιδοπάθειας της μιτροειδούς η οποία χρήζει χειρουργικής αντιμετώπισης.
5. Απουσία ιατρικών αντενδείξεων.

Υπάρχουν όμως και ενδείξεις για επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση (μέσα σε 24 – 48 ώρες από τον αρχικό έλεγχο) ασθενών με μαζική αιμόπτυση. Πρόκειται για ασθενείς στους οποίους οποιαδήποτε άλλη μέθοδος έχει μεγαλύτερη θνητότητα από τη χειρουργική αντιμετώπιση.

Στις παρακάτω περιπτώσεις, η χειρουργική επέμβαση αποτελεί τη μόνη ενδεδειγμένη λύση:

1. Ασπεργίλλωμα σε ανοσοκατασταλμένο ασθενή (η αιμορραγία μπορεί να υποτροπιάσει κατακλυσμαία μετά την εφαρμογή των συντηρητικών μεθόδων).
2. Απόστημα πνεύμονα που έχει προκαλέσει ρήξη μεγάλου αγγείου (στις απλές ακτινογραφίες θώρακα εμφανίζεται ως κοιλότητα με παρουσία ενός μετακινούμενου κατά ύψος υδραερικού επιπέδου).
3. Απόφραξη κύριου βρόγχου με πήγματα που δεν κατέστη δυνατό να αναρροφηθούν με τη χρήση

άκαμπτου βρογχοσκοπίου (σπάνιο).

4. Αποτυχία κάθε συντηρητικής μεθόδου (σπανιότατο).

Η συνηθέστερη επέμβαση είναι η εκτομή του πάσχοντος τμήματος του πνεύμονα με διατήρηση όσο το δυνατόν περισσότερου πνευμονικού παρεγχύματος. Η λοβεκτομή είναι η προτιμότερη επέμβαση, διότι επιβαρύνει λιγότερο τον ασθενή από την πνευμονεκτομή, παρουσιάζει σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας σε σχέση με την πνευμονεκτομή (11,3% έναντι 22,2%)⁷ και στις περισσότερες φορές αρκεί για τον έλεγχο της αιμορραγίας. Σε περίπτωση περιορισμένης βλάβης μπορούμε να προχωρήσουμε σε άτυπη σφηνοειδή εκτομή (wedge resection). Σε ασθενείς με εκτεταμένες συμφύσεις και πολλαπλές βλάβες, συνήθως οφειλόμενες σε φυματίωση, η πνευμονεκτομή είναι αναπόφευκτη. Τέλος, σε ασθενείς με χαμηλές αναπνευστικές εφεδρείες οι οποίοι αναγκαστικά χειρουργούνται λόγω ακατάσχετης αιμορραγίας εξαιτίας πνευμονικού αποστήματος, δημιουργούμε κατευθυνόμενη στομία προς τα έξω έτσι ώστε να αποφευχθεί τουλάχιστον η εισρόφηση.

Οι συνηθέστερες επιπλοκές μετά το χειρουργείο είναι εμπύημα του υπεζωκότα (23,1%), αναπνευστική ανεπάρκεια (17,1%), βρογχοπλευρικό συρίγγιο (17,1%) και πνευμονίτιδα (10,3%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σύγκριση ανάμεσα σε σειρές ασθενών με μαζική αιμόπτυση που αντιμετωπίστηκαν με συντηρητικές και με χειρουργικές μεθόδους είναι εξαιρετικά δύσκολη. Κατά πρώτο λόγο ο ορισμός που δίνεται στη μαζική αιμόπτυση διαφέρει από σειρά σε σειρά. Ο αριθμός των ασθενών κάθε σειράς διαφέρει δυσκολεύοντας τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων. Ο αριθμός των ασθενών που χειρουργούνται διαφέρει σύμφωνα με την πολιτική και τον εξοπλισμό του κάθε κέντρου καθώς και με τις προσωπικές προτιμήσεις του θεράποντος ιατρού. Μερικές εργασίες περιλαμβάνουν τους ασθενείς οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική αντιμετώπιση εξαιτίας σαφών αντενδείξεων στην ομάδα ασθενών υπό συντηρητική αντιμετώπιση. Έτσι το ποσοστό θνητότητας μετά από συντηρητική αντιμετώπιση παρουσιάζεται αδικαιολόγητα υψηλό.

Παρά ταύτα δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι επεμβατικές μέθοδοι όπως ο ενδοβρογχικός έλεγχος και

ο αρτηριακός εμβολισμός άλλαξαν ριζικά τον τρόπο αντιμετώπισης και την πρόγνωση ασθενών με μαζική αιμόπτυση. Η δυνατότητα να ελεγχθεί η αιμορραγία και να σταθεροποιηθεί ο ασθενής δίνει το αναγκαίο χρονικό περιθώριο για να μελετηθεί ο ασθενής και να

αποφασιστεί αν πληρεί τα κριτήρια για μια ασφαλή χειρουργική αντιμετώπιση. Τέλος ασθενείς που χαρακτηρίζονται ως μη χειρουργήσιμοι έχουν από την άλλη σαφώς καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με αντίστοιχους ασθενείς στο παρελθόν.

SUMMARY

Diagnosis and therapeutic approach to massive hemoptysis

S. Nikolouzos¹, A. Stamatelopoulos²

¹2nd Department of Surgery, "EVANGELISMOS" General hospital, Athens, ²Department of Thoracic Surgery, "METAXA" Cancer hospital, Piraeus

*Massive hemoptysis may be defined as greater than 600 ml of blood loss from the lungs in 24 hours. The current mortality rate is approximately 13% and is related to drowning or suffocation rather than exsanguination. The most common cause, even nowadays is tuberculosis. Diagnosis and treatment typically include a chest x-ray and emergency bronchoscopy using a 10-mm rigid scope. Treatment options must be guided by the clinical situation and the findings. Bronchoscopy under general anesthesia is performed and bleeding is controlled so as to prevent soiling the contralateral (uninvolved) lung. Conservative management may consist simply of bronchoscopy, clearing the airway of blood, cough suppression, and bed rest. Patients with cystic fibrosis may require tamponade using a balloon catheter. Patients with aspergilloma fungus balls are at high risk for fatal hemorrhage and should be aggressively treated and undergo resection when possible. Angiographic catheterization for massive hemoptysis may be considered for patients with hemoptysis and inability to localize a bleeding site. The risk of quadriplegia must be considered in light of the overall patient condition. **Pneumon 2006, 19(3):192-201.***

Key words: hemoptysis, bronchoscopy, tuberculosis, bronchiectasis, aspergillosis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reynolds HY. Hemoptysis. In Stein JH, Hutton JJ, Kohler PO, O' Rourke RA, Reynolds HY, Samuels MA, Sande MA, Triper JS, Zveifer NA. (eds): Internal Medicine, 4th edition, Mosby, St. Louis, 1994; VOL III, chapter 109:129-131.
2. Thompson AB, Teschler H, Rennard SI. Pathogenesis, evaluation, and therapy for massive hemoptysis. Clin Chest Med 1992; 13:69-72.
3. Cahill BC, Ingbar DH. Massive hemoptysis: Assessment and management. Clin Chest Med 1994; 15:147-153.
4. Conlan AA. Massive hemoptysis: Diagnostic and therapeutic implications. Surg Annu 1985; 17:337-342.
5. Knott-Craig CJ, Oosthuizen JG, Rossouw G et al. Management and prognosis of massive hemoptysis. Recent experience with 120 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105:394-397.
6. Crocco JA, Rooney JJ, Fankushen DS et al. Massive hemoptysis. Arch Intern Med 1968; 121:495-498.
7. Guimarães CA. Massive hemoptysis. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Patterson GA, Urschel HC: Thoracic Surgery, 2nd edition, Churchill - Livingstone, Philadelphia, 2002; chapter 27:717-736.
8. Cudkowitz L. The Human Bronchial Circulation in Health and Disease. Williams & Wilkins, Baltimore, 1968, 77-82, 116-125.
9. Miller RR, McGregor DH. Hemorrhage from carcinoma of the lung. Cancer 1980; 46:200-207.
10. Mullerworth MH, Angelopoulos P, Coyant MA et al. Recognition and management of catheter-induced pulmonary artery rupture. Ann Thorac Surg 1998; 66:1242-1245.
11. Girard P, Boquel V, Fournel P et al. Une cause rare de

- fistule aorto-bronchique: l' aortite tuberculeuse. *Rev Mal Resp* 1997; 14:221-224.
12. Patel U, Pattison CW, Raphael M. Management of massive hemoptysis. *Br J Hosp Med* 1994; 52:74-77.
 13. Amirana M, Frater R, Tirschwell P et al. An aggressive surgical approach to significant hemoptysis in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1968; 97:187-191.
 14. McCollum WB, Mattox KL, Guinn GA et al. Immediate operative treatment for massive hemoptysis. *Chest* 1975; 67:152-159.
 15. Bobrowitz I, Ramakrishna S, Shim Y. Comparison of medical vs. surgical treatment of major hemoptysis. *Arch Intern Med* 1983; 143:1343-1354.
 16. Conlan AA, Hurwitz SS, Krige L et al. Massive hemoptysis: Review of 123 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85:120-127.
 17. Cremaschi P, Nascimbene C, Vitulo P et al. Therapeutic embolization of bronchial artery. A successful treatment in 209 cases of relapse hemoptysis. *Angiology* 1993; 44:295-300.
 18. Millar AB, Boothroyd AE, Edwards D et al. The role of computed tomography (CT) in the investigation of unexplained haemoptysis. *Resp Med* 1992; 86:39-44.
 19. Jones DK, Davies RJ. Massive hemoptysis. Medical management will usually arrest the bleeding. *BMJ* 1990; 300:889-892.
 20. Wedzicha JA, Pearson MC. Management of massive hemoptysis. *Resp Med* 1990; 84:9-17.
 21. Bilton D, Webb AK, Foster H et al. Life threatening haemoptysis in cystic fibrosis: An alternative therapeutic approach. *Thorax* 1990; 45:975-979.
 22. Braunwald E. Hemoptysis. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th edition, McGraw Hill, New York, 1995, Section 4, Chapter 30:205-207.
 23. Remy J, Arnaud A, Fardou H et al. Treatment of hemoptysis by embolization of bronchial arteries. *Radiology* 1977; 122:33-39.
 24. Putnam JB. Massive hemoptysis. In Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds): *Sabiston Textbook of Surgery, The biological basis of modern surgical practice*, 16th edition, WB Saunders, Philadelphia, 2001, Chapter 55, 1239.

Άσθμα και κάπνισμα

**N. Ροβίνα¹,
Χρ. Γκράτζιου²**

¹Πνευμονολόγος, Επιστημονικός συνεργάτης στα ιατρεία «Διακοπής Καπνίσματος» και «Άσθματος και Αλλεργίας» του Πανεπιστημίου Αθηνών, ²Επίκουρος Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιατρείο Διακοπής Καπνίσματος Πανεπιστημίου Αθηνών, Κλινική Εντατικής Θεραπείας Ευαγγελισμού

Λέξεις ευρετηρίου: Άσθμα, κάπνισμα, φλεγμονή των αεραγωγών, διακοπή καπνίσματος, αντοχή στα κορτικοστεροειδή

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Στις ανεπτυγμένες χώρες περίπου 25% των ασθενών με άσθμα καπνίζουν. Στους ασθματικούς ασθενείς το κάπνισμα προκαλεί βαρύτερα συμπτώματα, ταχύτερη έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας και μικρότερη ανταπόκριση στη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Παρόλο που λίγα στοιχεία έχουν δημοσιευτεί γύρω από την παθολογία των αεραγωγών σε καπνιστές με άσθμα, φαίνεται ότι το κάπνισμα μάλλον τροποποιεί τη φλεγμονή που εμπλέκεται στη νόσο, οδηγώντας σε ένα συνδυασμό αύξησης και/ή ελάττωσης διαφόρων φλεγμονωδών απαντήσεων στους καπνιστές, σε σχέση με τους ασθενείς με άσθμα που δεν καπνίζουν. Οι μηχανισμοί με τους οποίους δημιουργείται αντίσταση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεν έχουν εξηγηθεί, θα μπορούσαν όμως να αποτελούν μεταβολές στους φαινότυπους των φλεγμονωδών κυττάρων των αεραγωγών (π.χ. αύξηση των ουδετερόφιλων ή ελάττωση των ηωσινοφίλων), αλλαγές στην αναλογία των γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων τύπου α ή β ή ελαττωμένη δραστηριότητα της δεσμεύσεως της ιστόνης. Είναι προφανές, ότι είναι αναγκαία η ενθάρρυνση των ασθενών με άσθμα που καπνίζουν να διακόψουν το κάπνισμα, παρόλο που ακόμη δεν έχει αποσαφηνιστεί το όφελος από τη διακοπή του καπνίσματος ως προς τον έλεγχο του άσθματος, την απάντηση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και την παθοφυσιολογία των αεραγωγών. Φαίνεται δε ότι, στους ασθματικούς ασθενείς που δεν μπορούν να διακόψουν το κάπνισμα, για τον καλύτερο έλεγχο της νόσου, απαιτούνται και άλλες θεραπείες σε συνδυασμό με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. *Πνεύμων 2006, 19(3):202-215.*

Αλληλογραφία:
Νικολέττα Ροβίνα
«Ιατρείο Άσθματος και Αλλεργίας»
«Ιατρείο Διακοπής Καπνίσματος»
Κλινική Εντατικής Θεραπείας
Ευγενίδειο Θεραπευτήριο
Παπαδιαμαντοπούλου 20
11528 Ιλίσια
Τηλ. 210 7235521,
Fax: 210 7239127

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο επιπολασμός του καπνίσματος στην Ευρώπη ανέρχεται σε 31% του πληθυσμού, ενώ με στοιχεία της Eurostat για το 2003, δύο στους τρεις Έλληνες (58,1%) και μία στις τρεις Ελληνίδες (32,2%) καπνίζουν. Συνολικά, το 44,9% του πληθυσμού της Ελλάδας είναι καπνιστές και στην Ε.Ε. κατέχουν την πρώτη θέση στο κάπνισμα. Η Παγκόσμια Οργάνωση

Υγείας (ΠΟΥ) εκτιμά ότι το ένα τρίτο του παγκόσμιου πληθυσμού, δηλ. περίπου 1,25 δισεκατομμύρια άνθρωποι, είναι καπνιστές, με τα δύο τρίτα περίπου να ζουν σε αναπτυσσόμενες χώρες. Στις ανεπτυγμένες χώρες, τουλάχιστον ένας στους τέσσερις ενήλικες καπνίζει, με το συνολικό ποσοστό των καπνιστών να ποικίλλει μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών και των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (π.χ. 26% στην Αγγλία, 38% στη Γερμανία, 30% στη Γαλλία, 29% στην Ιταλία, 18% στη Σουηδία, 25% στις ΗΠΑ). Στις αναπτυσσόμενες χώρες και γενικότερα στις χώρες με χαμηλό κατά κεφαλή εισόδημα, ο επιπολασμός του καπνίσματος είναι μεγαλύτερος.

Τα στοιχεία που υπάρχουν για τους ενήλικες με άσθμα που καπνίζουν είναι πολύ λίγα. Γενικά όμως, το κάπνισμα σε αυτήν την ομάδα ασθενών είναι συχνό και πλησιάζει σε συχνότητα αυτήν του γενικού πληθυσμού. Στοιχεία που υπάρχουν από το Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ σχετικά με τα ποσοστά καπνίσματος στους ασθενείς με άσθμα δίνουν ποσοστά καπνίσματος που κυμαίνονται από 17-35%¹⁴. Υψηλός είναι και ο αριθμός των ασθενών με άσθμα που ήταν πρώην καπνιστές, με ποσοστό που κυμαίνεται από 22 έως 43%¹². Έτσι, στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες, τουλάχιστον οι μισοί από τους ενήλικες ασθενείς με άσθμα είναι πιθανό να είναι καπνιστές ή πρώην καπνιστές.

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν καπνίζουν, τόσο η θνητότητα, όσο και η θνησιμότητα αυξάνονται στους ασθενείς με άσθμα που καπνίζουν. Οι ασθματικοί καπνιστές έχουν βαρύτερα συμπτώματα άσθματος^{1,2}, μεγαλύτερη ανάγκη για φάρμακο ανακούφισης⁵ και χειρότερους δείκτες βαρύτητας της νόσου συγκριτικά με τους μη καπνιστές^{3,5}. Ο καπνός του τσιγάρου μπορεί να προκαλέσει άμεσο βρογχόσπασμο σε ορισμένους ασθενείς⁶, όχι όμως σε όλους. Η τιμή του FEV₁ έχει ευθέως συσχετισθεί με την άμεση απάντηση στην εισπνοή καπνού⁷ και οι ασθενείς με σοβαρότερο άσθμα που καπνίζουν μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι στην άμεση δράση του καπνού.

Σε πολλές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι ο συνδυασμός άσθματος και καπνιστικής συνήθειας επιταχύνει την

επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας περισσότερο από ότι ο κάθε παράγοντας ξεχωριστά⁸⁻¹². Σε μια μελέτη που περιελάμβανε τη μέτρηση του FEV₁ για διάστημα 15 ετών, ο μέσος όρος της ετήσιας έκπτωσης του FEV₁ σε άνδρες μη καπνιστές με άσθμα, ηλικίας 40-59 ετών ήταν 33 ml, ενώ σε καπνιστές ασθενείς με άσθμα ήταν 58 ml (p <0,001). Επιπλέον, η χρόνια υπερέκκριση βλέννης και το κάπνισμα έχουν συσχετισθεί με μεγαλύτερη ελάττωση του FEV₁⁹.

Οι επισκέψεις στα επείγοντα ιατρεία των νοσοκομείων και οι εισαγωγές στο νοσοκομείο ή στις μονάδες εντατικής θεραπείας αφορούν συχνότερα στους βαρύτερους καπνιστές^{3,13-16}. Ωστόσο, τα στοιχεία που υπάρχουν για το αν το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το απειλητικό για τη ζωή άσθμα ή το μοιραίο άσθμα είναι αντικρουόμενα^{15-17,18}. Φαίνεται όμως ότι τα ποσοστά θνησιμότητας μετά από σοβαρή, απειλητική για τη ζωή, παρόξυνση άσθματος, είναι υψηλότερα στους καπνιστές από ό,τι στους μη καπνιστές ασθενείς με άσθμα¹⁹.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΤΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΣΘΜΑ

Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν, ότι το κάπνισμα τροποποιεί τη φλεγμονή των αεραγωγών στους μη ασθματικούς καπνιστές χωρίς απόφραξη, σε σύγκριση με τους μη καπνιστές²⁰⁻²³. Οι υγιείς καπνιστές έχουν αυξημένο αριθμό Τ λεμφοκυττάρων, κυρίως CD8⁺²⁴ και μακροφάγων στο τοίχωμα των αεραγωγών, μεγαλύτερο αριθμό ουδετερόφιλων στις βρογχικές εκκρίσεις²⁰ και διήθηση των περιφερικών αεραγωγών από μονοπύρνα κύτταρα και μακροφάγα²⁰. Τα περιφερικά πνευμονικά τμήματα των καπνιστών παρουσιάζουν αυξημένη υποβλεννογόνια διήθηση από ηωσινόφιλα, σε σχέση με τους μη καπνιστές²⁵.

Τα στοιχεία που έχουμε για το είδος της φλεγμονής των αεραγωγών σε καπνιστές με άσθμα, περιορίζονται μόνο στις πληροφορίες που έχουμε συλλέξει από τα προκλητά πτύελα και την ανάλυση του συμπυκνώματος του εκπνεόμενου αέρα των ασθενών αυτών ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία στη βιβλιογραφία από βιοψίες βρόγχων ή πνεύμονα.

Στα προκλητά πτύελα καπνιστών με ήπιο άσθμα ανιχνεύεται ελαττωμένος αριθμός ηωσινόφιλων σε σχέση με τους μη καπνιστές²⁶. Δεν έχει διευκρινιστεί

ο λόγος για τον οποίον ελαττώνεται ο αριθμός των ηωσινόφιλων στα πτύελα, μια πιθανή εξήγηση όμως είναι ότι το εξωγενές μονοξειδίο του αζώτου (NO) του καπνού των τσιγάρων αυξάνει την απόπτωση των ενεργοποιημένων ηωσινόφιλων²⁷. Η νικοτίνη που περιέχεται στα τσιγάρα μπορεί να έχει δευτερογενή ανοσοτροποποιητική επίδραση στα ηωσινόφιλα, αναστέλλοντας την απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μακροφάγα^{28,29}. Μελέτες που έχουν γίνει σε ποντίκια με άσθμα, τα οποία έχουν ευαισθητοποιηθεί με OVA (οβαλμπουμίνη), έχουν δείξει ότι η βραχυπρόθεσμη έκθεση σε καπνό οδηγεί σε ελάττωση του αριθμού των ηωσινόφιλων και των μακροφάγων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL), σε σύγκριση με τα ποντίκια που δεν έχουν εκτεθεί σε καπνό³⁰. Ωστόσο, άλλες μελέτες σε ποντίκια με άσθμα έχουν δείξει ότι, μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνο, ο καπνός αυξάνει τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα, την ηωσινοφιλία και την έκφραση των Th-2 κυτταροκινών^{31,32}. Επιπλέον, στα προκλητά πτύελα καπνιστών με ήπιο άσθμα, ανιχνεύεται αυξημένος αριθμός μακροφάγων σε σχέση με τα πτύελα ασθματικών ασθενών που δεν καπνίζουν²⁶.

Στους υγιείς καπνιστές, ο συνολικός αριθμός των κυττάρων στο BAL, καθώς και η συγκέντρωση των κυψελιδικών μακροφάγων, των λεμφοκυττάρων, των ουδετερόφιλων και των ηωσινόφιλων επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα σε διάστημα 9 μηνών μετά τη διακοπή του καπνίσματος³³. Στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), έχει φανεί ότι η πρόην καπνιστική συνήθεια προκαλεί επίμονη φλεγμονή στους πνεύμονες και αυτό έχει τεκμηριωθεί τόσο από την εξέταση προκλητών πτυέλων, όσο και από βρογχικές βιοψίες που έχουν γίνει σε αυτές τις ομάδες ασθενών (καπνιστές και πρόην καπνιστές με ΧΑΠ)^{35,36}. Δεν έχει διερευνηθεί ωστόσο, πώς εξελίσσεται η φλεγμονή των αεραγωγών σε ασθενείς με άσθμα, μετά τη διακοπή του καπνίσματος.

ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΥΣ ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Τα επίπεδα του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (eNO) είναι ελαττωμένα στους ασθενείς με ήπιο άσθμα που δεν λαμβάνουν στεροειδή, σε σχέση με τους ασθενείς με άσθμα που δεν καπνίζουν³⁷. Ο καπνός

του τσιγάρου πιθανόν να ελαττώνει το εκπνεόμενο NO αναστέλλοντας την επαγωγική συνθάση του NO (iNOS), είτε άμεσα εξαιτίας της μεγάλης συγκέντρωσης του καπνού σε εξωγενές NO³⁸, είτε έμμεσα μέσω του μονοξειδίου του άνθρακα του καπνού που αλληλεπιδρά με τις πρωτεΐνες της αίμης³⁹. Στους υγιείς καπνιστές, τα επίπεδα του εκπνεόμενου NO αυξάνονται μετά τη διακοπή του καπνίσματος⁴⁰.

Στους ασθενείς με άσθμα που καπνίζουν, τα επίπεδα της IL-8 αυξάνονται και η αύξηση αυτή είναι ανάλογη του ποσοστού των ουδετερόφιλων στα πτύελα και της καπνιστικής συνήθειας (πακέτα χρόνια) και αντιστρόφως ανάλογη του προβλεπόμενου FEV₁²⁶. Τα ευρήματα αυτά παρέχουν ενδείξεις για τη σχέση που υπάρχει ανάμεσα στο κάπνισμα, τη φλεγμονή των αεραγωγών και την πνευμονική λειτουργικότητα. Στα πτύελα, τα επίπεδα της ηωσινοφιλικής πρωτεΐνης είναι όμοια μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών ασθματικών ασθενών²⁶.

Στους καπνιστές, ασθματικούς και υγιείς, ανευρίσκεται σημαντικά ελαττωμένη και η IL-18, σε σχέση με τους μη καπνιστές, μια κυτταροκίνη η οποία συμμετέχει στις απαντήσεις των Th-1 λεμφοκυττάρων και έχει πιθανά ρυθμιστικό ρόλο στο άσθμα, αναστέλλοντας τις απαντήσεις των Th-2 λεμφοκυττάρων⁴¹. Αυτή η πληροφορία υποδεικνύει την πιθανή επίδραση του καπνού στη φλεγμονή των αεραγωγών μέσω αλλαγής στο ισοζύγιο της έκκρισης κυτταροκινών Th-1/ Th-2.

Επιπλέον, οι ασθενείς με άσθμα που καπνίζουν έχουν αυξημένα επίπεδα λιποκορτίνης-1 στο BAL, συγκριτικά με τους μη καπνιστές με άσθμα⁴². Η λιποκορτίνη-1 έχει αντιφλεγμονώδη δράση και πιθανολογείται ότι αυξάνεται αντιρροπιστικά, ως αυτοπροστατευτικός μηχανισμός για την καταστολή της φλεγμονής των αεραγωγών.

Το οξειδωτικό στρες είναι αυξημένο σε ασθενείς με ΧΑΠ, με άσθμα, καθώς και στους καπνιστές χωρίς απόφραξη των αεραγωγών^{43,44}, άρα λογικά και στους ασθενείς με άσθμα που καπνίζουν. Επιπλέον, σε αυτή την κατηγορία ασθενών, δεν αποκλείεται να συνυπάρχει και νευρογενής επαγωγή της φλεγμονής των αεραγωγών.

ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Παρόλον ότι οι διεθνείς οδηγίες για την αντιμετώπιση του άσθματος θέτουν τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή

ως θεραπεία εκλογής για τον έλεγχο της νόσου (με βάση ωστόσο, μεγάλες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με άσθμα που δεν καπνίζουν)⁴⁵, διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι, στους ασθενείς με άσθμα που καπνίζουν, η ανταπόκριση σε αυτή τη θεραπεία δεν είναι επαρκής⁴⁶⁻⁴⁹.

Έχει αποδειχτεί ότι το κάπνισμα αποτελεί προγνωστικό παράγοντα φτωχής ανταπόκρισης στα εισπνεόμενα ή από του στόματος κορτικοστεροειδή, ως προς τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας (FEV₁) σε ασθενείς με ήπιο, ασταθές άσθμα, όχι όμως ως προς τη βελτίωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (PC₂₀), ή της ποιότητας ζωής⁵⁰.

Σειρά μελετών έχει δείξει επίσης ότι, σε ασθενείς με άσθμα που καπνίζουν, η βελτίωση στη μέση πρωινή μέγιστη εκπνευστική ροή (PEF), ο μέσος FEV₁, η γεωμετρική μέση συγκέντρωση μεταχολίνης για πρόκληση πτώσης του FEV₁ $\geq 20\%$ και η ελάττωση των ηωσινόφιλων στα πτύελα, είναι σημαντικά μικρότερη από αυτή των μη καπνιστών με άσθμα, μετά από θεραπεία με εισπνεόμενα στεροειδή επί 2-3 εβδομάδες⁴⁸.

Φαίνεται ότι οι ασθενείς με άσθμα που καπνίζουν αναπτύσσουν κάποιο είδος αντίστασης στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Παραμένει ωστόσο να καθοριστεί αν η διάρκεια χορήγησης των κορτικοστεροειδών επηρεάζει την ανταπόκριση στην εισπνεόμενη θεραπεία. Οι μελέτες μέχρι τώρα έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με άσθμα που κάπνιζαν και οι οποίοι έλαβαν είτε βραχυχρόνια (3 εβδομάδες⁴⁸) είτε μακροχρόνια (ένα χρόνο⁴⁷) θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, παρουσίασαν αντίσταση στις θετικές αντιφλεγμονώδεις δράσεις στον τομέα των κορτικοστεροειδών, των συμπτωμάτων και της πνευμονικής λειτουργίας. Δεν έχουν γίνει μελέτες που να εξετάζουν και άλλες παραμέτρους ανταπόκρισης στη θεραπεία σε αυτή την ομάδα ασθενών, όπως για παράδειγμα, τη συχνότητα των παροξύνσεων.

Επίσης, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για το αν στους ασθενείς με άσθμα η βαρύτητα της καπνιστικής συνήθειας επηρεάζει την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι μέχρι τώρα μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με άσθμα, με σχετικά βαρεία καπνιστική συνήθεια (≥ 10 πακέτα χρόνια)^{48,49}. Πιθανά οι ασθενείς με μικρότερη καπνιστική συνήθεια να ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία.

Ένας άλλος παράγοντας ο οποίος δυνατόν να επηρεάζει την απάντηση στη θεραπεία είναι η διάρκεια

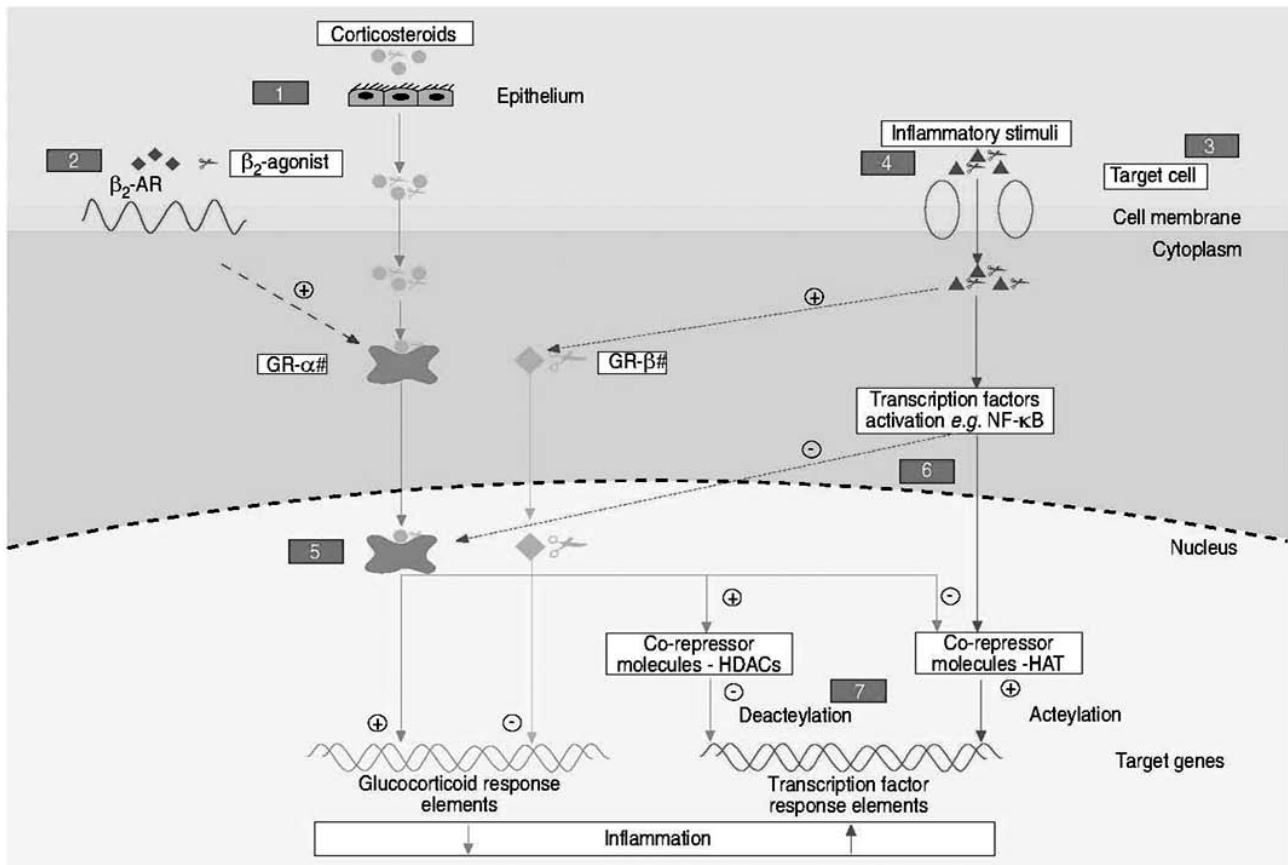
της νόσου, και δεν υπάρχουν στοιχεία, για το πώς ανταποκρίνονται στη θεραπεία ασθενείς με πρόσφατη εγκατάσταση της νόσου.

ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΣΘΜΑ

Οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις των κορτικοστεροειδών διαμεσολαβούνται από την ενεργοποίηση των γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα, οι οποίοι δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες που ενεργοποιούνται με τη σύνδεση και μεταφέρονται στον πυρήνα, όπου καταστέλλουν ή επάγουν γονίδια στόχους των γλυκοκορτικοειδών. Αυτή η διεργασία επιτυγχάνεται είτε μέσω άμεσης σύνδεσης με αλληλουχίες DNA (transactivation), είτε έμμεσα, αλληλεπιδρώντας με προφλεγμονώδεις μεταγραφικούς παράγοντες (transrepression)⁵¹⁻⁵³ (Σχήμα 1).

Στους ασθματικούς ασθενείς που δεν καπνίζουν, καθώς και σε άλλα νοσήματα (φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, ρευματοειδής αρθρίτις)⁵¹, εμπλέκονται διάφοροι μηχανισμοί στην ανάπτυξη αντοχής στα κορτικοστεροειδή. Στους ασθενείς με άσθμα που καπνίζουν η αντοχή στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή έχει μελετηθεί ελάχιστα, αλλά πιθανά να εμπλέκονται οι ίδιοι μηχανισμοί που αναφέρονται στους μη καπνιστές και στα άλλα φλεγμονώδη νοσήματα⁵¹.

Έχει βρεθεί ότι τα περιφερικά μονοπύρηνια κύτταρα του αίματος ασθματικών ασθενών με αντοχή στα στεροειδή ή με στεροειδοεξαρτώμενη νόσο, εμφανίζουν ελαττωμένη καταστολή της απελευθέρωσης κυτταροκινών, όπως είχε αποδειχτεί παλαιότερα, αλλά παρουσιάζουν επίσης ελάττωση στην ακετυλίωση της ιστόνης H4 στον πυρήνα, μετά από θεραπεία των κυττάρων με υψηλές συγκεντρώσεις δεξαμεθαζόνης (1μM). Σε μια ομάδα ασθενών, η πυρηνική εντόπιση των GR, ως απάντηση στις υψηλές συγκεντρώσεις κορτικοστεροειδών, ήταν ανεπαρκής και αυτό ευθύνεται για την ελαττωμένη ακετυλίωση της ιστόνης, μιας και υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της ακετυλίωσης της ιστόνης και της πυρηνικής εντόπισης των GR. Όμως, σε μια άλλη ομάδα ασθενών βρέθηκε βλάβη στην ακετυλίωση της ιστόνης, παρά τη φυσιολογική πυρηνική εντόπιση των GR. Αυτό μπορεί να είναι απότοκος φωσφορυλίωσης



Σχήμα 1. Οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις των κορτικοστεροειδών διαμεσολαβούνται από την ενεργοποίηση των γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων (GR-α και GR-β) που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα, οι οποίοι δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες που ενεργοποιούνται με τη σύνδεση και μεταφέρονται στον πυρήνα, όπου καταστέλλουν ή ελάττουν γονίδια στόχους των γλυκοκορτικοειδών. Οι GR-α δρουν συνδεδεμένοι άμεσα με αλληλουχίες DNA (transactivation) ή αλληλεπιδρώντας με προφλεγμονώδεις μεταγραφικούς παράγοντες (transrepression). Οι GR-β που δεν έχουν ικανότητα σύνδεσης, εντοπίζονται κυρίως στον πυρήνα και δεν μπορούν να ενεργοποιήσουν γονίδια ευαίσθητα στα κορτικοστεροειδή.

HDAC: δεακετυλάση της ιστόνης, HAT: ακετυλοτρανσφεράση της ιστόνης. Το σχήμα προέρχεται από τη βιβλιογραφική παραπομπή 101.

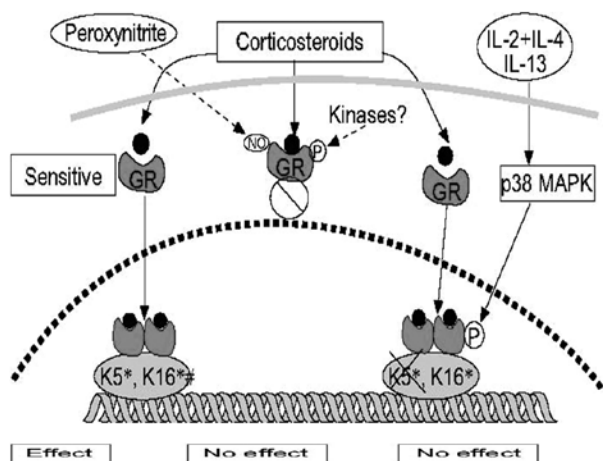
των GR μέσα στον πυρήνα, εξαιτίας της ενεργοποίησης της p38 MAP κινάσης, η οποία μπορεί να πυροδοτείται από το συνδυασμό των IL-2/IL-4 ή μόνο από την IL-13, οδηγώντας σε αποτυχία στρατολόγησης ξεχωριστών συνενεργοποιητών. Έτσι, μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία των GR να ενεργοποιήσουν τα γονίδια που ανταποκρίνονται στα στεροειδή. Σε αυτή την ομάδα ασθενών, ανεπαρκούσε η ειδική ακετυλίωση της λυσίνης 5 από τα κορτικοστεροειδή. Πιθανά, αυτό να σημαίνει ότι τα κορτικοστεροειδή δεν μπορούν να ενεργοποιήσουν συγκεκριμένα γονίδια που είναι σημαντικά για την αντιφλεγμονώδη δράση των υψηλών δόσεων τους και

δεν είναι γνωστό ακόμη αν αυτή η βλάβη είναι γενετική (Σχήμα 2).

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΣΕ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ ΜΕ ΑΣΘΜΑ

Οι μηχανισμοί αυτοί συνοψίζονται ως εξής:

α) Στους καπνιστές με φυσιολογική πνευμονική λειτουργικότητα αυξάνεται η διαπερατότητα του βλεννογόνου *in vivo*⁵⁶, όπως επίσης και στους ασθματικούς μη καπνιστές σε σύγκριση με υγιή άτομα⁵⁷. Δεν είναι γνωστό αν υπάρχει αθροιστική ή συνεργική αλληλεπί-



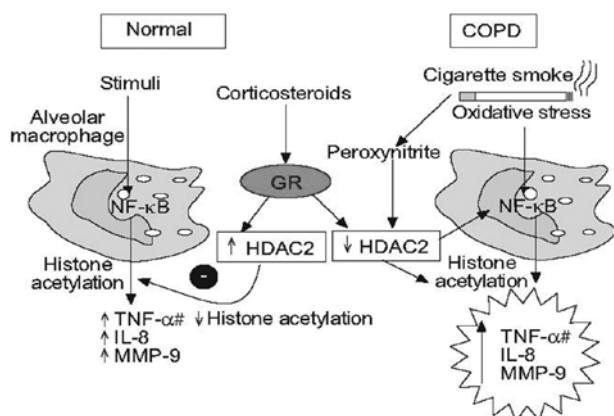
Σχήμα 2. Πιθανοί μηχανισμοί ανάπτυξης αντίστασης στα κορτικοστεροειδή στο άσθμα. Σε ομάδα ασθενών, κυτταροκίνες όπως η IL-2, -4 και -13 επάγουν την ενεργοποιούμενη από τη μίτωση p38 πρωτεϊνική κινάση (MAPK), η οποία φωσφορυλιώνει τους γλυκοκορτικοειδικούς υποδοχείς (GR) στο κυτταρόπλασμα, εμποδίζοντας τη μετατόπιση στον πυρήνα. Σε άλλη ομάδα ασθενών, η μετατόπιση των GR στον πυρήνα, ως απάντηση στη θεραπεία με κορτικοειδή είναι φυσιολογική, αλλά υπάρχει ελάττωση στην ακετυλίωση της λυσίνης (K)5 στην ιστόνη H4, εμποδίζοντας έτσι θεωρητικά τη μεταγραφή κάποιων σημαντικών αντι-φλεγμονωδών πρωτεϊνών. Το σχήμα προέρχεται από τη βιβλιογραφική παραπομπή 102.

δραση καπνίσματος και άσθματος στη διαπερατότητα των αεραγωγών, και αν υπάρχει, αν αυτή οδηγεί σε γρήγορη απομάκρυνση των κορτικοστεροειδών στους ασθενείς με άσθμα που καπνίζουν σε σχέση με τους μη καπνιστές ασθενείς. Το κάπνισμα προκαλεί χρόνια υπερέκκριση βλέννης τόσο σε υγιή άτομα⁵⁸, όσο και σε ασθενείς με άσθμα που καπνίζουν⁹. Αυτή η επένδυση του βλεννογόνου των αεραγωγών με βλέννη, μπορεί να οδηγεί σε ελάττωση της δράσης των κορτικοστεροειδών, εξαιτίας της κακής τους απορρόφησης. Ωστόσο, πρέπει να συνυπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί, μιας και ασθενείς χωρίς συμπτώματα χρόνιας υπερέκκρισης βλέννης επίσης υποαπαντούν στη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή⁴⁸.

β) Το χρόνιο κάπνισμα ελαττώνει τον αριθμό των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων στα λεμφοκύτταρα, ελαττώνει τη σύνδεση στους β₂-αδρενεργικούς υποδοχείς και τη δημιουργία κυκλικού AMP⁵⁹. Ο βαθμός της ελάττωσης των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων ποικίλλει ανάμεσα στα

άτομα, ανάλογα με τον τύπο του πολυμορφισμού των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων τους⁶⁰. Αυτές οι δράσεις είναι αναστρέψιμες 8 εβδομάδες μετά τη διακοπή του καπνίσματος^{59,61}. Οι β₂-διεγέρτες μπορεί να ενισχύσουν τις δράσεις των κορτικοστεροειδών, αυξάνοντας τους γλυκοκορτικοειδικούς υποδοχείς του πυρήνα⁶². Έτσι, στους καπνιστές με άσθμα, η μειωμένη λειτουργικότητα των β₂-αδρενεργικών υποδοχέων δεν επηρεάζει μόνο την κλινική ανταπόκριση στη χρήση β₂-διεγερτών, αλλά και την ευνοϊκή δράση των κορτικοστεροειδών.

γ) Το κάπνισμα τροποποιεί τον αριθμό και τη λειτουργία των φλεγμονωδών κυττάρων των αεραγωγών^{63,64}. Ο ελαττωμένος αριθμός ηωσινοφίλων που ανευρίσκεται στα πτύελα ασθενών με άσθμα που καπνίζουν επί πολλά χρόνια, σε σύγκριση με μη καπνιστές ασθματικούς^{26,48} μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ελαττωμένη απάντηση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Το ίδιο μπορεί να συμβαίνει και με τον αυξημένο αριθμό ουδετερόφιλων στα πτύελα⁶⁵. Οι καπνιστές με άσθμα έχουν αυξημένο αριθμό CD8+ T-λεμφοκυττάρων στο BAL, που σχετίζεται άμεσα με τη βαρύτητα της καπνιστικής συνήθειας⁶⁶. Είναι πιθανό, αν αυξάνεται ο αριθμός των CD8+ T-λεμφοκυττάρων ή η δραστηριότητά τους, να συμβάλλουν και αυτά τα κύτταρα στην ανοχή που αναπτύσσεται στα κορτικοστεροειδή, δεδομένου ότι τα CD8+ T-λεμφοκύτταρα χαρακτηρίζουν τη ΧΑΠ⁶⁷, η οποία έχει φτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Αυτή η έλλειψη ανταπόκρισης στα κορτικοστεροειδή μπορεί να εξηγηθεί, τουλάχιστον εν μέρει, από την ανασταλτική επίδραση του καπνίσματος και την επίδραση του οξειδωτικού στρες στη λειτουργία της HDAC, συμμετέχοντας έτσι στην κρίσιμη αντιφλεγμονώδη δράση των κορτικοστεροειδών⁸⁶. Πράγματι, υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη δραστηριότητα της HDAC και τις κατασταλτικές δράσεις των κορτικοστεροειδών ως προς την απελευθέρωση κυτταροκινών. Φαίνεται ότι το οξειδωτικό και το νιτροξείδες στρες στη ΧΑΠ επιδεινώνουν ειδικά την HDAC2, οδηγώντας σε αντίσταση στα κορτικοστεροειδή (Σχήμα 3)⁸⁷. Παρόλο που αυτό παρατηρείται σε όλα τα στάδια της ΧΑΠ είναι πιο έντονο σε ασθενείς με σοβαρότερη νόσο. Ακόμη και σε ασθενείς με ΧΑΠ που έχουν διακόψει το κάπνισμα, η αντίσταση στα στεροειδή επιμένει και αυτοί οι ασθενείς είναι γνωστό ότι έχουν συνεχιζόμενο οξειδωτικό στρες.



Σχήμα 3. Προτεινόμενος μηχανισμός της αντίστασης των κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Η διέγερση των φυσιολογικών κυψελιδικών μακροφάγων ενεργοποιεί τον πυρηνικό παράγοντα NF-κB και άλλους μεταγραφικούς παράγοντες να «ανοίξουν το διακόπτη» της ακετυλοτρανσφεράσης της ιστόνης, οδηγώντας σε ακετυλίωση της ιστόνης και, κατά συνέπεια, σε μεταγραφή γονιδίων που κωδικοποιούν φλεγμονώδεις πρωτεΐνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF)-α, η ιντερλευκίνη IL-8 και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP)-9. Τα κορτικοστεροειδή αναστρέφουν αυτή τη δράση συνδεόμενα με τους γλυκοκορτικοειδικούς υποδοχείς (GR) και στρατολογώντας τη δεακετυλάση της ιστόνης (HDAC)2. Αυτή αναστρέφει την ακετυλίωση της ιστόνης που επάγεται από τον NF-κB και «κλείνει το διακόπτη» των ενεργοποιημένων φλεγμονωδών γονιδίων. Στους ασθενείς με ΧΑΠ, το κάπνισμα ενεργοποιεί τα μακροφάγα, όπως και στα υγιή άτομα, αλλά το οξειδωτικό στρες (που δρα μέσω του σχηματισμού νιτρωδών αλάτων υπεροξειδίου ελαττώνει τη δραστηριότητα της HDAC2). Αυτό μεγεθύνει τη φλεγμονώδη απάντηση από την ενεργοποίηση του NF-κB, αλλά ελαττώνει επίσης την αντιφλεγμονώδη δράση των κορτικοστεροειδών, καθώς τώρα η HDAC2 δεν μπορεί να αναστρέψει την ακετυλίωση της ιστόνης. Το σχήμα προέρχεται από τη βιβλιογραφική παραπομπή 102.

δ) Η *in vivo* ή *in vitro* έκθεση στον καπνό οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως IL-4⁶⁸, IL-8⁶⁹ και TNF-α⁷⁰. Οι κυτταροκίνες αυτές έχουν ενοχοποιηθεί για την ελάττωση της απάντησης στα κορτικοστεροειδή, παρόλο που δεν είναι γνωστός ο ακριβής μηχανισμός. Ο συνδυασμός IL-2 και IL-4, όταν προστίθεται σε T-λεμφοκύτταρα *in vitro*, οδηγεί σε ελαττωμένη απάντηση στα κορτικοστεροειδή⁷¹. Ο TNF-α οδηγεί σε ελαττωμένη απάντηση στα κορτικοστεροειδή

in vitro, πιθανά μέσω ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα NF-κβ⁷². Η ελαττωμένη σύνθεση της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10 (η οποία επάγεται από τα κορτικοστεροειδή) έχει επίσης ενοχοποιηθεί για την αντοχή στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή στο άσθμα⁷³. Τα επίπεδα της IL-10 είναι ελαττωμένα στα πτύελα υγιών καπνιστών σε σχέση με τους υγιείς μη καπνιστές⁷⁴. Όταν προστίθεται συνδυασμός IL-2 και IL-4 *in vitro*, ελαττώνεται η επαγωγική ικανότητα των κορτικοστεροειδών για απελευθέρωση IL-10 από τα T-λεμφοκύτταρα⁷¹.

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) υπάρχει σε μεγάλη συγκέντρωση στον καπνό του τσιγάρου⁷⁵ και ελαττώνει τη συγγένεια σύνδεσης με τους γλυκοκορτικοειδικούς υποδοχείς *in vitro*⁷⁶. Πιθανολογείται ότι αυτή η υπερέκθεση σε εξωγενές και ενδογενές NO, που υπάρχει στους ασθενείς με άσθμα που καπνίζουν, να συμβάλει στην ελαττωμένη απάντηση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

ε) Έχει προταθεί ότι η υπερέκφραση του γλυκοκορτικοειδικού υποδοχέα β (GR-β) του πυρήνα, που δεν έχει ικανότητα σύνδεσης και δεν μπορεί να ενεργοποιήσει ευαίσθητα στα γλυκοκορτικοειδή γονίδια, δυνατόν να ελαττώνει την απάντηση στα κορτικοστεροειδή, αναστέλλοντας τη δράση του GR-α^{53,77}. Το ίδιο μπορεί να συμβεί αν ελαττωθεί ο αριθμός των GR-α⁷⁸. Η υπερέκφραση του GR-β σε διάφορους τύπους κυττάρων επάγεται από την έκθεση σε καπνό τσιγάρου, καθώς και από έκθεση στο συνδυασμό IL-2 και IL-4⁷⁹. Η IL-8 οδηγεί σε υπερέκφραση του GR-β στα ουδετερόφιλα και αυτό μπορεί να συμβάλει στη μικρή ανταπόκριση αυτών των κυττάρων στα κορτικοστεροειδή⁸⁰.

Η ελάττωση της συγγένειας σύνδεσης στους γλυκοκορτικοειδικούς υποδοχείς μπορεί επίσης να συμβάλει στην ελαττωμένη ανταπόκριση σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή στους καπνιστές. Πράγματι, σε καλλιέργειες ανθρώπινων βρογχικών επιθηλιακών κυττάρων βρέθηκε ότι οι γλυκοκορτικοειδικοί υποδοχείς είχαν μικρότερη συγγένεια σύνδεσης στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές⁸¹.

στ) Στον καπνό του τσιγάρου περιέχονται πολλά συστατικά, συμπεριλαμβανομένων των βακτηριδιακών λιποπολυσακχαριδών (LPS), που ενεργοποιούν πιθανά τον NF-κβ⁸². Ο NF-κβ επάγει την παραγωγή πολλών φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως του TNF-α και της

IL-8. Οι καπνιστές με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία, έχουν αυξημένη έκφραση του p65, της κύριας υπομονάδας του NF-κβ στο βρογχικό επιθήλιο, σε σχέση με τους μη καπνιστές⁸³. Οι γλυκοκορτικοειδικοί υποδοχείς μπορούν να αναστείλουν τη σηματοδότηση του NF-κβ, αλλά και αντίστροφα, ο NF-κβ μπορεί να καταστείλει τόσο τη λειτουργία των GR-α φωσφορυλιώντας τους υποδοχείς, όσο και την ικανότητα των γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων να συνδέονται με DNA⁵². Ο NF-κβ έχει ενοχοποιηθεί για την κακή ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή στη νόσο του Crohn⁸⁴. Δεν αποκλείεται ο συνδυασμός αυξημένης δραστηριότητας του NF-κβ και ελαττωμένης δραστηριότητας των GR-α να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αντοχής στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή στους ασθματικούς καπνιστές. Είναι πιθανό και άλλοι προφλεγμονώδεις μεταγραφικοί παράγοντες, όπως η ενεργοποιητική πρωτεΐνη-1, που υπερεκφράζονται στα κύτταρα των καπνιστών να συμβάλουν στην ανάπτυξη της αντοχής αυτής.

ζ) Για τη μέγιστη καταστολή της επαγωγής των κυτταροκινών, τα κορτικοστεροειδή χρειάζονται δεακετυλάση της ιστόνης (HDAC)⁸⁵. Οι καπνιστές έχουν ελαττωμένη δραστηριότητα της HDAC2 στα κυψελιδικά μακροφάγα, πιθανά εξαιτίας της υπερέκθεσης σε NO και αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη γονιδιακή έκφραση και ελαττωμένη ευαισθησία στα κορτικοστεροειδή⁸⁶. Στη ΧΑΠ η αντοχή που παρατηρείται στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή θεωρείται ότι λειτουργεί μέσω αυτού του μονοπατιού⁸⁷.

Η ενεργοποίηση της p38 MAPK προκύπτει πιο γρήγορα σε βρογχοκυψελιδικά κύτταρα που διεγείρονται με LPS στους υγιείς καπνιστές, σε σχέση με τους μη καπνιστές⁸⁸. Η p38 MAPK φωσφορυλιώνει τους γλυκοκορτικοειδικούς υποδοχείς, ελαττώνει τη συγγένεια σύνδεσης των κορτικοστεροειδών και την επαγόμενη από τα κορτικοστεροειδή μετακίνηση των γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων στον πυρήνα⁸⁹. Έτσι, το μονοπάτι της p38 MAPK μπορεί να ενεργοποιείται στους ασθενείς με άσθμα που καπνίζουν και να συμβάλλει στην φτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή (Πίνακας 1).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΠΝΙΣΤΩΝ ΜΕ ΑΣΘΜΑ

Από τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν παραπάνω,

Πίνακας 1. Πιθανοί μηχανισμοί για την ανάπτυξη αντοχής στα κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με άσθμα που καπνίζουν.

1. *Φαρμακοκινητική των κορτικοστεροειδών*
 - Αυξημένη διαπερατότητα του βλεννογόνου των αεραγωγών
 - Αυξημένες βρογχικές εκκρίσεις
2. *Αλληλεπιδράσεις κορτικοστεροειδών και β2 αδρενεργικών υποδοχέων*
 - Ελάττωση της λειτουργίας των β2 αδρενεργικών υποδοχέων
3. *Φαινότυπος των φλεγμονωδών κυττάρων*
 - Αυξημένοι αριθμοί ουδετερόφιλων ή CD8+ λεμφοκυττάρων στους αεραγωγούς
 - Ελάττωση του αριθμού των ηωσινοφίλων στους αεραγωγούς
4. *Επίπεδα κυτταροκινών και μεσολαβητών*
 - Αυξημένη παραγωγή IL-4, IL-8, TNF-α
 - Ελαττωμένη παραγωγή IL-10
 - Νιτρώδες στρες (υπερέκθεση σε NO)
5. *Γλυκοκορτικοειδικοί υποδοχείς (GR)*
 - Υπερέκφραση GR-β
 - Ελαττωμένη έκφραση GR-α
6. *Ενεργοποίηση προφλεγμονωδών μεταγραφικών παραγόντων*
 - Υπερέκφραση NF-κβ
 - Υπερέκφραση ενεργοποιητικής πρωτεΐνης - 1
7. *Αλλαγές στο σύστημα σηματοδότησης των κορτικοστεροειδών στα κύτταρα*
 - Ελαττωμένη δραστηριότητα δεακετυλάσης της ιστόνης
 - Αυξημένη δραστηριότητα της p38 MAPK

είναι προφανές ότι στους ασθματικούς ασθενείς που καπνίζουν επισυμβαίνουν σημαντικές αλλαγές στην παθοφυσιολογία της φλεγμονής, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν καπνίζουν. Έτσι, ανακύπτει η αναγκαιότητα εναλλακτικής ή επιπρόσθετης θεραπείας στα κορτικοστεροειδή, αν οι ασθενείς αυτοί δεν μπορούν να διακόψουν το κάπνισμα ή εξακολουθούν να έχουν επίμονα συμπτώματα μετά τη διακοπή του καπνίσματος.

Ο συνδυασμός β₂ διεγερτών και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών είναι η θεραπεία εκλογής στο άσθμα και σε μικρότερο βαθμό στη ΧΑΠ^{89,90}. Στις καταστάσεις αυτές, τα δυο αυτά φάρμακα έχουν συνεργική δράση στην καταστολή της φλεγμονής⁶².

Χαμηλές δόσεις θεοφυλλίνης ενεργοποιούν την

HDAC, η οποία χρησιμοποιείται από τα κορτικοστεροειδή για την καταστολή της φλεγμονής⁹¹ (Σχήμα 1). Η θεοφυλλίνη αναστρέφει τις κατασταλτικές δράσεις του καπνού του τσιγάρου στην HDAC in vitro⁹² κι έτσι, θα μπορούσε δυνητικά να αποκαταστήσει την ευαισθησία των ασθματικών καπνιστών στα κορτικοστεροειδή.

Η χρήση των εκλεκτικών αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης-4 (σιλομιλάστη, ροφλουμιλάστη) στη ΧΑΠ⁹³ και η ανασταλτική τους δράση στη λειτουργία των ουδετερόφιλων υποδεικνύουν πιθανή αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία ασθματικών που καπνίζουν.

Αυτό το διάστημα, ερευνώνται in vitro διάφοροι εκλεκτικοί αγωνιστές των γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων που αλληλεπιδρούν με προφλεγμονώδεις μεταγραφικούς παράγοντες. Αναμένεται να φανεί αν υπάρχουν θετικές δράσεις από την εφαρμογή τους ή αν επηρεάζουν την αντίσταση στα κορτικοστεροειδή.

Το κάπνισμα προκαλεί δόσοεξααρτώμενη αύξηση στην παραγωγή του κυστεΐνυλικού λευκοτριενίου E4 στο ουροποιητικό⁹⁴, ενώ η δραστηριότητα της 15 λιποξυγενάσης αυξάνεται στους αεραγωγούς των υγιών καπνιστών⁹⁵. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να υποδεικνύουν κάποιο δυνητικό ρόλο των ανταγωνιστών υποδοχέων λευκοτριενίων στους καπνιστές με άσθμα. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ισταμίνης H₁, όπως η σετιριζίνη και η αξελαστίνη, μειώνουν τη δραστηριότητα του NF-κβ⁹⁶ και μέσω αυτής της δράσης πιθανά να αναστέλλουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του NF-κβ στην ευαισθησία των γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων στους ασθματικούς καπνιστές. Φάρμακα που αναστέλλουν τις δράσεις άλλων μεσολαβητών εμπλεκόμενων στη φλεγμονή των αεραγωγών που επάγεται από το κάπνισμα, όπως ο TNF-α, η IL-8, το LTB₄, οξειδωτικές ουσίες, το επαγωγίμο NO και διάφορες χυμοκίνες, αποτελούν επίσης δυνητικές θεραπείες για ασθενείς που καπνίζουν^{97,98}.

Η θεραπεία με ιντερφερόνη-α βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία και επίσης αυξάνει την ευαισθησία στα κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με κορτικοανθεκτικό άσθμα⁹⁹.

Ένας αγωνιστής της IL-10 θα μπορούσε να είναι πιθανά μια μελλοντική θεραπεία σε αυτή την κατηγορία ασθενών, μιας και ελαττωμένη σύνθεση της αντιφλεγμονώδους IL-10 από τα T λεμφοκύτταρα, φαίνεται να σχετίζεται με το κορτιζονοανθεκτικό άσθμα⁷³.

Οι αναστολείς της p38 MAPK δυνατόν να παίζουν κάποιο ρόλο στη θεραπεία του ανθεκτικού στα κορτικοστεροειδή άσθματος, μιας και αυτή, όπως και άλλες MAPK ελαττώνουν την ενεργοποίηση των γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων από τα κορτικοστεροειδή^{89,100}. Τα φάρμακα που στοχεύουν στην αναστολή του NF-κβ, ο οποίος ενεργοποιείται στους καπνιστές, αντιοξειδωτικά φάρμακα που αναστέλλουν το οξειδωτικό στρες, αντιβιοτικά, όπως οι μακρολίδες που ελαττώνουν την παραγωγή της IL-8, μπορούν επίσης να έχουν θέση στη θεραπεία των νοσημάτων των αεραγωγών που έχουν σχέση με το κάπνισμα^{97,98} (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Πιθανές αποτελεσματικές θεραπείες για ασθενείς με άσθμα που καπνίζουν

1. Μακράς διάρκειας β2 διεγέρτες
 - Σε συνδυασμό με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή
2. Θεοφυλλίνη
3. Νέοι αγωνιστές γλυκοκορτικοειδικών υποδοχέων
4. Εκλεκτικοί αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 4
5. Ανταγωνιστές μεσολαβητών
 - Ανταγωνιστές λευκοτριενίων
 - Ανταγωνιστές υποδοχέων ισταμίνης H₁
 - Αποκλεισμός IL-2
 - Ανταγωνιστές TNF-α, LTB₄ ή IL-8
6. Άλλες αντιφλεγμονώδεις θεραπείες
 - IFN-α
 - Αγωνιστές IL-10
 - Αναστολείς MAPK
 - Αναστολείς NF-κβ
 - Μακρολίδες
 - Αναστολείς επαγωγικού NO
 - Αντιοξειδωτικά

SUMMARY

Asthma and smoking

N. Rovina, Ch. Gratziou

*In most developed countries 25% of adults with asthma are current cigarette smokers. Asthma and active cigarette smoking interact to cause more severe symptoms, accelerated decline in lung function, and impaired short-term therapeutic response to corticosteroids. Cigarette smoking may modify inflammation that is associated with asthma, although there are limited published data on airway pathology in smokers with asthma. To date, the evidence points towards a combination of both heightened and suppressed inflammatory responses in smokers compared with nonsmokers with asthma. The mechanisms of corticosteroid resistance in asthmatic smokers are unexplained, but could be as a result of alterations in airway inflammatory cell phenotypes, changes in the glucocorticoid receptor- α to β ratio and increased activation of pro-inflammatory transcription factors or reduced histone deacetylase activity. In conclusion, asthmatics who smoke should be strongly encouraged to stop, although the effects of smoking cessation upon reversing the adverse effects of tobacco smoke on asthma control, therapeutic response to corticosteroids and airway pathology have yet to be fully elucidated. Furthermore, alternative or additional therapies to inhaled corticosteroids are needed for asthmatic patients who are unable to quit smoking, and it seems that there may be a need for reassessment of current treatment guidelines in this population. *Pneumon* 2006, 19(3):202-215.*

Key words: *Asthma, smoking, airway inflammation, smoking cessation, corticosteroid resistance*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Althuis M, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma* 1999; 36:257–264.
2. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. *Eur Respir J* 2000; 15:470–477.
3. Sippel JM, Pedula KL, Vollmer WM, Buist AS, Osborne ML. Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. *Chest* 1999; 115:691–696.
4. Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. Cigarette smoking among asthmatic adults presenting to 64 emergency departments. *Chest* 2003; 123:1472–1479.
5. Gallefoss F, Bakke P. Does smoking affect the outcome of patient education and self management in asthmatics? *Patient Educ Couns* 2003; 49:91–97.
6. Higenbottam T, Feyerabend C, Clark T. Cigarette smoking in asthma. *Br J Dis Chest* 1980; 74:279–284.
7. Jensen E, Dahl R, Steffensen F. Bronchial reactivity to cigarette smoke; relation to lung function, respiratory symptoms, serum-immunoglobulin E and blood eosinophil and leukocyte counts. *Respir Med* 2000; 94:119–127.
8. Apostol G, Jacobs D, Tsai A, et al. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:166–172.
9. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15 year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339:1194–1200.
10. Plaschke P, Janson C, Norrman E, Bjornsson E, Ellbjar S, Jarvholm B. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:920–924.
11. Kim Y, Kim SH, Tak YJ, et al. High prevalence of current asthma and active smoking effect among the elderly. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1706–1712.
12. Toren K, Hermansson B. Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: a Swedish population-based study of 15813 adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:192–197.
13. Barr R, Woodruff P, Clark S, Camargo C. Sudden-onset asthma exacerbations: clinical features, response to therapy, and 2-week follow-up. *Eur Respir J* 2000;

- 15:266–273.
14. Rasmussen F, Taylor D, Flannery E, et al. Risk factors for hospital admissions for asthma from children to young adulthood: a longitudinal population study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:220–227.
 15. LeSon S, Gershwin M. Risk factors for asthmatic patients requiring intubation. III. Observations in young adults. *J Asthma* 1996; 33:27–35.
 16. Ryan G, Musk A, Perera D, Stock H, Knight J, Hobbs M. Risk factors for death in patients admitted to hospital with asthma: a follow-up study. *Aust N Z J Med* 1991; 21:681–685.
 17. Turner M, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1804–1809.
 18. Mitchell I, Tough S, Semple L, Green F, Hessel P. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest* 2002; 121:1407–1413.
 19. Marquette C, Saulnier F, Leroy O, et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:76–81.
 20. Sactta M, Turato G, Maestrell P, et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1304–1309.
 21. Jeffery P. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. *Thorax* 1998; 53: 129–136.
 22. Roth M, Arora A, Barsky S, Kleerup E, Simmons M, Tashkin D. Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:928–937.
 23. Kuschner W, D'Alessandro A, Wong H, et al. Dose dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur Respir J* 1996; 9:1989–1994.
 24. DiStefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Decreased T lymphocytes infiltration in bronchial biopsies of subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:893–902.
 25. Lams B, Sousa A, Rees P, et al. Immunopathology of the small-airway submucosa in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1518–1523.
 26. Chalmers G, MacLeod K, Thomson L, Little S, McSharry C, Thomson N. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest* 2001; 120:1917–1922.
 27. Zhang X, Moilanen E, Lahti A, et al. Regulation of eosinophil apoptosis by nitric oxide: role of c-Jun-N-terminal kinase and signal transducer and activator of transcription 5. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:93–101.
 28. Sopori M, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol* 1998; 83:148–156.
 29. Wang H, Yu M, Ocham M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor 7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003; 421:348–388.
 30. Melgert BN, Postma DS, Geerlings M, et al. Short-term smoke exposure attenuates ovalbumin-induced airway inflammation in allergic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 30:880–885.
 31. Seymour BW, Schelegle ES, Pinkerton KE, et al. Second hand smoke increases bronchial hyperreactivity and eosinophilia in a murine model of allergic aspergillosis. *Clin Dev Immunol* 2003; 10:35–42.
 32. Seymour BW, Pinkerton KE, Friebertshauer KE, Coffman RL, Gershwin LJ. Second-hand smoke is an adjuvant for T helper-2 responses in a murine model of allergy. *J Immunol* 1997; 159:6169–6175.
 33. Skold C, Blaschke E, Eklund A. Transient increases in albumin and hyaluronan in bronchoalveolar lavage fluid after quitting smoking: possible signs of reparative mechanisms. *Respir Med* 1996; 90:523–529.
 34. Willemse B, Postma DS, Timens W, et al. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J* 2004; 23:464–476.
 35. Turato G, Di Stefano P, Maestrelli P, et al. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1262–1267.
 36. Domagala-Kulawik J, Maskey-Warzechowska M, Kraszewska I, Chazan R. The cellular composition and macrophage phenotype in induced sputum in smokers and ex-smokers. *Chest* 2003; 123:1054–1059.
 37. Verleden G, Dupont L, Verpeut A, Demedts M. The effect of cigarette smoke on exhaled nitric oxide in mild steroid-naive phlegm in young adults. *Chest* 1999; 116:59–64. 103.
 38. Assreuy J, Cunha F, Liew F, Moncada S. Feedback inhibition of nitric oxide synthase by nitric oxide. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 108:833–837.
 39. White K, Marletta M. Nitric oxide synthase is a cytochrome P-450 type hemoprotein. *Biochemistry* 1992; 31:6627–6631.
 40. Robbins R, Millatmal T, Lassi K, Rennard S, Daughton D. Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. *Chest* 1997; 112:313–318
 41. McKay A, Komai-Koma M, MacLeod K, et al. In-

- terleukin18 levels in induced sputum are reduced in asthmatic and normal smokers. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:904–910.
42. Van Hal P, Overbeek S, Hoogsteden H, et al. Eicosanoids and lipocortin-1 in BAL fluid in asthma: effects of smoking and inhaled corticosteroids. *J Appl Physiol* 1996; 81:548–555.
 43. MacNee W, Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:S58–S65.
 44. Caramori G, Papi A. Oxidants and asthma. *Thorax* 2004; 59:170–173.
 45. Global initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, MD, 1995 NHLBI/WHO Report 95–3695.
 46. Kerstjens H, Overbeek S, Schouten J, Brand P, Postma D. Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response allergy and smoking predict improvement in FEV₁ during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 1993; 6:868–876.
 47. Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R, Peterson C, Venge P. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in one-year trial with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1519–1529.
 48. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57:226–230.
 49. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1308–1311.
 50. Meijer R, Postma D, Kauffman HF, Arends LR, Koeter GH, Kerstjens HA. Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1096–1103.
 51. Barnes PJ, Adcock IM. How do corticosteroids work in asthma? *Ann Intern Med* 2003; 139:359–370.
 52. Schaaf M, Cidlowski J. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 83:37–48.
 53. Leung D, Bloom J. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:3–22.
 54. Kino T, Chrousos G. Tissue-specific glucocorticoid resistance-hypersensitivity syndromes: multifactorial states of clinical importance. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:609–613.
 55. Farrell RJ, Kelleher D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *J Endocrinol* 2003; 178:339–346.
 56. Kennedy S, Elwood R, Wiggs B, Pare P, Hogg J. Increased airway mucosal permeability of smokers: relationship to airway reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:143–148.
 57. Ilowite J, Bennett W, Sheetz M, Groth M, Nierman D. Permeability of the bronchial mucosa to 99mTc-DTPA in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1988; 139:1139–1143.
 58. Cerveri I, Accordini S, Corsico A, et al. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur Respir J* 2003; 22:413–417.
 59. Laustiola K, Lassilia R, Kaprio J, Koskenvuo M. Decreased beta-adrenergic receptor density and catecholamine response in male cigarette smokers: a study of monozygotic twin pairs discordant for smoking. *Circulation* 1988; 78:1234–1240.
 60. Wang ZCC, Niu T, Wu D, et al. Association of asthma with beta2-adrenergic receptor gene polymorphism and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1404–1409.
 61. Laustiola K, Kotamaki M, Lassilia R, Kallioniemi O, Manninen V. Cigarette smoking alters sympathoadrenal regulation by decreasing the density of beta2-adrenoceptor: a study of monitoring smoking cessation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17:923–938.
 62. Barnes P. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19:182–191.
 63. Holt P. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987; 42:241–249.
 64. Floreani A, Rennard S. The role of cigarette smoke in the pathogenesis of asthma and as a trigger for acute symptoms. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5:38–46.
 65. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57:875–879.
 66. Costabel U, Bross K, Reuter C, et al. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers: a phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Chest* 1986; 90:39–44.
 67. Hattotuwa K, Gizycki M, Ansari T, Jeffrey P, Barnes N. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1592–1596.
 68. Byron K, Varigos G, Wootton A. IL-4 production is increased in cigarette smokers. *Clin Exp Immunol* 1994;

- 95:333-336
69. Keatings V, Collins P, Scott D, Barnes P. Differences in interleukin-8 and tumour necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:530-534.
 70. Churg A, Dai J, Changshi X, Wright J. Tumour necrosis factor- α is central to acute cigarette smoke-induced inflammation and connective tissue breakdown. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:849-854
 71. Kam J, Szeffler S, Surs W, Sher E, Leung D. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol* 1993; 151:3460-3466.
 72. Franchimont D, Martens H, Hagelstein M-T, et al. Tumour necrosis factor α decreases, and interleukin-10 increases the sensitivity of human monocytes to dexamethasone: potential regulation of the glucocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2834-2839.
 73. Hawrylowicz C, Richards D, Loke T-K, Corrigan C, Lee T. A defect in corticosteroid-induced IL-10 production in T lymphocytes from corticosteroid-resistant patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:369-370.
 74. Takanashi S, Hasegawa Y, Kanehira Y, et al. Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and smokers. *Eur Respir J* 1999; 14:309-314.
 75. Norman V, Keith C. Nitrogen oxides in tobacco smoke. *Nature* 1965; 205:915-916.
 76. Galigniana MD, Piwien-Pilipuk G, Assrey J. Inhibition of glucocorticoid receptor binding by nitric oxide. *Mol Pharmacol* 1999; 55:317-323.
 77. Sousa A, Lane S, Cidlowski J, Staynov D, Lee T. Glucocorticoid resistance in asthma is associated with elevated in vivo expression of the glucocorticoid receptor beta isoform. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:943-950.
 78. Pujols L, Mullol J, Perez M, et al. Expression of the human glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human respiratory epithelial cells and their regulation by dexamethasone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24:49-57.
 79. Leung D, Hamid Q, Vottero A, et al. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor β . *J Exp Med* 1997; 186:1567-1574.
 80. Strickland I, Kisich K, Hauk PJ, et al. High constitutive glucocorticoid receptor β in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids. *J Exp Med* 2001; 193:585-594.
 81. Verheggen M, Adriaansen-Soeting P, Berrevoets C, et al. Glucocorticoid receptor expression in human bronchial epithelial cells: effects of smoking and COPD. *Mediators Inflamm* 1998; 7:275-281.
 82. Wang J, Manning B, Wu Q, Blankson S, Bouchier-Hayes D, Redmond H. Endotoxin/lipopolysaccharide activates NF- κ B and enhances tumour cell adhesion and invasion through a β 1 integrin-dependent mechanism. *J Immunol* 2003; 170:795-804.
 83. Di Stefano A, Caramori G, Oates T, et al. Increased expression of nuclear factor- κ B in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J* 2002; 20:556-563.
 84. Bantel H, Schmitz M, Raible A, Gregor M, Schulze-Osthoff K. Critical role of NF- κ B and stress-activated protein kinases in steroid unresponsiveness. *FASEB J* 2002; 16:1832-1834
 85. Ito K, Caramori G, Lim S, et al. Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:392-396.
 86. Ito K, Lim S, Caramori G, Chung K, Barnes P, Adcock I. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001; 15:1110-1112
 87. Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363:731-733.
 88. Mochida-Nishimura K, Surewicz K, Cross J, et al. Differential activation of MAPK signalling pathways and nuclear factor- κ B in bronchoalveolar cells of smokers and nonsmokers. *Mol Med* 2001; 7:177-185
 89. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combination salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:449-456.
 90. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guidelines on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58(Suppl. 1):I1-I94.
 91. Ito K, Caramori G, Cosio M, Chung K, Adcock IM, Barnes P. A molecular mechanism of action of theophylline: induction of histone deacetylase to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:8921-8926
 92. Ito K, Lim S, Chung KF, Barnes PJ, Adcock I. Theophylline enhances histone deacetylase activity and restores glucocorticoid function during oxidative stress. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:625.
 93. Compton C, Gubb J, Nieman R, et al. Cilomilast, a

- selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, dose ranging study. *Lancet* 2001; 353:265–270
94. Fauler J, Frolich J. Cigarette smoking stimulates cysteinyl leukotriene production in man. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:43-47.
95. Zhu J, Kilty I, Granger H, et al. Gene expression and immunolocalization of 15-lipoxygenase isozymes in the airway mucosa of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27:666–677.
96. Leurs R, Church M, Tagliabatella M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:489–498.
97. Caramori G, Adcock I. Pharmacology of airway inflammation in asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16:247–277.
98. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease 12: new treatments for COPD. *Thorax* 2003; 58:803–808.
99. Gratzl S, Palca A, Schmitz M, Hans-Uwe S. Treatment with IFN- α in corticosteroid unresponsive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:1035–1036.
100. Tsitoura DC, Rothman PB. Enhancement of MEK/ERK signalling promotes glucocorticoid resistance in CD4⁺T cells. *J Clin Invest* 2004; 113:619–627.
101. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004; 24:822-833
102. Barnes PJ, Adcock IM and Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J* 2005; 25:552-863.

Βρογχική υπεραντιδραστικότητα στο σύνδρομο απνοιών στον ύπνο

Φ. Καραχάλιου,
Χ. Παστάκα,
Κ. Γουργουλιάνης

Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λέξεις-κλειδιά: Άσθμα, βρογχική υπεραντιδραστικότητα, σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών, φλεγμονή των αεραγωγών, παχυσαρκία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Κατά τις τελευταίες δεκαετίες το άσθμα αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας και μελέτης παγκοσμίως, τόσο εξαιτίας των υψηλών ποσοστών νοσηρότητας και θνησιμότητας, όσο και της συνεπαγόμενης οικονομικής επιβάρυνσης των υγειονομικών υπηρεσιών, αλλά και της συνεχώς αυξανόμενης επίπτωσης. Δεδομένα από το National Center of Health Statistics δείχνουν να υπάρχει μια αύξηση του άσθματος κατά 74% από το 1980 έως το 1996. Η αύξηση αφορά σε όλες τις ηλικίες ιδιαίτερα όμως σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών¹. Το 5,3% των ενηλίκων στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι πάσχουν από άσθμα. *Πνεύμων 2006, 19(3):216-222.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες το άσθμα αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας και μελέτης παγκοσμίως, τόσο εξαιτίας των υψηλών ποσοστών νοσηρότητας και θνησιμότητας, όσο και της συνεπαγόμενης οικονομικής επιβάρυνσης των υγειονομικών υπηρεσιών, αλλά και της συνεχώς αυξανόμενης επίπτωσης. Δεδομένα από το National Center of Health Statistics δείχνουν να υπάρχει μια αύξηση του άσθματος κατά 74% από το 1980 έως το 1996. Η αύξηση αφορά όλες τις ηλικίες ιδιαίτερα όμως παιδιά μικρότερα των 5 ετών¹. Το 5,3% των ενηλίκων στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι πάσχουν από άσθμα².

Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών (ΣΑΑΥ) χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια απόφραξης των ανωτέρων αεραγωγών (άπνοιες – υπόπνοιες) κατά τη διάρκεια του ύπνου που σχετίζονται με υποξαιμία και υπερχαπνία, ροχαλητό, αφυπνίσεις, διαταραχή του ύπνου, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και ημερήσια υπνηλία¹⁻⁸.

Υπάρχουν αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές για τη συσχέτιση των δυο νοσημάτων και τη μεγάλη πιθανότητα συνύπαρξής τους. Η αιτιολογική συσχέτιση αποδίδεται σε πλήθος παραγόντων όπως φλεγμονώδεις διεργα-

Αλληλογραφία:
Φωτεινή Καραχάλιου,
Τρωάδων 4, Ν. Δημητριάδα
382 22 Βόλος
Τηλ.: 24210 54672
Κιν.: 6974 020841

οίες, ιδιαιτερότητες του φύλου, αλλαγές στο νευρομυϊκό έλεγχο της αναπνοής, επίδραση της παχυσαρκίας και της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ).

ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΤΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ

Το άσθμα χαρακτηρίζεται από μεταβαλλόμενη απόφραξη των αεραγωγών, αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (BY) και φλεγμονή, που χαρακτηρίζεται από διήθηση με ηωσινόφιλα και T λεμφοκύτταρα, ειδικά CD4+ που παράγουν κυτοκίνες όπως ιντερλευκίνες IL-4, IL-5, IL-3. Η ιστοπαθολογική απεικόνιση των βρόγχων εμφανίζει απογύμνωση του βρογχικού επιθηλίου, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, παραγωγή βλέννας και υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων¹.

Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα, δηλαδή η χαρακτηριστική ιδιότητα των ατόμων με βρογχικό άσθμα να παρουσιάζουν βρογχόσπασμο μετά την έκθεση τους σε διάφορα αντιγόνα ή κάτω από την επίδραση διαφόρων φυσικών αιτιών, αποτελεί κύριο εύρημα στο άσθμα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντικειμενικός δείκτης μελέτης της νόσου.

Το άσθμα έχει την τάση να απορρυθμίζεται και να επιδεινείται κατά τη διάρκεια της νύχτας, πιθανόν λόγω επίτασης της φλεγμονής των αεραγωγών και κατά συνέπεια αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Οι Bohadana και συνεργάτες³ σε πρόσφατη ανασκόπηση για τις αιτίες που πιθανόν ευθύνονται για τους νυχτερινούς παροξυσμούς, αναφέρονται σε πλήθος παραγόντων όπως η αυξημένη αντίσταση και η φλεγμονή των αεραγωγών, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, το στάδιο του ύπνου, το ροχαλητό και το ΣΑΑΥ.

Όπως πολλές λειτουργίες του σώματος έτσι και ο FEV₁ (μέγιστος εκπνεόμενος όγκος αέρα σε 1 sec) και η PEF (μέγιστη εκπνευστική ροή αέρα) παρουσιάζουν διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια του 24ώρου, ακολουθώντας κυκλικό ρυθμό, με μέγιστες τιμές στις 16:00 μμ και ελάχιστες τιμές στις 4:00 π.μ. τόσο σε ασθματικά, όσο και σε φυσιολογικά άτομα. Η ρύθμιση αυτής της διακύμανσης της αντιστάσεως των αεραγωγών βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο τριών δρόμων, του συμπαθητικού (αδρενεργικού) δρόμου, του παρασυμπαθητικού (χολινεργικού) δρόμου και του μη αδρενεργικού - μη χολινεργικού δρόμου (NANC). Η αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού κατά τη διάρκεια της νύχτας

αποτελεί έναν από τους παράγοντες που σχετίζεται με την ελάττωση της διαμέτρου των αεραγωγών και την αύξηση της βρογχούσπασης κατά τη νύχτα.

Σημαντικός παράγοντας στην παθογένεια του άσθματος είναι η φλεγμονή των αεραγωγών, ενώ έκταση της σχετίζεται άμεσα με τη σοβαρότητα της νόσου. Στους ασθματικούς ασθενείς ανιχνεύεται αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων όπως ηωσινοφίλων, λεμφοκυττάρων, μαστοκυττάρων και μακροφάγων. Όταν τα κύτταρα αυτά ενεργοποιηθούν, εκκρίνουν τους μεσολαβητές της φλεγμονής που ευθύνονται για τη βρογχούσπαση, την αύξηση των εκκρίσεων, τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και την αναδιαμόρφωση (remodeling) των αεραγωγών. Επίσης η φλεγμονή των βρόγχων οδηγεί και σε αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας κατά τη διάρκεια της νύχτας που επίσης ενοχοποιείται για τους παροξυσμούς.

Οι Oosterhoff και συνεργάτες⁴ προτείνουν ένα διαφορετικό τρόπο μέτρησης της BY. Υποθέτουν ότι, εφόσον φλεγμονώδεις παράγοντες εμπλέκονται στην αύξηση της BY στους νυχτερινούς παροξυσμούς του άσθματος, η μέτρηση ενός ενδιάμεσου δείκτη ίσως αντανακλά καλύτερα την *in vivo* κατάσταση. Έτσι, χρησιμοποιώντας την απάντηση στο AMP (αδενοσινο-5'-φοσφορικό οξύ) ως ενδιάμεσο δείκτη μέτρησης της BY αντί της μεταχολίνης, βρήκαν ότι υπάρχει διακύμανση στη BY κατά τη διάρκεια της νύχτας και μάλιστα είναι άμεσα συσχετιζόμενη με τις διακυμάνσεις της PEF. Ίσως λοιπόν η αύξηση της BY κατά τη νύχτα να εξαρτάται περισσότερο από τη δράση των μαστοειδών κυττάρων (πρόκληση βρογχοσυστολής μέσω της δράσης του AMP), παρά με τη βρογχοσυσταλτική δράση των λείων μυϊκών ινών (που η δράση τους σχετίζεται με τη μεταχολίνη).

Στο σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών, παρόλο που η απόφραξη των αεραγωγών αποδίδεται σε μηχανικές διαταραχές, φαίνεται ότι στην παθογένεση της νόσου συμμετέχει και η φλεγμονή. Στα άτομα με ΣΑΑΥ βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα του TNF-α καθώς και διαφορετικός κυκλικός ρυθμός έκκρισης του. Η εφαρμογή του nCPAP (ρινική μάσκα συνεχούς θετικής πίεσης) για περίοδο 3 μηνών βελτιώνει τα συμπτώματα του συνδρόμου, αλλά όχι τον διαφορετικό ρυθμό έκκρισης, ενισχύοντας την υπόθεση της ταυτόχρονης συμμετοχής της φλεγμονής⁵. Επίσης αυξημένα ανευρίσκονται τα επίπεδα της CRP και οι τιμές της ιντερλευκίνης-6 που

επανερχονται στις φυσιολογικές τιμές μετά από 1 μήνα θεραπείας με nCPAP⁵.

Οι Lin και συνεργάτες αναφέρουν ότι άτομα με διαγνωσμένο σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών παρουσιάζουν βρογχική υπεραντιδραστικότητα η οποία όμως δεν σχετίζεται με τη βαρύτητα του συνδρόμου καθώς η ΒΥ μπορεί να είναι αυξημένη και σε μη ασθματικούς με ΣΑΑΥ. Στους ασθενείς αυτούς, η εφαρμογή nCPAP για περίοδο 2-3 μηνών μπορεί να ελαττώσει την απάντηση στη μεταχολίνη⁶. Επίσης οι Larsson και συνεργάτες καταλήγουν ότι τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ όπως ροχαλητό, άπνοιες και ημερήσια υπνηλία είναι πολύ συχνά σε άτομα με άσθμα, συριγμό, χρόνια βρογχίτιδα αλλά και ρινίτιδα στο γενικό πληθυσμό. Από τα άτομα που είχαν άσθμα το 17,9% δήλωσε ότι ροχαλίζει και το 14,3% ότι εμφανίζει άπνοιες⁷.

Η συσχέτιση άσθματος και συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών είναι ισχυρή και κατά την παιδική και εφηβική ηλικία. Οι Redline και συνεργάτες σε μελέτη 399 ατόμων ηλικίας 2-18 ετών αναφέρουν ότι υπάρχει σαφής σχέση του άσθματος, αλλά και των λοιμώξεων του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού με το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών. Η σχέση αυτή φαίνεται να είναι δόσο-εξαρτώμενη καθώς τα άτομα που περιστασιακά εμφανίζουν συριγμό είναι σε μικρότερο κίνδυνο από αυτά με επιμένοντα συριγμό⁸.

Σε πρόσφατη μελέτη στην Κωνσταντινούπολη, η συχνότητα εμφάνισης ροχαλητού στην παιδική ηλικία ήταν 7,0% ενώ η παρουσία άσθματος αλλά και hay fever (πυρετός του χόρτου) ενισχύουν την πιθανότητα εμφάνισης καθημερινού ροχαλητού⁹. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Αυστραλία, σε μεγάλη σειρά ατόμων 0-17 ετών, βρέθηκε ότι το ροχαλητό και το ρουθούνισμα έχουν 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης σε παιδιά που παρουσίασαν συριγμό κατά τους τελευταίους 12 μήνες¹⁰. Σε ανάλογα συμπεράσματα καταλήγει και μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Σιγκαπούρη σε παιδιά ηλικίας 4-7 ετών. Η ατοπία φαίνεται να είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για το καθημερινό ροχαλητό, αφού η πιθανότητα ενός παιδιού με τρία ατοπικά νοσήματα μαζί (άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα και αλλεργική δερματίτιδα) να έχει ταυτοχρόνως και ροχαλητό, ανέρχεται σε 7,45%¹¹.

Η συσχέτιση άσθματος και ΣΑΑΥ ενισχύεται ακόμα περισσότερο από την παρατήρηση ότι εφαρμογή του

nCPAP βελτιώνει και τα συμπτώματα του άσθματος. Πράγματι, η εφαρμογή του μηχανήματος σε 10 ενήλικες άνδρες με νυκτερινούς παροξυσμούς άσθματος και ΣΑΑΥ βελτίωσε όχι μόνο την απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών και το ροχαλητό, αλλά και τα νυκτερινά συμπτώματα του άσθματος. Ωστόσο, η εφαρμογή του nCPAP δεν είχε καμία θετική επίδραση στα ημερήσια συμπτώματα του άσθματος¹². Αντιθέτως, η εφαρμογή του nCPAP σε άτομα με νυκτερινά συμπτώματα άσθματος, αλλά χωρίς ροχαλητό ή άπνοιες, όχι μόνο δεν βελτίωσε τα συμπτώματα του άσθματος, αλλά διετάραξε και την αρχιτεκτονική του ύπνου με περισσότερες αφυπνίσεις και ελάττωση του σταδίου REM. Επίσης καμία βελτίωση δεν παρατηρήθηκε στις τιμές του FEV₁¹³.

Η πιθανότητα συνύπαρξης των δυο νοσημάτων ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι στην παθογένεια τόσο του άσθματος όσο και του ΣΑΑΥ επιδρούν κοινοί παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ένα μεγάλο πλήθος ασθενειών που σχετίζονται με καρδιαγγειακές, μεταβολικές και αναπνευστικές δυσλειτουργίες¹⁴. Εκτιμάται ότι παγκοσμίως υπάρχει τάση αύξησης καθώς ο αριθμός των παχύσαρκων ενηλίκων δείχνει να αυξήθηκε από 200 εκατομμύρια το 1995 σε 300 εκατομμύρια το 2000¹⁵. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι 97 εκατομμύρια ενήλικες είναι υπέρβαροι (Δείκτη Μάζας Σώματος BMI >25-29,9 kg/m²) ή παχύσαρκοι (BMI >30 kg/m²)², ενώ το 1/3 των παιδιών στην ηλικία των 16 είναι υπέρβαροι και το 15% παχύσαρκα¹.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν λίγες αντιφάσεις για την αιτιολογική συσχέτιση της παχυσαρκίας και του συνδρόμου απνοιών στον ύπνο. Σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι ο αυξημένος δείκτης BMI αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για το ΣΑΑΥ, τόσο στα παιδιά⁸⁻¹¹ όσο και στους ενήλικες^{16,17} και ότι η απώλεια βάρους οδηγεί σε σημαντική μείωση του δείκτη απνοιών-υπονοιών και σε βελτίωση της κλινικής εικόνας του συνδρόμου^{32,33}.

Η ταυτόχρονη αύξηση του άσθματος και της παχυσαρκίας υποδεικνύει αιτιολογική συσχέτιση των δυο νοσημάτων. Η συσχέτιση μεταξύ άσθματος και

παχυσαρκίας ίσως είναι η συσχέτιση μεταξύ ΒΥ και μεταβολών στο BMI. Ενώ η επίδραση της παχυσαρκίας στο άσθμα είναι πιστοποιημένη, οι πληροφορίες από τη βιβλιογραφία για την πιθανή σχέση παχυσαρκίας και ΒΥ είναι αντικρουόμενες.

Η ελάττωση του βάρους σώματος στους ασθματικούς ασθενείς φαίνεται ότι βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία μέσω της αύξησης της FEV₁ και FVC, ενώ βελτίωση παρατηρείται και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Ωστόσο δεν ελαττώθηκαν οι δόσεις των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων και αυτό ίσως υποδεικνύει ότι η ελάττωση του βάρους δεν έχει καμία επίδραση στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα²¹⁻²³. Αντίθετα οι Chinn και συνεργάτες θεωρούν ότι η βρογχική υπεραντιδραστικότητα αυξάνει με την αύξηση του BMI στους άνδρες, αλλά στις γυναίκες η σχέση αυτή δεν είναι τόσο ισχυρή¹⁸. Σύμφωνα με τους Litonjua και συνεργάτες, η διαφορετικότητα των αποτελεσμάτων σε άνδρες και γυναίκες ίσως εξηγείται από τους διαφορετικούς μηχανισμούς επίδρασης σε ισχνούς και παχύσαρκους άνδρες, γεγονός που αντανάκλα μια μη γραμμική συσχέτιση μεταξύ ΒΥ και BMI στους άνδρες²⁸.

Ωστόσο η παχυσαρκία φαίνεται να έχει μεγαλύτερη επίδραση στην επίπτωση του άσθματος στο γυναικείο παρά στο ανδρικό πληθυσμό. Οι Carmargo και συνεργάτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι γυναίκες που αύξησαν το βάρος τους μετά την ηλικία των 18 ετών παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος μέσα στα επόμενα τέσσερα έτη παρακολούθησης²⁰. Οι Castro-Rodriguez και συνεργάτες βρήκαν ότι τα κορίτσια που πήραν βάρος από τα 6-11 έτη έχουν 5-7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν άσθμα σε σχέση με αυτά που διατήρησαν σταθερό βάρος σώματος, ενώ τέτοια συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε στα αγόρια¹⁹.

Στη μελέτη NHANES (National Health and Nutrition Examination Study) III σε άτομα 4-17 ετών, αναφέρεται ότι η αύξηση του BMI αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για το άσθμα και αυτή η σχέση είναι ανεξάρτητη από το φύλο²⁴. Σε ανάλογα συμπεράσματα καταλήγει και η έρευνα των Figueroa-Munoz και συνεργατών σε 14908 άτομα ηλικίας 4-11 ετών²⁵.

Οι Schachter και συνεργάτες θεωρούν ότι ο αυξημένος BMI είναι παράγοντας κινδύνου για το συριγμό, τον βήχα και την ατοπία μόνο στα κορίτσια και δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το άσθμα ούτε σε

αγόρια ούτε σε κορίτσια. Η διαφορά αυτή πιθανόν οφείλεται σε διαφορές των επιπέδων των ορμονών, των δεικτών φλεγμονής και της κατανομής του λίπους στα δυο φύλα. Θεωρούν ότι ο συριγμός και ο βήχας είναι μεν συμπτώματα του άσθματος, αλλά διαγνωστική είναι μόνο η επιβεβαιωμένη απόφραξη των αεραγωγών. Τα παραπάνω συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών ή γαστροοισοφαγική παλινδρομήση²⁶.

Στη μελέτη CAMP (Childhood Asthma Management Program) αναφέρεται ότι αύξηση του BMI κατά πέντε μονάδες, προκαλεί αύξηση στη FVC κατά 60ml, αλλά ελάττωση του δείκτη FEV₁/FVC, η σχέση δε αυτή εξαρτάται από το φύλο. Μια πιθανή εξήγηση που δίνεται είναι ότι στην προεφηβική ηλικία, η διάμετρος των αεραγωγών είναι μεγαλύτερη σε σχέση με το μέγεθος των πνευμόνων στα κορίτσια, όχι όμως και στα αγόρια, το φαινόμενο δε αυτό φαίνεται να αντιστρέφεται κατά την εφηβεία²⁷.

Η διαφορετικότητα αυτή μπορεί να αποδοθεί και σε ορμονικές επιρροές. Το ένζυμο αρωματάση που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα βρίσκεται στο λιπώδη ιστό. Επομένως, ίσως η παχυσαρκία, μέσω της αυξήσεως των οιστρογόνων, οδηγεί σε πρόωμη έναρξη της εμμηναρχής, που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την έναρξη του άσθματος¹⁻¹⁵. Στη μελέτη Tuscon βρέθηκε ότι ο αυξημένος BMI στην αρχή της εφηβείας, είναι ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τα συμπτώματα άσθματος που επιμένουν και στην εφηβεία, ενώ πιθανός παράγοντας κινδύνου για το άσθμα που επιμένει και μετά την εφηβεία είναι και η πρόωμη έναρξη της²⁹.

Το αυξημένο BMI μπορεί να σχετίζεται με το άσθμα με αυτοάνοσο μηχανισμό που οδηγεί σε αύξηση της φλεγμονής¹⁵. Ο Gold αναφέρει ότι ο αυξημένος δείκτης BMI μπορεί να εξηγεί την επιμονή του άσθματος μέσω της αύξησης της ιντερλευκίνης-6 και του TNF- α , της αύξησης της IgE και της αύξησης της λεπτίνης³⁰. Η δράση της παχυσαρκίας στο άσθμα μπορεί να εξηγηθεί και μέσω μηχανικών επιδράσεων. Η κύρια πνευμονική διαταραχή που απαντάται στα παχύσαρκα άτομα είναι η μείωση της FRC (λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα) που καταλήγει, μέσω της μειωμένης ικανότητας των λείων μυϊκών ινών για επαρκή διάταση, σε αυξημένη αντίσταση των αεραγωγών και αυξημένη ΒΥ¹⁻¹⁵.

Αναφέρεται επίσης ότι η έλλειψη άσκησης στα ασθματικά άτομα μπορεί να οδηγήσει στην παχυσαρκία¹. Η πιθανότητα των ασθματικών να γίνουν παχύσαρκοι λόγω μειωμένης άσκησης ίσως δεν είναι τόσο πιθανή αφού η παχυσαρκία φαίνεται να προηγείται της έναρξης των συμπτωμάτων του άσθματος¹⁸⁻²⁰. Τέλος, στην κακοήγη παχυσαρκία, ίσως εξαιτίας της δραστηρικής μείωσης των δραστηριοτήτων του ατόμου, αυτό αναγκάζεται να παραμένει περισσότερο χρόνο σπίτι. Κατά συνέπεια, βρίσκεται εκτεθειμένο επί περισσότερο χρόνο στα ενδοοικιακά αλλεργιογόνα και έχει περισσότερες πιθανότητες εμφάνισης άσθματος²⁰⁻²⁸.

ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) αποτελεί κοινό παράγοντα κίνδυνου για το άσθμα και το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών³¹. Η ομάδα μελέτης RHINE (Respiratory Health in Northern Europe) καταλήγει στο συμπέρασμα ότι συμπτώματα του αναπνευστικού όπως ο συριγμός, η νυκτερινή αφύπνιση λόγω δύσπνοιας, το συσφικτικό αίσθημα στο στήθος, αλλά και η έναρξη του άσθματος είναι συχνότερα στα άτομα με αυξημένο ΒΜΙ και ΓΟΠ και μάλιστα δρουν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου. Επίσης το ροχαλητό είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την έναρξη αναπνευστικών συμπτωμάτων. Αυτό ίσως υποδεικνύει μια ταυτόχρονη απόφραξη στους ανώτερους και κατώτερους αεραγωγούς, αλλά οι μηχανισμοί δεν είναι ακόμα σαφείς, οι παράγοντες δε αυτοί επηρεάζουν άνδρες και γυναίκες με τον ίδιο τρόπο¹⁷.

Οι Gislason και συνεργάτες βρήκαν ότι άτομα με συμπτώματα ΓΟΠ και άσθματος είχαν σημαντικά μεγαλύτερο ΒΜΙ και μεγαλύτερη πιθανότητα συνύπαρξης συμπτωμάτων του ΣΑΑΥ. Πιθανόν η ελάττωση της διαμέτρου των αεραγωγών ή και η απόφραξη τους κατά τη διάρκεια του ύπνου, να οδηγεί σε περισσότερο αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις με αποτέλεσμα ΓΟΠ και αναπνευστικά συμπτώματα¹⁶.

Οι ακριβείς διαδικασίες που συντελούνται με αποτέλεσμα τις αυξημένες πιθανότητες κοινής εμφάνισης των δυο νόσων δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Επιπλέον δεν είναι ξεκάθαρο αν το άσθμα οδηγεί σε σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών ή αν συμβαίνει η αντίστροφη διαδικασία.

Το άσθμα μπορεί να οδηγήσει σε ΣΑΑΥ διαταράσσοντας την αρχιτεκτονική του ύπνου εξαιτίας των συχνών αφυπνίσεων οι οποίες οφείλονται στην επίταση της βρογχοσύσπασης κατά τη νύχτα³. Άλλωστε η πειραματική στέρηση του ύπνου σε άτομα που ροχαλίζουν φαίνεται να αυξάνει τη συχνότητα των απνοιών. Πιθανώς η στέρηση του ύπνου να έχει ως αποτέλεσμα κάποια ανεπιθύμητη δράση στον έλεγχο της αναπνοής⁸. Επιπλέον οι φλεγμονώδεις παράγοντες³ που ευθύνονται για την παθογένεια του άσθματος ίσως πυροδοτούν και τη γένεση του ΣΑΑΥ μια υπόθεση που δεν μπορεί εύκολα να απορριφθεί, αφού όπως αναφέρθηκε προτύτερα, υπάρχουν ενδείξεις για συστηματική φλεγμονή και στο σύνδρομο απνοιών. Σε πρόσφατες μελέτες οι Goldbart και συνεργάτες εντόπισαν υποδοχείς των λευκοτριενίων LTR-1, LTR-2 στο ιστό των αμυγδαλών παιδιών με ΣΑΑΥ που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή. Οι υποδοχείς αυτοί είναι μεσολαβητές της φλεγμονής ειδικά στο άσθμα και την αλλεργική ρινίτιδα προκαλώντας σύσπαση των βρόγχων. Η εντόπιση τους στον αμυγδαλικό ιστό γίνεται για πρώτη φορά και πιθανώς να συσχετίζονται με φλεγμονή στο ΣΑΑΥ, τουλάχιστον στα παιδιά⁵.

Μπορεί όμως να λειτουργεί και ο αντίθετος δρόμος, το ΣΑΑΥ δηλαδή να οδηγεί σε αύξηση της βρογχοσύσπασης και να προκαλεί άσθμα. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι, η ελάττωση της ενδοθωρακικής πίεσης που συμβαίνει στο σύνδρομο απνοιών, προάγει τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αυξάνοντας τον τόνο του πνευμονογαστρικού και προκαλώντας βρογχοσύσπαση⁸⁻¹⁶. Άλλη εξήγηση είναι ότι οι μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσεως και η υποξαιμία αυξάνουν τον χολινεργικό τόνο και οδηγούν σε επίταση της σύσπασης των βρόγχων με διαφορετικό μηχανισμό από τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση³⁻⁸. Επιπλέον το ΣΑΑΥ μπορεί να προκαλεί ανωμαλίες στους ανώτερους αναπνευστικούς μύς και αύξηση της παραγωγής βλέννας, με αποτέλεσμα την τροποποίηση των στοματοφαρυγγικών αντανακλαστικών και συστατική δράση επί των βρόγχων⁸.

Κατά τη διάρκεια του ύπνου συμβαίνει αύξηση του όγκου αίματος στα πνευμονικά αγγεία των ασθματικών ατόμων με νυκτερινούς παροξυσμούς. Η ενέργεια αυτή συμβάλλει σε ελάττωση του πνευμονικού όγκου και επίταση της βρογχοσύσπασης. Επομένως μπορεί να εικαστεί ότι, με ανάλογο μηχανισμό, η αύξηση της αρ-

νητικής ενδοθωρακικής πίεσης που αναπτύσσεται στο σύνδρομο απνοιών στον ύπνο μπορεί να αυξάνουν τον όγκο αίματος στα πνευμονικά αγγεία και να προκαλούν τα νυχτερινά συμπτώματα του άσθματος³. Τέλος, άλλοι κοινοί παράγοντες κίνδυνου που συμβάλλουν είναι αλλαγές στο νευρικό τόνο των αεραγωγών, οι αλλαγές στο μοντέλο της αναπνοής οφειλόμενες σε αλλαγή του

τόνου των λείων μυϊκών ινών και η υποξαιμία¹.

Η αλληλοεπικάλυψη των δυο νόσων είναι πολυπαράγοντική με πολλαπλές ερμηνείες για τον ακριβή τρόπο που οι παράγοντες αυτοί δρουν και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Ίσως χρειάζεται ακόμα πολύς δρόμος για να αρθούν οι περιορισμοί και να αποσαφηνισθεί η ακριβής αιτιολογική συσχέτιση των δύο νόσων.

SUMMARY

Bronchial hyperreactivity in obstructive sleep apnea syndrome

F. Karachalios, C. Pastakas, K. Gourgoulianis

Pulmonology Clinic, University of Thessaly

*Asthma is characterized by variable airflow obstruction and increase in bronchial responsiveness. It has a tendency to destabilize and get worse at night. Recent studies have shown that there are strong indications of increased association between asthma and obstructive sleep apnea syndrome. In a study it is reported that children were five times more likely to have experienced snoring if they reported wheezing in the last 12 months. In a similar research it is reported that the odds ratio of a child with asthma to have habitual snoring was 7,45%. The odds ratio of an adult with asthma to have snoring and/or apneas is 17,9% and 14,3% respectively. Asthma and obstructive sleep apnea syndrome might be linked because of common risk factors and path mechanisms such as airway inflammation, obesity, gastroesophageal reflux and sex-related differences. However, the exact mechanisms are yet unclear. Furthermore it is yet unclear if asthma leads to obstructive sleep apnea syndrome or vice versa. **Pneumon 2006, 19(3):216-222.***

Key words: *asthma, bronchial hyperreactivity, obstructive sleep apnea syndrome, airway inflammation, obesity, gastroesophageal reflux.*

REFERENCES

1. Weiss ST, Shore S. NHLBI Workshop. Obesity and Asthma: directions for research. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:963-968.
2. Elamin ME. Asthma and obesity: A real connection or a casual association? *Chest* 2004; 125:1972-1974.
3. Bohadana AB, Hannahart B, Teculescu DB. Nocturnal worsening of asthma and sleep-disordered breathing. *Journal of Asthma* 2002; 39:85-100.
4. Oosterhoff Y, Koetter GH, De Monchy JGR, Postma DS. Circadian variation in airway responsiveness to methacholine, propranolol and AMP in atopic asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:512-517.
5. Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004; 126:1-2.
6. Lin CC, Lin CY. Obstructive sleep apnea syndrome and bronchial hyperreactivity. *Lung* 1995; 173:117-126.
7. Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundback B. Symptoms related to obstructive sleep apnoea are common in subjects with asthma, chronic bronchitis and rhinitis in general population. *Respir Med* 2001; 95:423-429.
8. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children: associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1527-1532.
9. Ersu R, Arman AR, Save D, Karadag B, Karakoc F, Berkem M, Dagli E. Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in Istanbul. *Chest* 2004; 126:19-24.
10. Valery P, Masters I, Chang A. Snoring and its association

- with asthma in indigenous children living in the Torres Strait and Northern Peninsula Area. *J Paediatr Child Health* 2004; 40:461-465.
11. Chng SY, Goh DY, Wang XS, Tan TN, Ong NB. Snoring and atopic disease: A strong association. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:210-216.
 12. Guillemainault C, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R, Romaker A, Partinen M, Baldwin R, Nino-Murcia G. Nocturnal asthma: snoring, small pharynx and nasal CPAP. *Eur Respir J* 1988; 1:902-907.
 13. Martin RJ, Pak J. Nasal CPAP in nonapneic nocturnal asthma. *Chest* 1991; 100:1024-1027.
 14. Jubber AS. Respiratory complications of obesity. *Int J Pract* 2004; 58:573-580.
 15. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001; 56:ii64-ii74.
 16. Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Bjornsson E, Gislason D, Boman G. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux. *Chest* 2002; 121:158-163.
 17. Gunnbjornsdottir MI, Omenaas E, Gislason T, Norrman E, Olin AC, Jogi R, Jensen EJ, Lindberg E, Bjornsson E, Franklin K, Janson C, on behalf of the RHINE study group. Obesity and gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2004; 24:116-121.
 18. Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *Thorax* 2002; 57:1028-1033.
 19. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 63:1344-1349.
 20. Carmargo CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159:2582-2588.
 21. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund L, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study. *BMJ* 2000; 320:827-832.
 22. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004; 125:2046-2052.
 23. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001; 56:4-8.
 24. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relationship of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001; 56:835-838.
 25. Figueroa-Munoz JI, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK. *Thorax* 2001; 56:133-137.
 26. Schachter LM, Peat JK, Salome CM. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax* 2003; 58:1031-1035.
 27. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Association of body mass index with pulmonary function in Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003; 58:1036-1041.
 28. Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, DeMolles D, Weiss ST. Association of body mass index with the development of metacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 2002; 57:581-585.
 29. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:78-85.
 30. Gold DR. Less childhood obesity-less persistence of wheeze in teenage girls and boys? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:8-9.
 31. Field SK, Flemons WW. Is the relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux clinically important? *Chest* 2000; 121:1730-1733.

Η επίπτωση των λοιμώξεων από πολυανθεκτικό *Acinetobacter baumannii* στους ασθενείς μιας νέας ΜΕΘ

Α. Καίσαρης¹
Μ. Κραββαρίτου¹
Ο. Αποστολοπούλου¹
Χ. Διακάκη¹
Δ. Μπακόλα²
Δ. Σφύρας¹

¹ΜΕΘ, ²Μικροβιολογικό εργαστήριο Ν.Γ.Ν. ΛΑΜΙΑΣ

Λέξεις κλειδιά: *Acinetobacter baumannii*, ΜΕΘ, επίπτωση, κολιμυκίνη, αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη, VAP, CRS

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το *Acinetobacter baumannii* αποτελεί αίτιο νοσοκομειακών λοιμώξεων με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα, ενώ η εμφάνιση πολυανθεκτικών στελεχών - Multi Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* - (MDRAB) καθιστά εξαιρετικά δύσκολη τη θεραπεία τους. Η αναδρομική αυτή μελέτη σκοπεύει στην ανάδειξη της επίπτωσης του MDRAB στους ασθενείς μιας ΜΕΘ, της θεραπείας που εφαρμόστηκε και της διαφοροποίησης στην έκβασή τους. Ανασκοπήθηκαν τα ιατρικά δεδομένα 35 ασθενών, που νοσηλεύθηκαν σε διάστημα 21 μηνών και ανέπτυξαν MDRAB στις καλλιέργειές τους. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν, βάσει κριτηρίων σε τρεις ομάδες: Ασθενείς με VAP, ασθενείς με σήψη μη αναπνευστικής αιτιολογίας και ασθενείς αποικισμένους στο αναπνευστικό. Η συνολική επίπτωση ήταν 14,5%. Το 71,4% έπασχε από VAP, ενώ το 14,2% από σήψη μη αναπνευστικής αιτιολογίας και το 14,2% είχε αποικισθεί. Οι συχνότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες ήταν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος, ΧΑΠ και χειρουργική επέμβαση. Η εφαρμοσθείσα αγωγή ήταν κολιμυκίνη και αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη (AM/SB) ως μονοθεραπεία ή ως συνδυαστική αγωγή. Η αδρή θνησιμότητα ήταν 25,7% και η ειδική 23,3%. Κλινική ανταπόκριση παρουσίασε ποσοστό 70% ενώ μετάπτωση σε χρόνια αποικισμό ποσοστό 11,4%, υποδεικνύοντας ότι η επίπτωση του MDRAB στους ασθενείς της ΜΕΘ είναι κλινικά σημαντική. Η πλειονότητα των λοιμώξεων αφορά στο αναπνευστικό. Η θεραπεία με AM/SB και κολιμυκίνη είναι αποτελεσματική, καθώς η ειδική θνησιμότητα ήταν ιδιαίτερα χαμηλή. *Πνεύμων 2006, 19(3):223-230.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το *Acinetobacter baumannii* ως παθογόνο σχετίζεται άμεσα με τη νοσοκομειακή περίθαλψη. Αποτελεί αίτιο ανάπτυξης τόσο ενδονοσο-

Αλληλογραφία:
Ανδρέας Καίσαρης,
Μ.Ε.Θ., Γ.Ν. Λαμίας,
Φλέμγκ 1, 35100 Λαμία,
Τηλ: 22310-56603,
Fax: 22310-56602,
e-mail: dsfiras@med.uoa.gr

κομειακών λοιμώξεων όσο και ενδημικών επεισοδίων σε ειδικό περιβάλλον, όπως ο χώρος των ΜΕΘ, με αυξανόμενη συχνότητα^{1,2}. Επίσης, η εμφάνιση πολυανθεκτικών στελεχών - Multi Drug Resistant *Acinetobacter baumannii*- αποτελεί παγκόσμια πραγματικότητα, που καθιστά εξαιρετικά δύσκολο τον έλεγχο και την αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών³.

Χαρακτηριστικά, το 2002 σε μία έξαρση λοιμώξεων από συγκεκριμένο κλώνο *Acinetobacter baumannii*, που αφορούσε σε ολόκληρη την πόλη της Νέας Υόρκης, η ανθεκτικότητα έναντι των καρβαπενεμών ήταν 53% και έναντι όλων των αντιβιοτικών 12%⁴. Οι εξάρσεις αυτού του τύπου αφορούν συνήθως σε ασθενείς υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής⁵. Η αναπτυσσόμενη ανθεκτικότητα στις καρβαπενέμες οδηγεί συχνά στη χρήση κολιμυκίνης⁶⁻⁹ ή πολυμυξίνης-B¹², αφού είναι λίγες οι αναφορές για ανθεκτικότητα σε αυτά τα φάρμακα. Ταυτόχρονα, κλινικές αναφορές και in vitro μελέτες αναφέρουν ευνοϊκά αποτελέσματα από τη συνεργική θεραπεία με αντιβιοτικά όπως οι καρβαπενέμες, η κολιμυκίνη, η ριφαμπικίνη και η αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη (AM/SB)¹⁰⁻¹². Η κλινική αποτελεσματικότητα των συνδυαστικών αυτών θεραπειών αποτελεί αντικείμενο μελέτης.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη αυτή είναι αναδρομική και ως στόχο έχει την ανάδειξη της επίπτωσης των λοιμώξεων από MDRAB, στους ασθενείς της ΜΕΘ του Γ.Ν. Λαμίας, που νοσηλεύθηκαν κατά την περίοδο 21 μηνών, από Σεπτέμβριο 2003 ως και Μάιο 2005, καθώς και στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων που εφαρμόστηκαν. Πρόκειται για μια πολυδύναμη ΜΕΘ, δυναμικότητας 6 κλινών. Κατά την αναφερθείσα περίοδο νοσηλεύθηκαν συνολικά 240 ασθενείς, εκ των οποίων 35 ανέπτυξαν σε καλλιέργεια MDRAB. Ως πολυανθεκτικό ορίζεται το στέλεχος χωρίς ευαισθησία σε 5 μείζονες κατηγορίες αντιβιοτικών: 1) αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες, 2) κεφαλοσπορίνες, 3) μονομπακτάμες, 4) αμινογλυκοσίδες και 5) καρβαπενέμες.

Ανασκοπήθηκαν τα ιατρικά και νοσηλευτικά ιστορικά όλων των νοσηλευθέντων ασθενών, ώστε να αναγνωρισθούν ποιοί ανέπτυξαν MDRAB, να καταγραφεί το

είδος της λοίμωξης που είχαν, καθώς και το θεραπευτικό σχήμα που εφαρμόστηκε. Παράλληλα ανασκοπήθηκαν τα αέρια αίματος, οι ακτινογραφίες θώρακος, τα φυσικοθεραπευτικά ιστορικά και οι εργαστηριακές εξετάσεις νεφρικής (ουρία, κρεατινίνη) και ηπατικής λειτουργίας (τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση, γ-GT, χολερυθρίνη), όσων ανέπτυξαν το συγκεκριμένο στέλεχος.

Καθ' όλο το διάστημα, τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν, για την αντιμετώπιση του MDRAB ήταν η κολιμυκίνη (Colistin, Norma Athens) και AM/SB (Begalín, Pfizer Greece) είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυαστική αγωγή. Οι δόσεις, επί φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας ήταν για την κολιμυκίνη 3 x 10⁶ IU x 3 iv ή 10⁶ IU x 6 εισπνεόμενα και για την AM/SB 9gr x 3 iv.

Οι μικροβιολογικές εξετάσεις των διαφόρων δειγμάτων έγιναν στο μικροβιολογικό εργαστήριο του Γ.Ν. Λαμίας. Η προκαταρκτική ταυτοποίηση έγινε βάσει του άμεσου μικροσκοπικού ελέγχου, της μορφολογίας των αποικιών στα στερεά θρεπτικά υλικά και τη μικροσκοπική αξιολόγηση της χρώσης Gram, ενώ η οριστική με το σύστημα API 20 NE. Ο προσδιορισμός της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά έγινε με τη μέθοδο Kirby-Bauer, σύμφωνα με τις οδηγίες της NCCLS. Οι τιμές MIC (μg/ml) και η ενδεχόμενη συνέργεια επιλεγμένων αντιβιοτικών προσδιορίστηκαν με E-test. Από το Πανεπιστημιακό Μικροβιολογικό εργαστήριο της Ιατρικής Σχολής Λάρισας ταυτοποιήθηκε η ανάπτυξη του ίδιου στελέχους MDRAB, στις καλλιέργειες βρογχικών εκκρίσεων διαφορετικών ασθενών, με τη μέθοδο DNA-fingerprinting.

Ορισμός λοίμωξης

Πνευμονία στον αναπνευστήρα (VAP) θεωρήθηκε ότι είχαν οι ασθενείς, που κάλυπταν τα κριτήρια που ορίζει η μέθοδος CPIS¹³ (Clinical Pulmonary Infection Score) (έξι ανεξάρτητες κλινικο-εργαστηριακές παράμετροι με ελάχιστη απαιτούμενη συνολική βαθμολογία 6) εφόσον ήταν τουλάχιστον 48 ώρες υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό και είχαν θετική καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων, χωρίς την συνανάπτυξη άλλου παθογόνου.

Σήψη¹⁴ από καθετήρα κεντρικής φλέβας (CRS)¹⁵ θεωρήθηκε ότι είχαν οι ασθενείς με σήψη, που κάλυπταν τα κριτήρια της ημποσοτικής μεθόδου, δηλαδή ανάπτυξη >15CFU στο άκρο του καθετήρα και τον

ίδιο μικροοργανισμό στο αίμα, χωρίς άλλη κλινικά πιθανή εστία.

Σήψη από επιμολυνθέν τραύμα θεωρήθηκε ότι είχαν οι ασθενείς που ανέπτυξαν MDRAB σε αιμο-καλλιέργεια και σε υλικό τραύματος (πύο ή παροχτετευόμενο υγρό), χωρίς άλλη κλινικά πιθανή εστία.

Τέλος οι ασθενείς που είχαν θετική καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων, χωρίς να καλύπτουν τα κριτήρια της CPIS, κρίθηκε ότι ήταν αποικισμένοι στο αναπνευστικό από MDRAB. Όσοι εκ των ασθενών με VAP συνέχισαν, μετά την κλινική τους ανταπόκριση, να αναπτύσσουν στις καλλιέργειες βρογχικών εκκρίσεων MDRAB, θεωρήθηκε ότι μετέπεσαν σε χρόνιο αποικισμό. Να αναφερθεί ότι δεν παρατηρήθηκε καμία θετική καλλιέργεια ούρων και γι' αυτό δεν ορίστηκε σήψη από ουρολοίμωξη.

Ορισμός έκβασης

Ως θετικό αποτέλεσμα για την VAP –θεραπεία ή βελτίωση- ορίσαμε την κλινική (υποχώρηση πυρετού, μείωση ποσότητας και βελτίωση ποιότητας βρογχικών εκκρίσεων), ακτινολογική (υποχώρηση κυψελιδικών στοιχείων), μικροβιολογική (αρνητικοποίηση καλλιέργειας), και εργαστηριακή (βελτίωση ABG και ομαλοποίηση WBC) αποκατάσταση.

Στις περιπτώσεις σήψης από φλεβικό καθετήρα ή από επιμολύνηση τραύματος, για να θεωρηθεί η έκβαση επιτυχής, εκτός της κλινικής βελτίωσης, απαιτούμενη θεωρήθηκε και η αρνητικοποίηση όλων των καλλιεργειών.

Θεραπεία

Η ανασκόπηση των θεραπευτικών σχημάτων ανέδειξε ότι, οι ασθενείς με σήψη μη αναπνευστικής αιτιολογίας (CRS ή από επιμολυνθέν τραύμα), έλαβαν μόνο ενδοφλέβια αγωγή. Αντίθετα υπήρξαν 4 ασθενείς με VAP που έλαβαν κολιμυκίνη μόνο εισπνεόμενη, σε νεφελοποιημένη μορφή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η αναδρομική αυτή μελέτη αφορά σε χρονικό διάστημα 21 μηνών, κατά το οποίο νοσηλεύθηκαν συνολικά 240 ασθενείς, εκ των οποίων 35 ανέπτυξαν σε καλλιέργεια MDRAB. Συνεπώς η επίπτωση είναι 14,5%.

Πίνακας 1. Γενικά χαρακτηριστικά ασθενών.

Σύνολο ασθενών	240
Ασθενείς με MDRAB	35 (14,5%)
Ηλικία	58,1 (18 – 82)
Φύλο	♀: 14 ♂: 21
APACHE II εισόδου	18,22 (2 – 31)
Νοσούντες	30 (85,7%)
Βελτίωση	21 (70%)
Αρχικός αποικισμός	5 (14,2%)
Αδρή θνησιμότητα	25,7% (9 θάνατοι)
Ειδική θνησιμότητα	23,3% (7 θάνατοι)
Χρόνιος αποικισμός	2 (6,6%)

Στον πίνακα 1 περιγράφονται τα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών με MDRAB. Ο Μ.Ο. ηλικίας ήταν 58.1 έτη, η αναλογία φύλου άνδρες-γυναίκες 21:14 και ο Μ.Ο. APACHE II εισόδου 18,2. Παρατηρούμε ότι από τους 35 ασθενείς απεβίωσαν 9, δηλαδή η αδρή θνησιμότητα ήταν 25,7%. Να σημειωθεί ότι, για την υπό μελέτη περίοδο, η συνολική αδρή θνησιμότητα για τη ΜΕΘ ήταν 28,3%, καθώς καταγράφηκαν 68 θάνατοι στους 240 ασθενείς. Βάσει των κριτηρίων το 85,7%³⁰ των ασθενών με θετική καλλιέργεια MDRAB νόσησε, ενώ το 14,28%⁵ ανέπτυξε εξ αρχής αποικισμό του αναπνευστικού. Εκ των νοσούντων, κλινική ανταπόκριση παρουσίασε το 70%²¹, ενώ μόνο το 6,6%² μετέπεσε σε χρόνιο αποικισμό.

Τέλος η ειδική θνησιμότητα ήταν 23,3%, καθώς απεβίωσαν 7 από τους 30 νοσούντες.

Ειδικότερα, εκ του συνόλου των ασθενών που ανέπτυξαν MDRAB το 71,4%²⁵ είχαν VAP, το 14,2%⁵ είχαν σήψη μη αναπνευστικής αιτιολογίας και το 14,2%⁵ αποικισμό του αναπνευστικού. Στον πίνακα 2 παραθέτονται τα αναλυτικά χαρακτηριστικά και οι προδιαθεσικοί παράγοντες των ασθενών αυτών.

Παρατηρούμε ότι για τους ασθενείς με VAP, ο Μ.Ο. ηλικίας ήταν 58.8 έτη, η αναλογία φύλου άνδρες-γυναίκες 15:10 και το APACHE II εισόδου 18. Εκ των προδιαθεσικών παραγόντων κατά σειρά συχνότητας, οι σημαντικότεροι ήταν η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ), η χειρουργική επέμβαση, η στεφανιαία νόσος (ΣΝ), η κρानιοεγκεφαλική κάκωση (ΚΕΚ), η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ). Να αναφερθεί ότι η πλειονότητα των ασθενών ανέπτυξε τη VAP κατά τη 2^η

Πίνακας 2. Αναλυτικά χαρακτηριστικά και προδιαθεσικοί παράγοντες

	VAP	Μη αναπνευστική σήψη	Αποικισμός
Ασθενείς	25 (71,43%)	5 (14,28%)	5 (14,28%)
Ηλικία	58,88 (18 – 78)	55,2 (30 – 82)	57,4 (36 – 75)
Φύλο	♂:15/♀:10	♂:2/♀:3	♂:4/♀:1
APACHE II	18 (5 – 31)	22,6 (21 – 25)	13,4 (2 – 25)
ΧΑΠ ¹	5	0	1
ΣΝ ²	7	0	1
ΣΚΑ ³	9	0	1
Ηπατική ανεπάρκεια ⁴	1	1	0
Κορτικοθεραπεία ⁵	1	0	0
Ανοσοκαταστολή ⁶	1	1	1
Καρκίνος	1	0	0
ΣΔ ⁷	5	3	0
ΧΝΑ ⁸	1	2	0
Χειρ. επέμβαση ⁹	8	2	2
ΚΕΚ ¹⁰	6	1	0
ΑΕΕ ¹¹	2	0	0
Θνησιμότητα	24%(6 θάνατοι)	20% (1 θάνατος)	40% (2 θάνατοι)
Βελτίωση	72% (18)	60% (3)	20% (1)*
Χρ. αποικισμός	4% (1)	20% (1)	40% (2)

*ένας αποικισθείς ασθενής αρνητικοποίησε στη συνέχεια την κ/α βρογχικών εκκρίσεων και θεωρήθηκε βελτιωμένος.

¹Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, ²Στεφανιαία Νόσος, ³Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια, ⁴Ηπατική Ανεπάρκεια, οριζόμενη από την ανάπτυξη υπάλβουμιναιμίας και αύξησης στο χρόνο προθρομβίνης - INR, σε ασθενή με χρόνια ηπατοπάθεια, ⁵Κορτικοθεραπεία, οριζόμενη από τη συστηματική λήψη δόσης μεγαλύτερης των 8mg μεθυλπρεδνιζολόνης, για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών, ⁶Αυτοάνοσα νοσήματα και ανοσοκαταστολή από άλλη αιτία εκτός καρκίνου και κορτικοειδών, ⁷Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II, ⁸Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, οριζόμενη από κάθαρση κρεατινίνης <50ml/min. Εκ των 3 ασθενών με ΧΝΑ, ο ένας ήταν αιμοκαθαιρόμενος, ⁹Χειρουργική επέμβαση προ της εισαγωγής στη ΜΕΘ, ¹⁰Κρανιοεγκεφαλική Κάκωση, ¹¹Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο.

εβδομάδα νοσηλείας, καθώς παρατηρήθηκε ότι το 56%¹⁴ εμφάνισε τη νόσο από 7^η ως και 14^η ημέρα νοσηλείας. Εν τούτοις η χρονική κατανομή ανάπτυξης της νόσου είναι εξαιρετικά ευρεία αφού κυμαίνεται από την 3^η ως και την 44^η ημέρα νοσηλείας, γεγονός που πιθανά σχετίζεται με την αυστηρότητα και το βαθμό εφαρμογής των μέτρων πρόληψης και ελέγχου. Τέλος όσον αφορά στη διάγνωση της VAP ο Μ.Ο. της βαθμολογίας στο CPIS ήταν 7.6.

Για τους ασθενείς με σήψη μη αναπνευστικής αιτιολογίας, ποσοστό 60% ανέπτυξε MDRAB στην καλλιέργεια πύου, από την περιοχική χειρουργικής επέμβασης (2 ασθενείς με επέμβαση πεπτικού και 1 με ορθοπεδική), όπως και στις αιμοκαλ/γείες τους, ενώ ποσοστό 40% είχε CRS. Ο Μ.Ο. ηλικίας ήταν 55,2 έτη, η αναλογία φύλου άνδρες-γυναίκες 3:2, το APACHE II εισόδου

22,6, ενώ οι συχνότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες ήταν ο ΣΔ και η ΧΝΑ.

Τέλος, για τους αποικισθέντες από MDRAB στο αναπνευστικό ασθενείς, ο Μ.Ο. ηλικίας ήταν 57,4 έτη, η αναλογία φύλου άνδρες-γυναίκες 4:1 και το APACHE II εισόδου 13.4. Πρέπει να σημειωθεί ότι η διακύμανση του APACHE II εισόδου είναι ακραία, καθώς δύο ασθενείς είχαν χαμηλό 2 και 6 αντίστοιχα, ενώ οι τρεις υψηλότερο: 16, 18 και 25. Να αναφερθεί ότι η αιτία εισόδου στη ΜΕΘ σε ποσοστό 80% αφορούσε σε οξεία παθολογία του αναπνευστικού και ότι ποσοστό 40% είχε αντιμετωπισθεί χειρουργικά, προ της εισαγωγής στο τμήμα.

Όσον αφορά στην έκβαση των ασθενών με VAP, η θνησιμότητα ήταν 24%, ενώ βελτίωση παρουσίασε το 72% και μετάπτωση σε χρόνιο αποικισμό ποσοστό 4%.

Σε σχέση με την αντιβιοτική αγωγή που εφαρμόστηκε (Πίνακας 3), μπορούμε να κατηγοριοποιήσουμε τους ασθενείς σε 3 ομάδες. Η ομάδα Α, 10 ασθενείς, έλαβε μονοθεραπεία με κολιμυκίνη. Εξ αυτών 4 εισπνεόμενη (neb), 3 iv και 3 σε neb και iv αγωγή.

Η ομάδα Β, 13 ασθενείς, έλαβε συνδυαστική αγωγή με AM/SB iv και κολιμυκίνη iv (6 ασθενείς) ή neb (7 ασθενείς). Τέλος η ομάδα Γ με 2 ασθενείς, έλαβε μονοθεραπεία με AM/SB iv. Κατά αντιστοιχία, για τις τρεις ομάδες είχαμε Μ.Ο. ηλικίας 57.2, 58.6 και 68.5 έτη και APACHE II εισόδου 17, 19 και 21.

Παρατηρήθηκε ότι ποσοστό 60% (ομάδα Β και Γ) που έλαβε AM/SB είχε δυσμενέστερη πρόγνωση, καθώς είχε APACHE II 19.8, που αντιστοιχεί σε θνησιμότητα έως 40%, για μη χειρουργικά αίτια. Όμως η θνησιμότητα ήταν, στην ομάδα Α 30% (3 θάνατοι), στην ομάδα Β 23% (3 θάνατοι), ενώ στην ομάδα Γ δεν απεβίωσε κανείς – γεγονός μη αξιολογήσιμο στατιστικά όμως, καθώς το μέγεθος των 2 ασθενών είναι μικρό.

Σχετικά με την ανταπόκριση, η ομάδα Α παρουσίασε βελτίωση σε ποσοστό 60%, ενώ ποσοστό 10% μετέπεσε σε χρόνιο αποικισμό του αναπνευστικού. Η ομάδα Β παρουσίασε βελτίωση σε ποσοστό 76,9% και στην ομάδα Γ και οι 2 ασθενείς βελτιώθηκαν. Είναι συνεπώς πιθανό, η χορήγηση AM/SB να ευνοεί την πρόγνωση.

Η θνησιμότητα των ασθενών με σήψη μη αναπνευστικής αιτιολογίας ήταν 20% και αφορούσε σε 1 ασθενή, με τη μεγαλύτερη ηλικία (82 ετών), το βαρύτερο APACHE II εισόδου²⁵, τρεις σημαντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες (αυτοάνοσο νόσημα, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια) και επιμόλυνση ξένου σώματος -υλικό οστεοσύνθεσης- απ' όπου προήλθε η σήψη. Βελτίωση παρουσίασε το 60%, ενώ σε χρόνιο αποικισμό μετέπεσε το 20% (ένας ασθενής με χολοδερματικό συρρίγγιο).

Να αναφερθεί ότι η ανταπόκριση ήταν πλήρης στους ασθενείς με CRS, εκ των οποίων ο ένας έλαβε μονοθεραπεία με AM/SB, ενώ ο άλλος συνδυαστική αγωγή κολιμυκίνης- AM/SB iv.

Τέλος, για τους ασθενείς με αποικισμό του αναπνευστικού από MDRAB η αδρή θνησιμότητα ήταν 40% (2 θάνατοι) και αφορούσε τους ασθενείς με υψηλό APACHE II εισόδου 18 και 16 και τη μεγαλύτερη ηλικία 72 και 75 έτη. Ένας από τους αποικισθέντες έλαβε κολιμυκίνη neb, λόγω υψηλού APACHE II εισόδου 25, μικρής σχετικά ηλικίας (49 ετών) και αναπνευστικής αιτίας εισόδου. Από τους επιβιώσαντες μόνο το 33,3% αρνητικοποίησε την κ/α βρογχικών εκκρίσεων – ο νεότερος ασθενής με το χαμηλότερο APACHE II εισόδου. Οι λοιποί θεωρήθηκε ότι μετέπεσαν σε χρόνιο αποικισμό.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το *Acinetobacter baumannii* αποτελεί σημαντικό νοσοκομειακό παθογόνο, συνήθως σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό και σοβαρά υποκειμένα νοσήματα. Χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη αντοχής έναντι πολλών αντιβιοτικών, είναι δε υπεύθυνο για την εμφάνιση ενδημικών επεισοδίων σε μονάδες εντατικής θεραπείας και εγκαυμάτων, σε παγκόσμια κλίμακα. Τα δεδομένα αυτά καθιστούν την αντιμετώπιση του δύσκολη, όσο και αναγκαία. Η διεθνώς αναφερόμενη θνησιμότητα κυμαίνεται από 61,9% ως 66,7%^{7,16}, αναγκάζοντας τους μελετητές, όπως οι Landman D, Quale JM⁴, να αναρωτηθούν μήπως επιστρέψαμε στην προ αντιβιοτικών περίοδο. Ο καθορισμός των προδιαθεσικών παραγόντων ανάπτυξης VAP ή μικροβιαμίας από MDRAB, ώστε όποτε είναι δυνατόν αυτοί να αποφευχθούν, αλλά και ο

Πίνακας 3. Ταξινόμηση ασθενών με VAP βάσει θεραπείας.

	Κολιμυκίνη iv ή/και neb	Κολιμυκίνη και AM/SB	AM/SB
Ασθενείς	10 (40%)	13 (52%)	2 (8%)
Ηλικία	57,2 (19 - 74)	58,6 (18 - 78)	68,5 (65 - 72)
APACHE II	17 (5 - 31)	19 (8 - 28)	21 (19 - 23)
CPIS score	7,9 (6 - 10)	7,6 (6 - 10)	6,5 (6)
Ημέρα ανάπτυξης VAP	13η (7 - 25)	12η (3 - 44)	14η
Θνησιμότητα	30% (3)	23,07% (3)	-
Βελτίωση	60% (6)	76,92% (10)	100% (2)
Μετάπτωση σε χρόνιο αποικισμό	10% (1)	0	0

έλεγχος της κλινικής αποτελεσματικότητας των συνδυαστικών αντιβιοτικών σχημάτων αποτελούν κυρίαρχους στόχους στην προσπάθεια πρόληψης και θεραπείας των λοιμώξεων αυτών.

Για τους λόγους αυτούς ελέγχθηκαν αναδρομικά τα δεδομένα 240 ασθενών που νοσηλεύθηκαν στη ΜΕΘ του Γ.Ν. Λαμίας, από την έναρξη της λειτουργίας της το Σεπτέμβριο 2003 έως και το Μάιο του 2005. Η επίπτωση του MDRAB ήταν 14,5%, καθώς 35 ασθενείς ανέπτυξαν το συγκεκριμένο μικρόβιο στις καλλιέργειες τους. Οι λοιμώξεις, αλλά και γενικότερα η προσβολή από MDRAB αφορούν κυρίως στο αναπνευστικό, αφού 25 ασθενείς είχαν VAP και άλλοι 5 αποικισμό εξ αυτού. Το γεγονός αυτό σχετίζεται κυρίως με τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής¹⁷ και πιθανά με την αποτελεσματικότητα των μέτρων πρόληψης και προστασίας που εφαρμόζονται. Όσον αφορά στους προδιαθεσικούς παράγοντες που μελετήθηκαν, οι παρατηρήσεις δε διαφοροποιούνται από τα διεθνή δεδομένα^{18,19}, καθώς χειρουργικές επεμβάσεις και καρδιοαναπνευστική παθολογία είναι οι συχνότεροι.

Η πρόγνωση των ασθενών αυτών ήταν ικανοποιητική, αφού τόσο η αδρή όσο και η ειδική θνησιμότητα ήταν εξαιρετικά χαμηλές, 25,1% και 23,3% αντίστοιχα, ιδίως συγκρινόμενες με τις διεθνείς αναφορές. Τα αποτελέσματα αυτά καθιστούν την αγωγή με κολιμυκίνη και AM/SB αποτελεσματική.

Επίσης παρατηρούμε ότι, για τους ασθενείς με VAP που έλαβαν συνδυαστική αγωγή, η θνησιμότητα όπως και η μετάπτωση σε χρόνιο αποικισμό είναι μικρότερες. Όμως το μικρό μέγεθος του πληθυσμού καθιστά στατιστικά αδύναμη την παρατήρηση και υποδηλώνει την ανάγκη ισχυρότερης μελέτης. Εντούτοις, η συνεργική δράση της σουλπακτάμης ίσως αποτελεί το αίτιο της

ευνοϊκότερης πρόγνωσης, καθώς *in vitro* μελέτες, όπως αυτή των Higgins PG, Wisplinghoff H²⁰, καταγράφουν μεγαλύτερες ευαισθησίες σε αυτό τον αναστολέα β-λακταμάσης.

Όσον αφορά στη διαφοροποίηση της θνησιμότητας στην παρούσα μελέτη σε σχέση με τα διεθνή δεδομένα – με εξαίρεση πρόσφατη εργασία των Michalopoulos AS, Kasiakou SK⁹, όπου αναφέρουν βελτίωση σε 7 από 8 ασθενείς με VAP, μετά από αγωγή με εισπνεόμενη κολιμυκίνη - πέραν της αγωγής, ίσως ανεξάρτητοι παράγοντες, καθόρισαν την πρόγνωση. Έχει καταγραφεί ότι η βαρύτητα της κλινικής κατάστασης κατά τη διάγνωση της πνευμονίας μπορεί να διαφοροποιήσει τη θνησιμότητα. Έτσι, το σχετικά μέτριο APACHE II εισόδου (18.2), ίσως ήταν ευνοϊκός παράγοντας – παρότι δε διαφέρει από αυτό στην εργασία των Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C¹⁶, όπου η θνησιμότητα ήταν περίπου 65%.

Τέλος, είναι πιθανό προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως η πρότερη λήψη μιπενέμης^{16,17}, που δεν μελετήθηκαν, να είχαν σημαντικό ρόλο. Είναι σαφές ότι απαιτούνται προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς, για την επιβεβαίωση των αναφερθέντων αποτελεσμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επίπτωση του πολυανθεκτικού MDRAB στους ασθενείς της ΜΕΘ είναι κλινικά σημαντική. Η πλειονότητα των λοιμώξεων αφορά στο αναπνευστικό. Η θεραπεία με AM/SB και κολιμυκίνη είναι αποτελεσματική, καθώς η ειδική θνησιμότητα ήταν ιδιαίτερα χαμηλή. Η αποτελεσματικότητα των συνδυαστικών σχημάτων, που περιλαμβάνουν AM/SB πρέπει να εκτιμηθεί, καθώς υπάρχουν ενδείξεις καλύτερης ανταπόκρισης.

SUMMARY

The incidence of infections caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in an ICU

A. Kessarisi¹, M. Kravariti¹, Ch. Diacaki¹, O. Apostolopoulou¹, D. Bakola², D. Sfirasi¹

¹Intensive Care Unit, General Hospital of Lamia, ²Microbiology Laboratory, General Hospital of Lamia

Nosocomial infections caused by Acinetobacter baumannii are of increasing concern in critically ill patients and the emergence of multi-drug resistant strains (MDRAB) complicates their treatment. The purpose of this retrospective study was to determine the incidence of MDRAB infections, as well as

to investigate the effect of antibiotic treatment on mortality. Medical records of all ICU admissions through a 21-month period were reviewed (N 240); patients with MDRAB-positive cultures were eligible for evaluation (N 35). According to infection type and origin, eligible patients were divided into three groups: group A included patients with ventilator-associated pneumonia (VAP); group B patients with sepsis of non-respiratory origin; and group C patients with respiratory colonization. The overall incidence of MDRAB-positive cultures was 14.58%. Of them, 71.4% of the patients (N 25) had VAP; 14.2% had sepsis of non-respiratory origin (N 5); and 14.2% (N 5) had respiratory colonization. Mean age was 58.14 years; male-to-female ratio was 21/14; and mean APACHE II score at ICU admission 18.2. The most important risk factors were CHF, CAD, COPD and surgical procedure. Treatment included ampicillin/sulbactam and colimycin alone or in combination. Crude mortality was 25.71% (N 9) and disease-specific mortality 23.33% (N 7). Clinical improvement was noted in 70% (N 21) and chronic colonization developed (group C encountered) in 11.42% (N 4). The incidence of infections due to MDRAB among ICU patients is clinically significant. VAP is the most frequently encountered infection. Combination treatment with ampicillin/sulbactam plus colimycin seems to be more effective due to the synergistic effects of colimycin and sulbactam, as evidenced by a reduction in mortality, which was nevertheless not statistically significant. Our results are based on a small series of patients and larger well-designed studies are needed to determine the efficacy of colimycin in combination treatment. *Pneumon* 2006, 19(3):223-230.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, ICU, incidence, colimycin, ampicillin/sulbactam, VAP, CRS

REFERENCES

1. Urban C, Segal-Maurer S. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multi drug resistant *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 2003; 36(10):1268-1274.
2. Villegas MV, Hartstein Al. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24(4):284-295.
3. Rello J, Sa-Borges M. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:608-613.
4. Landman D, Quale JM. Citywide clonal outbreak of multi resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY: The pre-antibiotic era has returned. Arch Intern Med 2002; 162(13):1515-20.
5. Husni RN, Goldstein LS. Risk factors for an outbreak of multi drug resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. Chest 1999; 115:1378-1382.
6. Levin AS, Barone AA. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multi drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 1999; 28(5):1008-1011.
7. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C. Treatment of multi resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia with intravenous colistin: a comparison with imipenem susceptible episodes. Clin Infect Dis 2003; 36:1111-1118.
8. Michalopoulos AS, Tsiodras S. Colistin treatment of patients with ICU-acquired infections due to multi resistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. Clin Microbiol Infect 2005 Feb; 11(2):115-21.
9. Michalopoulos AS, Kasiakou SK. Aerolised colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multi drug resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. Crit Care 2005; 9(1): R53-R59.
10. Wood GC, Hanes SD. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastin for treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. Clin Infect Dis 2002; 34:1425-1430.
11. Giamarellos-Bourboulis EJ, Xirouchaki E. Interactions of colistin and rifampin on MDRAB. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 40(3):117-120.
12. Yoon J, Urban C. In vitro double and triple synergistic activities of Polymyxin B, imipenem and rifampin against MDRAB. Antimicrob Agents Chemother

- 2004; 48(3):753-757.
13. Baughman RP. Diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Microbes Infect.* 2005 Feb;7(2):262-7.
 14. American College of Chest Physicians/ Consensus Committee (1992). Definitions of sepsis and organ failures and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101:1658-1662.
 15. Maki DG, Weise CE. A semi-quantitative culture method for identifying intravenous catheter-related infections. *N Eng J Med* 1977; 296:1305-1309.
 16. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: Epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005; 31:649-655.
 17. Gomez J, Simarro E. Six year prospective study of risk and prognostic factors in patients with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:358-361.
 18. Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis* 2001; 33:939-946.
 19. Mulin B, Talon D. Risk factors for nosocomial colonization with multi resistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:569-576.
 20. Higgins PG, Wisplinghoff H. In vitro activities of the β -lactamase inhibitors Clavulanic acid, Sulbactam and Tazobactam alone or in combination with β -Lactams against epidemiologically characterized MDRAB strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(5):1586-1592.

Η χρησιμοποίηση σιλικονούχων ενδοπροθέσεων για την αντιμετώπιση καλοήθων και κακοήθων τραχειοβρογχικών στενώσεων

Κ. Ηλιάδης,
Π. Μισθός,
Δ. Γαρμπής,
Α. Χατζίνης,
Κ. Αγιαννίδου,
Α. Αδάμ,
Α. Κονταξής

Θωρακοχειρουργική Κλινική Δ.Θ.Κ.Α. "Υγεία"

Λέξεις κλειδιά: σιλικονούχος ενδοπρόθεση, τραχειοβρογχική στένωση, κακοήθεια, καλοήθης τραχειοβρογχική στένωση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η τοποθέτηση τραχειοβρογχικών ενδοπροθέσεων αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη αντιμετώπιση όταν η στένωση προκαλείται από εξωαυλική πίεση. Στη μελέτη αυτή αναλύονται τα αποτελέσματα από την εφαρμογή σιλικονούχων ενδοπροθέσεων τύπου Dumon σε ασθενείς της ομάδας αυτής. Κατά τη χρονική περίοδο 1999-2004 τοποθετήθηκαν 57 σιλικονούχες τραχειοβρογχικές ενδοπροθέσεις σε 50 ασθενείς. Τραχειοβρογχικές στενώσεις κακοήθους αιτιολογίας παρουσίαζαν 30 ασθενείς (60%). Δέκα επτά ασθενείς (34%) παρουσίαζαν στενώσεις καλοήθους αιτιολογίας, ενώ 3 ασθενείς (6%) παρουσίαζαν τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο. Η τοποθέτηση των ενδοπροθέσεων πραγματοποιήθηκε μέσω ειδικού άκαμπτου βρογχοσκοπίου με χορήγηση γενικής αναισθησίας. Σε 5 (10%) ασθενείς χρειάστηκε η τοποθέτηση δύο ενδοπροθέσεων και σε έναν (2%) τριών. Η θνητότητα ήταν μηδενική (0%). Οι 48 ασθενείς (96%) παρουσίασαν άμεσα σημαντική βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, ενώ σε 2 ασθενείς (4%) κρίθηκε απαραίτητη η παραμονή τους άμεσα μετεγχειρητικά στη ΜΕΘ. Μετά την τοποθέτηση των ενδοπροθέσεων παρατηρήθηκαν ελάχιστες επιπλοκές. Αυτές αφορούσαν σε 3 ασθενείς (6%), στους οποίους μετακινήθηκε η ενδοπρόθεση. Η τοποθέτηση σιλικονούχων ενδοπροθέσεων προσφέρει άμεση και ικανοποιητική ανακούφιση σε ασθενείς με κακοήθη ή καλοήθη τραχειοβρογχική στένωση λόγω εξωαυλικής πίεσης. Συχνά απαιτείται η χρησιμοποίηση περισσότερων της μιας ενδοπροθέσεων, ανάλογα με το μήκος και τη θέση της στένωσης, προκειμένου να επιτευχθεί επαρκής βατότητα των κεντρικών αεραγωγών. *Πνεύμων 2006, 19(3):238-244.*

Αλληλογραφία:
Κοσμάς Ηλιάδης,
Νοσοκομείο "Υγεία",
Θωρακοχειρουργική Κλινική,
Ερυθρού Σταυρού 4,
151 23 Μαρούσι,

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανακούφιση των ασθενών με κακοήθεις και καλοήθεις στενώσεις των μεγάλων αεραγωγών είναι πρωταρχικής σημασίας σε αυτούς που

εμφανίζουν δύσπνοια ή και ξηρό βήχα. Περιλαμβάνει μια ποικιλία τεχνικών όπως, διαστολές, διάνοιξη με Laser, κρουθεραπεία, βραχυθεραπεία, φωτοδυναμική θεραπεία, και τοποθέτηση σιλικονούχων ενδοπροσθέσεων.

Οι τραχειοβρογχικές ενδοπροθέσεις χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση των ασθενών από τα συμπτώματα σοβαρής απόφραξης των μεγάλων αεραγωγών που οφείλονται σε σημαντική εξωτερική πίεση, σε ενδοαυλική επέκταση κακοήθους νόσου ή σε απώλεια της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των χόνδρινων ημικυκλίων (τραχειομάλακυνση)¹⁻⁷. Τα κύρια ενοχλήματα των ασθενών με στένωση των κεντρικών αεραγωγών είναι η δύσπνοια και ο βήχας. Επιπλέον, είναι δυνατόν να τοποθετηθούν προσωρινά ενδοπροθέσεις σε ασθενείς με καλοήγη στένωση των αεραγωγών, προκειμένου να δοθεί επαρκής χρόνος προετοιμασίας για τη χειρουργική αποκατάσταση. Οι τραχειοβρογχικές ενδοπροθέσεις ενδείκνυνται επίσης σε ασθενείς με καλοήγητες παθήσεις για μόνιμη ανακούφιση, όταν, για διάφορους λόγους, οι ασθενείς αυτοί δεν είναι δυνατόν να αντεπεξέλθουν τη χειρουργική αυτή επέμβαση (π.χ. λόγω χαμηλών αναπνευστικών εφεδρειών ή καρδιακής ανεπάρκειας).

Στη μελέτη αυτή περιγράφονται οι ενδείξεις, η τεχνική και τα αποτελέσματα από την τοποθέτηση σιλικονούχων τραχειοβρογχικών ενδοπροθέσεων τύπου Dumon, σε μια σειρά ασθενών με κακοήγη ή καλοήγητες τραχειοβρογχικές στενώσεις.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Κατά τη χρονική περίοδο 1999-2004 τοποθετήθηκαν 57 σιλικονούχες ενδοπροθέσεις στους κεντρικούς αεραγωγούς σε 50 ασθενείς.

Ανεξάρτητα από την αιτιολογία της βλάβης, (στένωση, τραχειοισοφαγικό συρίγγιο ή τραχειομαλάκυνση), η τοποθέτηση των τραχειοβρογχικών ενδοπροθέσεων έγινε υπό “γενική αναισθησία”, που περιελάμβανε συνδυασμό αλφεντανίλης και προποφόλης, καθώς και καλή τοπική αναισθησία (ψεκασμός με διάλυμα xylocaine 10%). Ο αερισμός του ασθενή έγινε με υποβοηθούμενη αυτόματη αναπνοή, χωρίς μυοχάλαση και χρησιμοποιήθηκε το Dumon Harrell Universal βρογχοσκόπιο¹.

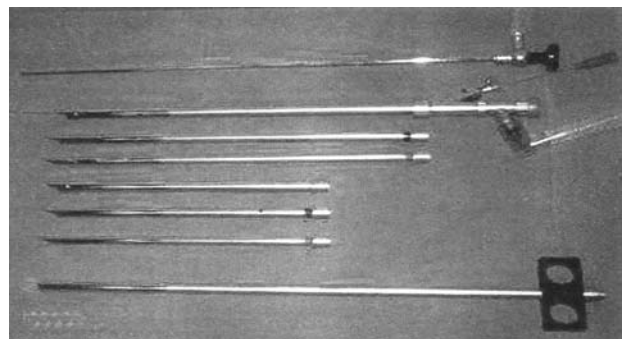
Το βρογχοσκόπιο αυτό αποτελείται από δυο σωλη-

νωτά τμήματα που αρθρώνονται κοχλιωτά μεταξύ τους. Το άνω μέρος είναι πάντα το ίδιο και αποτελείται από σωλήνα που φέρει εισόδους για τη χορήγηση O₂, για την είσοδο της αναρρόφησης ή και Laser καθώς και για την είσοδο της κάμερας του εικονοσκοπίου. Το κάτω μέρος αφορά σε σωλήνες διαφόρων διαμέτρων που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της επέμβασης ανάλογα με τη διάμετρο της τραχείας ή του βρόγχου⁵ (Εικόνα 1).

Η διαπίστωση της βλάβης πριν από την επέμβαση, έγινε εκτός από την κλινική εξέταση και την απλή ακτινογραφία θώρακος με: α) τη χρήση του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου και β) με την ελικοειδή αξονική τομογραφία τραχείας (τεχνική spiral). Σε δυο περιπτώσεις αξιοποιήθηκε και η εικονική βρογχοσκόπηση, η οποία αποτελεί τεχνική αξονικής τομογραφίας που με τη χρήση Η/Υ ανασυνθέτει σε τρισδιάστατη εικόνα το τραχειοβρογχικό δένδρο.

Στους περισσότερους ασθενείς, η είσοδος του βρογχοσκοπίου έγινε δια της στοματικής κοιλότητας. Στους ασθενείς που έφεραν τραχειοστομία και περιφερική στένωση, η είσοδος έγινε δια μέσου αυτής, αφού βέβαια αφαιρέθηκε ο τραχειοσωλήνας.

Αρχικά έγινε η εκτίμηση της θέσης, της διαμέτρου και του μήκους της βλάβης. Αφού είχε επιλεγεί η αντίστοιχη ενδοπρόσθεση σε μήκος, διάμετρο και σχήμα αυτή ετοποθετείτο στον εισαγωγέα. Στη συνέχεια προωθειότο η ενδοπρόσθεση στο απώτερο δυνατό σημείο της στένωσης δια του βρογχοσκοπίου όπου και απελευθερώνετο, ανασύροντας σταδιακά το βρογχοσκόπιο. Η τελική θέση της ενδοπρόσθεσης στο ακριβές σημείο της στένωσης μπορεί να επιτευχθεί έλκοντας την ενδοπρόσθεση προς



Εικόνα 1. Το Dumon Harrell Universal Βρογχοσκόπιο μετά των εξαρτημάτων του.

τα έξω με ήπιες ημικυκλικές κινήσεις, οι οποίες γίνονται με τη βοήθεια κατάλληλης συλληπτικής λαβίδας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ηλικία των 50 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με τραχειακή ενδοπρόθεση κυμάνθηκε από 49 έως 75 έτη. Από αυτούς, οι 30 (60%) εμφάνιζαν στένωση που οφειλόταν σε κακοήγη στένωση (Πίνακας 1), οι 17 (34%) παρουσίαζαν καλοήγη στένωση (Πίνακας 2) και τρεις (6%) ασθενείς εμφάνιζαν τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο (Πίνακας 3). Σε 6 (12%) ασθενείς, χρειάστηκε η τοποθέτηση περισσότερων της μιας ενδοπρόθεσης (Πίνακας 4). Συγκεκριμένα σε 5 (10%) τοποθετήθηκαν δυο ενδοπρόθεσεις και σε έναν (2%) τοποθετήθηκαν

Πίνακας 1. Τα αίτια και ο αριθμός των ασθενών που έπασχαν από κακοήγη στένωση.

Αίτια κακοήθων στενώσεων	Αρ. Ασθενών
Ca πνεύμονα	15
Ca θυρεοειδούς	7
Ca υπεζωκότα	2
Λέμφωμα	3
Σάρκωμα	3
Σύνολο	30

Πίνακας 2. Τα αίτια και ο αριθμός των ασθενών που έπασχαν από καλοήγη στένωση.

Αίτια καλοήθων στενώσεων	Αρ. Ασθενών
Διφθερίτιδα	1
Φυματίωση	3
Παρατ. Διασωλήνωση	6
Αναστομοωτικές (Μετεγγ)	4
Τραχειομαλάκυνση	3
Σύνολο	17

Πίνακας 3. Τα αίτια και ο αριθμός των ασθενών που έπασχαν από τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο.

Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο	
Αίτια	Αρ. Ασθενών
Λέμφωμα Hodgkin υπό χημειοθεραπεία	1
Παρατ. Διασωλήνωση	2
Σύνολο	3

τρεις ενδοπρόθεσεις. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης, πριν από την τοποθέτηση των τραχειοβρογχικών ενδοπρόθεσεων σε 9 (18%) ασθενείς, χρησιμοποιήθηκε Laser για την εκτομή της ενδοαυλικής προβολής του όγκου.

Συνολικά τοποθετήθηκαν 57 τραχειοβρογχικές σιλικονούχες ενδοπρόθεσεις εκ των οποίων 24 (42%) τραχειακές (T), 26 (46%) τροπιδικές (Y) και 7 (12%) βρογχικές (B).

Σαράντα οκτώ ασθενείς (96%) ανένηψαν αμέσως

Πίνακας 4. Οι μορφές των ενδοπρόθεσεων που τοποθετήθηκαν στους αντίστοιχους ασθενείς.

Τοποθετ. Ενδοπρόθεσεις	Αρ. Ασθενών
T	18
Y	20
B	6
T+Y+B	1
T+Y	5
Σύνολο	50

Y= τροπιδική (26), T= τραχειακή (24), B= βρογχική (7)

μετά την επέμβαση και από τους 48 ασθενείς, οι 44 (90%) παρουσίασαν άμεσα βελτίωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας, με βάση τις τιμές των αερίων στο αρτηριακό αίμα, καθώς και τον κορεσμό πριν και μετά την επέμβαση, παρουσίασαν δε ομαλή πορεία μετά την τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης. Τρεις (6%) από τους ασθενείς που ανέχθηκαν καλώς την επέμβαση εμφάνισαν μετακίνηση της ευθείας ενδοπρόθεσης της τραχείας (T). Σε 1 ασθενή (2%) αναπτύχθηκε κοκκιωματώδης ιστός περιφερικά της θέσης τοποθέτησης της ενδοπρόθεσης 6 μήνες μετά την επέμβαση.

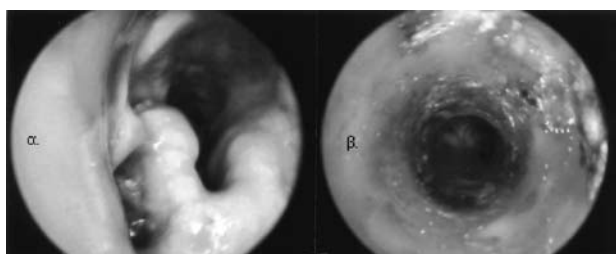
Σε 2 ασθενείς (4%) κρίθηκε απαραίτητη η παραμονή τους στη ΜΕΘ άμεσα μετεγχειρητικά. Από τους ασθενείς που μεταφέρθηκαν στη ΜΕΘ, ο πρώτος έπασχε από καρκίνο πνεύμονα και κακοήγη εξωαυλική τροπιδική στένωση που είχε οδηγήσει προεγχειρητικά σε ολική ατελεκτασία του αριστερού πνεύμονα. Υπεβλήθη σε διαστολές και τοποθέτηση Y ενδοπρόθεσης. Ο ασθενής αυτός παρουσίαζε πολλές βρογχικές εκκρίσεις και απαιτήθηκε η διασωλήνωση του με τη βοήθεια του ινοβρογχοσκοπίου για περαιτέρω πλύσεις και αναρροφήσεις του βρογχικού δένδρου. Αποσωληνώθηκε την 4^η ημέρα μετά την τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης με πλήρη έκπτυξη των πνευμόνων. Ο δεύτερος ασθενής

έπαυσε από καλοήγη τραχειακή στένωση λόγω παρατεταμένης διασωλήνωσης. Εξαιτίας οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου προ 4μήνου και με κλάσμα εξώθησης 20%, κατά την ανάνηψη παρουσίασε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Με τη βοήθεια πάλι του ινοβρογχοσκοπίου διασωληνώθηκε και οδηγήθηκε στη ΜΕΘ για την αντιμετώπιση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, που τελικά ήταν επιτυχής.

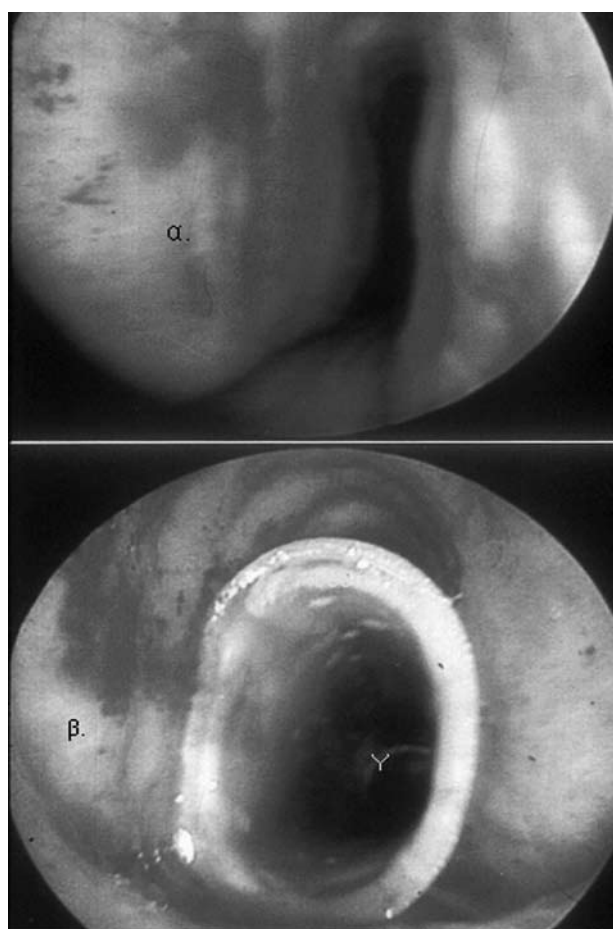
Από τους 3 ασθενείς (6%) που εμφάνισαν μετακίνηση της ενδοπρόσθεσης, ο ένας παρουσίαζε τραχειομαλάκυνση που αναπτύχθηκε μετά από ολική λαρυγγεκτομή για καρκίνο λάρυγγος και μόνιμη τραχειοστομία από διαιτίας. Στην περίπτωση αυτή πραγματοποιήθηκε νέα βρογχοσκόπηση και επανατοποθέτηση της ενδοπρόσθεσης στην ίδια θέση. Ένας άλλος εμφάνισε σταδιακή εγκατάσταση δύσπνοιας, 9 μήνες μετά την τοποθέτηση ευθείας ενδοπρόσθεσης (T) στην τραχεία. Μετά από βρογχοσκόπηση διαπιστώθηκε μερική απόφραξη της ενδοπρόσθεσης από αποξηραμένες εκκρίσεις, λόγω συνέχισης του καπνίσματος και παράληψης της απαιτούμενης εφύγρυνσης (Εικόνα 2). Οι αποξηραμένες εκκρίσεις αφαιρέθηκαν, πραγματοποιήθηκε μηχανικός ενδοαυλικός καθαρισμός της ενδοπρόσθεσης, η οποία παρέμεινε στη θέση της. Ένα χρόνο μετά έγινε αλλαγή της ενδοπρόσθεσης με μία μεγαλύτερης διαμέτρου και μήκους, λόγω εκδήλωσης τραχειομαλάκυνσης περιφερικότερα.

Τέλος, στον τρίτο ασθενή που εμφάνισε μετακίνηση της ενδοπρόσθεσης, πραγματοποιήθηκε νέα βρογχοσκόπηση και επανατοποθέτηση αυτής στην ίδια θέση (Εικόνες 3, 4).

Ένας άλλος ασθενής, 6 μήνες μετά την τοποθέτηση της τραχειακής ενδοπρόσθεσης, παρουσίασε σταδιακά δύσπνοια, η οποία οφειλόταν σε ανάπτυξη κοκκιωμάτων



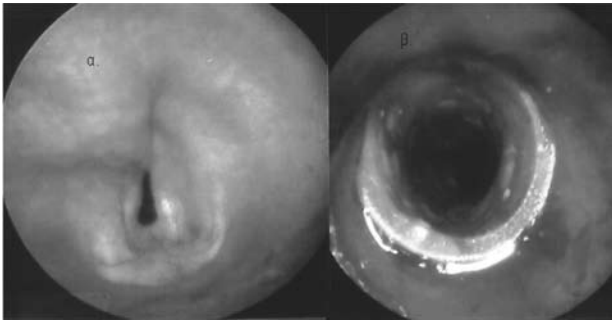
Εικόνα 2. α. Στένωση της ενδοπρόσθεσης από αποξηραμένες εκκρίσεις. β. Ενδοαυλική εμφάνιση του stent μετά τον καθαρισμό των αποξηραμένων εκκρίσεων.



Εικόνα 3. Εξωαυλική στένωση τραχείας προ (α) μετά (β) την τοποθέτηση των stent. Απαιτήθηκε η τοποθέτηση 2 σιλικονούχων stents (Y και ευθύ). Στο βάθος φαίνεται το Y.

περιφερικά της θέσης της ενδοπρόσθεσης. Αρχικά αφαιρέθηκε η ενδοπρόσθεση, στη συνέχεια έγινε αφαίρεση του κοκκιωματώδους ιστού με τη βοήθεια της διαθερμίας και της βρογχοσκοπικής λαβίδας και τέλος έγινε επανατοποθέτηση νέας ενδοπρόσθεσης ιδίων διαστάσεων για την αποφυγή επιμόλυνσης.

Τα αποτελέσματα της μεθόδου και η αποδοχή της από τους ασθενείς ήταν εξαιρετικά. Κανένας ασθενής δεν παραπονέθηκε για πόνο ή δύσπνοια. Ελάχιστοι μόνο ανέφεραν αίσθημα ξένου σώματος για μερικές ημέρες. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος της επιμόλυνσης, δυο μέτρα κρίνονται απαραίτητα: 1. Καλή αποστείρωση της ενδοπρόσθεσης και 2. Χορήγηση αντιβιοτικών για μερικές ημέρες βάσει του αντιβιογραμματος από τις καλλιέργειες των βρογχικών εκκρίσεων προ της τοποθέτησης της ενδοπρόσθεσης.



Εικόνα 4. Κακοήθης στένωση τραχείας πριν (α) και μετά (β) την τοποθέτηση ευθέως Dumon stent. Της τοποθέτησης προηγήθηκαν πολλαπλές διαστολές της τραχείας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ενδοπροθέσεις διακρίνονται σε: α) μεταλλικές π.χ. (Palmaz), β) μεταλλικές αυτοδιατεινόμενες (Gianturco wallstent, Schneider), γ) σιλικονούχες (Dumon, Montgomery, Hood), και δ) συνδυασμός μεταλλικής με σιλικονούχο επικάλυψη (Dynamic, Orłowski, Novastent, Ultraflex, Silmet).

Η χρήση των μεταλλικών ενδοπροθέσεων για τη θεραπεία των τραχειοβρογχικών στενώσεων περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1951 από τους Belsey⁸, Bucher⁹ και συνεργάτες τους.

Η πρώτη επιτυχής τοποθέτηση σιλικονούχου ενδοπροθέσεως στους αεραγωγούς περιγράφηκε το 1965 από τον Montgomery¹⁰, ο οποίος χρησιμοποίησε σιλικονούχο σωλήνα σχήματος T στην τραχεία. Έκτοτε ειδικές σιλικονούχες ενδοπροθέσεις έχουν σχεδιαστεί για χρήση αυτών στην τραχεία, στους βρόγχους και στην κυρία τρόπιδα όπως έχουν περιγραφεί το 1967 από τον Graziano και τους συνεργάτες του⁵. Οι ενδείξεις τοποθέτησης των τραχειοβρογχικών ενδοπροθέσεων είναι:

- 1) Κακοήθης στένωση τραχείας ή κυρίου βρόγχου (εξωαυλική συμπίεση των μεγάλων αεραγωγών) σε ασθενείς που έχουν μικρό προσδόκιμο επιβίωσης.
- 2) Κακοήθης τραχειοβρογχική απόφραξη που δεν εμφανίζει βελτίωση μετά από εφαρμογή laser ή διαστολής.
- 3) Κακοήθης τραχειοβρογχική απόφραξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωτερική ακτινοβολία.
- 4) Υπογλωττιδική στένωση μετά από παρατεταμένη μηχανική αναπνοή στην οποία έχει αποτύχει ή δεν

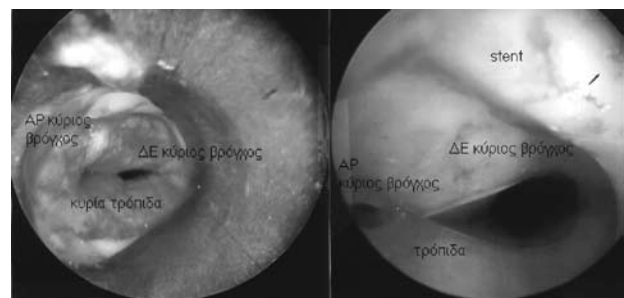
ενδείκνυται η χρήση laser.

- 5) Καλοήθεις τραχειακές στενώσεις σε ασθενείς που αντενδείκνυται η χειρουργική αντιμετώπιση.
- 6) Καλοήθεις τραχειακές στενώσεις φλεγμονώδους αιτιολογίας αναμένοντας ανταπόκριση σε συστηματική θεραπεία ή προκειμένου να υποβληθούν σε επεμβάσεις.
- 7) Τοπική ή εκτεταμένη τραχειοβρογχομαλάκυνση. (Εικόνα 5).
- 8) Αναστομωτικές στενώσεις μετά από μεταμόσχευση πνευμόνων ή καρδιάς πνευμόνων ή επεμβάσεις επί της τραχείας³.
- 9) Τραχείο ή βρόγχο-οισοφαγικά συρίγγια (μόνον σιλικονούχος ενδοπροσθήση)⁴.
- 10) Ενδοπροθέσεις επίσης χρησιμοποιούνται όταν η εκτομή ενδοαυλικών βλαβών με Laser είναι ατελής.

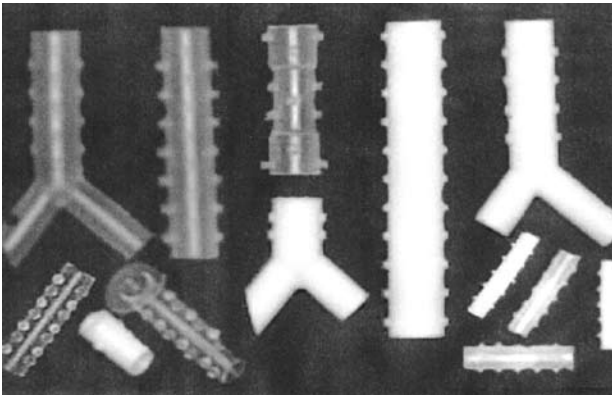
Πάντα υπήρχε και εξακολουθεί να υπάρχει το θέμα της ιδανικής ενδοπροθέσεως. Το ιδανικό υλικό κατασκευής θα ήταν αυτό που δεν θα είχε επιρρέπεια σε μολύνσεις ή στην πρόκληση αντίδρασης ξένου σώματος ή και τέλος θα μπορούσε να τοποθετηθεί με σχετικά εύκολο τρόπο. Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί υλικά από μέταλλο, σιλικόνη, marlex ή συνδυασμό αυτών¹¹⁻¹⁴.

Σήμερα, διεθνώς χρησιμοποιούνται περισσότερο οι σιλικονούχες ενδοπροθέσεις και οι μεταλλικές επικαλυμμένες ενδοπροθέσεις. Η ενδοπροσθήση Dumon είναι κατασκευασμένη από μαλακή σιλικόνη και διατίθεται σε διάφορα μήκη, διαμέτρους και σχήματα (Εικόνα 6).

Για να μειωθεί ο κίνδυνος της μετακίνησης της ενδοπροθέσεως υπάρχουν προεκβολές εξωαυλικά οι οποίες επιτυγχάνουν την καθήλωση της στην επιθυμητή θέση της τραχείας και των κύριων βρόγχων. Με τον τρόπο αυτό



Εικόνα 5. Τραχειοβρογχομαλάκυνση. Εμφάνιση της τρόπιδας πριν (α) και μετά (β) την τοποθέτηση του stent.



Εικόνα 6. Η σιλικονούχος ενδοπρόθεση Dumon.

επιτυγχάνεται περιορισμός της μετακίνησης καθώς και μείωση της ισχαιμίας στην επιφάνεια της τραχείας.

Οι ενδοπροσθέσεις αυτές τοποθετούνται πάντα με τη βοήθεια του άκαμπτου βρογχοσκοπίου το οποίο είναι ειδικά σχεδιασμένο και συνδυάζεται με σύστημα εισαγωγής των ενδοπροθέσεων. Το βρογχοσκόπιο επιτυγχάνει αρχικά διαστολή της στένωσης και εν συνεχεία αυτό ανασύρεται και τοποθετείται η ενδοπρόθεση στην περιοχή της στένωσης. Σήμερα οι ενδοπροσθέσεις από σιλικόνη είναι οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενες στην Ευρώπη και στη Β. Αμερική. Βασικό πλεονέκτημα τους είναι η ποικιλία σε μήκος και διάμετρο και το ότι είναι διαθέσιμες σε σχήμα “Y”, κάτι που δεν έχει επιτευχθεί ακόμα στις μεταλλικές ενδοπροθέσεις. Έτσι, είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν σε βλάβες της κύριας τρόπιδας, ενώ μπορούν να αφαιρεθούν με ευκολία. Κατ’ αυτό τον τρόπο, έχουν συγκριτικό πλεονέκτημα αφού μπορούν να αφαιρεθούν μετά από 1-2 χρόνια έχοντας λειτουργήσει σαν “νάρθηκας” της τραχείας. Αξίζει να προσθέσει κανείς ότι ο Naunheim στην επίκριση της εργασίας της Madden et al¹⁴ τονίζει ιδιαίτερα την αδυναμία της αφαίρεσης των μεταλλικών ενδοπροθέσεων αλλά και τους τραυματισμούς που προξενούν τα μεταλλικά άκρα, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για ασθενείς με καλοήθεις στενώσεις.

Για μεγάλες καλοήθεις στενώσεις, η μέση διάρκεια παραμονής της ενδοπρόθεσης είναι ένα έως δυο χρόνια, ενώ για κακοήθεις νόσους είναι τέσσερις μήνες, όσο και το διάστημα επιβίωσης του ασθενούς. Σε βλάβη

χαμηλού βαθμού κακοήθειας, έχει αναφερθεί παραμονή της ενδοπρόθεσης έως και επτά χρόνια⁶.

Στην άμεση περίοδο μετά την τοποθέτηση της ενδοπρόθεσης, οι ασθενείς πρέπει να κάνουν εισπνοές με ψεκασμό φυσιολογικού ορού, μεγάλων σταγόνων, κατά μέσο όρο τέσσερις φορές ημερησίως. Ο αριθμός των εισπνοών μπορεί προοδευτικά να ελαττωθεί και να χρησιμοποιούνται μόνον όταν υπάρχει έντονη απόχρεμψη και ξηρή ατιμόσφαιρα.

Ο βρογχοσκοπικός έλεγχος της ενδοπρόθεσης είναι επιβεβλημένος και θα πρέπει να πραγματοποιείται μια ή δυο φορές το χρόνο. Ενδοπροσθέσεις που δεν είναι στη σωστή θέση λόγω μετακίνησης τους θα πρέπει να επανατοποθετούνται ή να αφαιρούνται. Αιφνίδια αναπνευστική δυσχέρεια σημαίνει απόφραξη ή μετακίνηση, η οποία συνοδεύεται συχνότερα με βήχα.

Η προοδευτική αναπνευστική δυσχέρεια μπορεί να οφείλεται: α) σε ανάπτυξη κοκκιδίωματος, β) απόφραξη από εκκρίσεις εντός αυτής και γ) υποτροπή της νόσου περιφερικότερα της θέσης τοποθέτησης της ενδοπρόθεσης. Στις περιπτώσεις αυτές η ενδοπρόθεση θα πρέπει να αφαιρείται και να διανοίγεται ο αυλός της τραχείας ή του βρόγχου με τη χρήση διαθερμίας ή Laser και στη συνέχεια να επανατοποθετηθεί η ίδια ή μια άλλη με μεγαλύτερο μήκος ή και διάμετρο για την υπερχάλυψη της νεοπλασματικής βλάβης. Δύσοση απόπνοια είναι ένδειξη ανάπτυξης βακτηρίων ή μυκήτων και η ενδοπρόθεση θα πρέπει να αντικαθίστανται.

Η ενδοπρόθεση Dumon μπορεί εύκολα να αφαιρεθεί με τη χρήση της ενδοβρογχιικής συλληπτικής λαβίδας αφαίρεσης ξένου σώματος. Η ενδοπρόθεση περιστρέφεται για να αποκολληθεί, το άνω πέρας της συνθλίβεται και τελικά φέρεται προς το άκρο του άκαμπτου βρογχοσκοπίου και ανασύρεται μαζί με αυτό. Μετά την απομάκρυνση της ενδοπρόθεσης, είναι απαραίτητο να αφαιρούνται οι ιστοί που έχουν αναπτυχθεί στα άκρα της όπως σαρκία ή κοκκιδώματα.

Συμπερασματικά η τοποθέτηση σιλικονούχων ενδοπροθέσεων είναι ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για την αντιμετώπιση εξωαυλικών κυρίως στενώσεων, καλοήθους ή κακοήθους αιτιολογίας, οι οποίες είναι δυνατό να εκτείνονται μέχρι και το ύψος της δευτερεύουσας τρόπιδας¹¹.

SUMMARY

*Airway stenting for malignant and benign tracheobronchial stenosis***K. Iliadis, P. Misthos, D. Garbis, A. Hatzinis, K. Agianidou, A. Adam, A. Kontaxis***Thoracic Surgery Department, Hygeia Hospital, Athens, Greece*

*A variety of techniques have been used to palliate the effects of large airway obstruction. Tracheobronchial stenting is the optimal endoscopic management when the obstruction is caused by severe extrinsic compression, intraluminal spread of disease or loss of cartilaginous support. Between 1999 and 2004, 50 patients have had 57 silicone rubber stents to manage symptomatic central airway obstructions. The stents were placed through the Harell Universal rigid bronchoscope. The etiology was: malignant disease in 30/50 (60%), benign disease 17/50 (34%) and tracheoesophageal fistula in 3/50 (17%), whilst 6 of the 50 patients (12%) required two or more stents to achieve complete airway palliation. There were 2/50 complications (4%) and no procedure- or stent-related mortality. Most patients (92,5%) had successful airway palliation. Airway stenting provides immediate and reliable palliation in the majority of patients with malignant and benign central airway obstruction. Multiple stents are frequently required in order to achieve satisfactory airway patency. **Pneumon 2006, 19(3):238-244.***

Key words: *Silicone stent, malignancy, benign tracheobronchial stenosis, tracheobronchial obstruction.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dumon JF. A dedicated tracheobronchial stent. *Chest* 1990; 97:328.
2. Bolliger CT, Probst RT, Schöpe K et al. Silicone stents in the management of inoperable tracheobronchial stenosis. *Chest* 1993; 104:1653.
3. Sonett JR, Keenan RJ. Endobronchial management of benign, malignant and lung transplantation airways stenoses. *Ann Thor Surg* 1995; 59:1417.
4. Philips MJ. Stenting Therapy for Stenosing Airway Diseases *Respirology* 1988; 3(4):215.
5. Graziano J, Spinazolla A, Neville WF. Prosthetic replacement of the tracheal carina. *Ann Thorac Surg* 1967; 4:1.
6. Dumon JF, Meric B et al. Indwelling tracheobronchial prosthesis. *Chest* 1988; 94:685.
7. Gaer JAR, Tsang V, Khaghani A, et al. Use of endotracheal silicone stents for relief of tracheobronchial obstruction. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:512.
8. Belsey R. Resection and reconstruction of the intrathoracic trachea. *Br J Surg* 1951; 51:200.
9. Bucher RM, Busunette WE, Rosemond GE. Experimental reconstruction of tracheal and bronchial defects with stainless steel wire mesh. *J Thorax Surg* 1951; 21:572.
10. Montgomery WW. T-tube tracheal stent. *Arch Otolaryngol* 1965; 82:320.
11. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA et al. Use of silicone stents in the management of airway problems. *Ann Thorac Surg* 1989; 47:371.
12. Cortese DA, Edell ES. Role of photography, laser therapy, brachytherapy and prosthetic stents in the management of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 1:149.
13. Wood DE. Airway stenting. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11(4):841.
14. Madden BP, Data S, MB Charokopos N. Experience with Ultraflex Expandable Metallic Stents in the Management of Endobronchial Pathology. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:938.

Ενδολόβιο βρογχοπνευμονικό απόλυμα σε νεαρό ενήλικα

Χ. Μιχαλακάς¹,
Γ. Τσεκές¹,
Γ. Δημόπουλος²,
Ι. Παπάς³,
Β. Γραμμέλης¹,
Π. Τσερπέ¹,
Μ.Κ. Λαζανάς¹

¹Γ' Παθολογικό Τμήμα & Μονάδα Λοιμώξεων, Κοργιαλένειο - Μπενάκειο Νοσοκομείο Ε.Ε.Σ., Αθήνα,
²Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Ν.Ν.Θ.Α. «Σωτηρία»,
³Τμήμα Αξονικής Τομογραφίας, «Κυανούς Σταυρός», Αθήνα

Λέξεις κλειδιά: υποτροπιάζουσες λοιμώξεις αναπνευστικού, ενδολόβιο βρογχοπνευμονικό απόλυμα, εξωλόβιο βρογχοπνευμονικό απόλυμα, συγγενείς διαμαρτίες αναπνευστικού, αξονική αγγειογραφία θώρακα

Αλληλογραφία:
Γεώργιος Τσεκές
Πυθίας 44, 11364 Αθήνα
Τηλ. 210 8612225 & 6944 371870
e-mail: gtsekas@otenet.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το βρογχοπνευμονικό απόλυμα είναι μια σπάνια οντότητα. Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς ηλικίας 18 ετών με ιστορικό υποτροπιαζουσών λοιμώξεων του κατωτέρου αναπνευστικού κατά το τελευταίο έτος, στον οποίο η διάγνωση του ενδολόβιου βρογχοπνευμονικού απολύματος ετέθη με τη βοήθεια της αξονικής αγγειογραφίας θώρακα, η οποία ανέδειξε τη χαρακτηριστική αιμάτωση από αρτηριακό κλάδο που εκφύετο απευθείας από την κατιούσα θωρακική αορτή. Ακολουθεί σύντομη ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας. *Πνεύμων 2006, 19(3):252-257.*

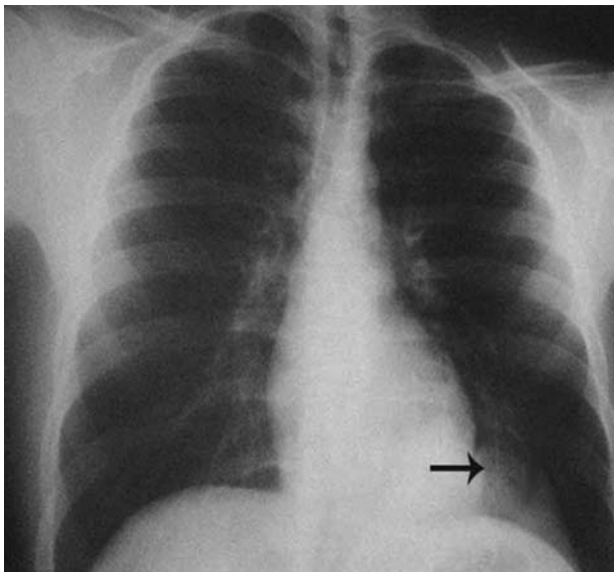
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το βρογχοπνευμονικό απόλυμα (ή πνευμονικό απόλυμα) αποτελεί μια σπάνια συγγενής διαμαρτία του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος^{1,2}. Πρόκειται για μη λειτουργική μάζα από πνευμονικό ιστό η οποία δεν επικοινωνεί με το τραχειοβρογχικό δέντρο και αιματώνεται από τη συστηματική κυκλοφορία. Τα απολύματα ταξινομούνται ανατομικά σε ενδολόβια και εξωλόβια. Στο ενδολόβιο ή ενδοπνευμονικό απόλυμα η βλάβη εντοπίζεται μέσα σε ένα φυσιολογικό λοβό και δεν περιβάλλεται από δικό της περισπλάχνιο υπεζωκότα, ενώ στο εξωλόβιο ή εξωπνευμονικό απόλυμα, η μάζα εντοπίζεται εκτός του φυσιολογικού πνεύμονος και περιβάλλεται από ξεχωριστό περισπλάχνιο υπεζωκότα. Και οι δύο τύποι αποτελούνται από φυσιολογικό πνευμονικό ιστό, συμπεριλαμβανομένων βρογχικών και κυψελιδικών στοιχείων. Μια σπάνια παραλλαγή απολύματος αποτελεί η βρογχοπνευμονική-εντερική δυσπλασία, στην οποία ο πνευμονικός ιστός συνδέεται με το γαστρεντερικό σύστημα.

Περιγράφεται η περίπτωση ασθενούς με ιστορικό υποτροπιαζουσών λοιμώξεων του κατωτέρου αναπνευστικού κατά το τελευταίο έτος, στον οποίο με τη βοήθεια της αξονικής αγγειογραφίας θώρακα διεγνώσθη ενδολόβιο βρογχοπνευμονικό απόλυμα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Άνδρας 18 ετών εισήχθη στο Νοσοκομείο λόγω εμπυρέτου και ξηρού βήχα από 20ημέρου. Ο ασθενής ελάμβανε αντιβιοτική αγωγή με κεφουροξίμη επί 10ήμερο χωρίς κλινική ανταπόκριση. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέροντο συχνές λοιμώξεις του κατωτέρου αναπνευστικού κατά το τελευταίο έτος. Κατά την κλινική εξέταση διεπιστώθη ήπια μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στη βάση του αριστερού πνεύμονα. Ο εργαστηριακός έλεγχος, τα αέρια του αρτηριακού αίματος και ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Η ακτινογραφία θώρακα ανέδειξε σκίαση στο αριστερό κάτω πνευμονικό πεδίο (Εικόνα 1). Η υπολογιστική τομογραφία θώρακα ανέδειξε μία συμπαγή ομοιογενή μάζα στον αριστερό κάτω πνευμονικό λοβό, με σύστοιχη μικρής έκτασης υπεζωκοτική συλλογή (Εικόνα 2). Η αξονική αγγειογραφία θώρακα ανέδειξε συμπαγή πυκνωτική αλλοίωση στη βάση του αριστερού πνεύμονα μέγιστης διαμέτρου 8 εκ. περίπου (Εικόνα 3). Η παραπάνω αλλοίωση αιματώνετο από αρτηριακό κλάδο ο οποίος εκφύετο απευθείας από την κατιούσα θωρακική αορτή, πάνω ακριβώς από το ύψος του διαφράγματος (Εικόνες 4 & 5). Τα ανωτέρω απεικονιστικά ευρήματα θεωρήθηκαν τυπικά και επιβεβαίωσαν τη διάγνωση του ενδολόβιου βρογχοπνευμονικού απολύ-

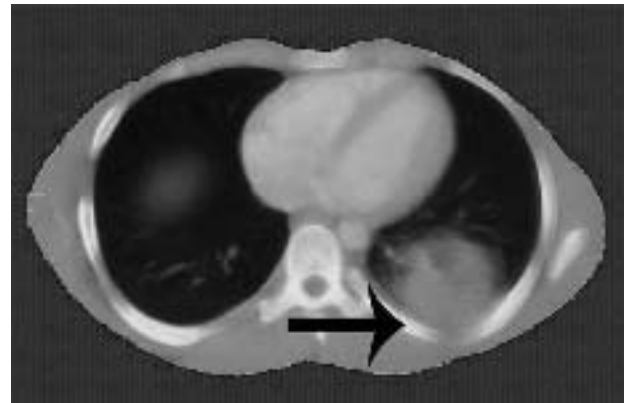


Εικόνα 1. Απλή ακτινογραφία θώρακα (F) με σκίαση στο αριστερό κάτω πνευμονικό πεδίο (βέλος).

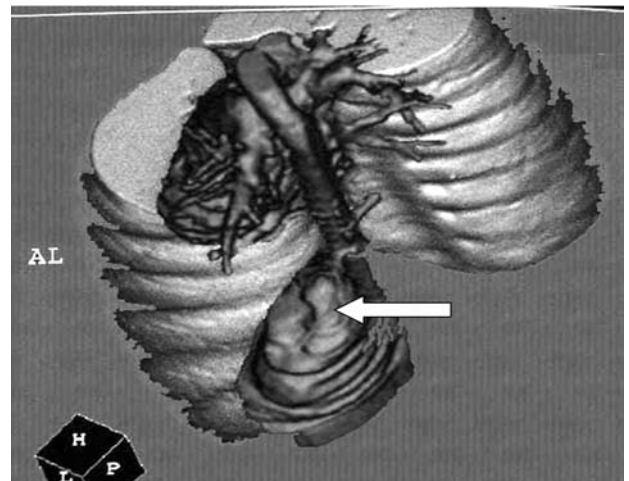
ματος. Χορηγήθηκε αξιθρομυκίνη ενδοφλεβίως για 7 ημέρες, με αποτέλεσμα ο ασθενής να απυρετήσει σε 48 ώρες και να εξέλθει μετά το πέρας της αγωγής σε άριστη κλινική κατάσταση. Έγιναν οι προβλεπόμενοι εμβολιασμοί και συνεστήθη χειρουργική αντιμετώπιση του προβλήματος.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

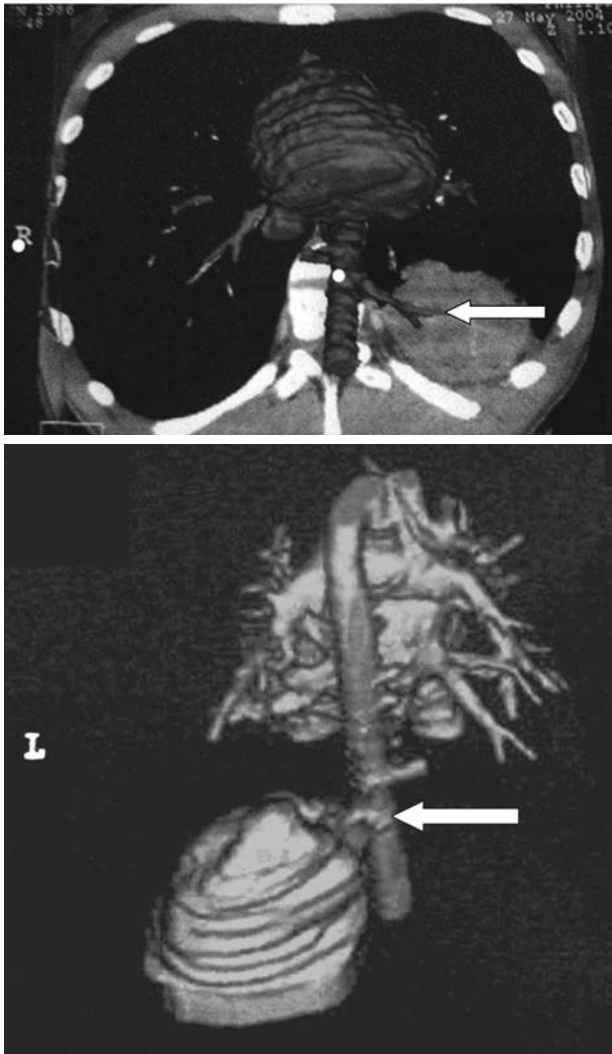
Το βρογχοπνευμονικό απόλυμα αποτελεί εξαιρετικά σπάνια συγγενή ανωμαλία και αφορά στο 0,15-6,4% των συγγενών διαμαρτιών του πνεύμονα. Ο ενδολόβιος τύπος



Εικόνα 2. Υπολογιστική αξονική τομογραφία θώρακα με συμπαγή ομοιογενή μάζα στον αριστερό κάτω πνευμονικό λοβό (βέλος).



Εικόνα 3. Αξονική αγγειογραφία θώρακα με συμπαγή πυκνωτική αλλοίωση στη βάση του αριστερού πνεύμονα, μέγιστης διαμέτρου 8 cm (βέλος).



Εικόνες 4 & 5. Αξονική αγγειογραφία θώρακα όπου η αρτηρία αιμάτωσης εκφύεται απευθείας από την κατιούσα θωρακική αορτή, πάνω ακριβώς από το ύψος του διαφράγματος (βέλος).

εμφανίζεται σε ποσοστό 75 έως 90% των απολυμάτων. Εντούτοις, το εξωλόβιο απόλυμα είναι πιο συχνό στην εμβρυϊκή και νεογνική περίοδο. Το εξωλόβιο απόλυμα εμφανίζεται συχνότερα σε άρρενες με αναλογία 3:1, η βρογχοπνευμονική-εντερική δυσπλασία εμφανίζεται συχνότερα στα θήλεα άτομα, ενώ το ενδολόβιο απόλυμα δεν παρουσιάζει προτίμηση σε κάποιο φύλο.

Η παθογένεια των απολυμάτων δεν είναι σαφής. Σύμφωνα με μια θεωρία όλες οι διαμαρτίες του πρώιμου εντέρου και του πνεύμονα (απόλυμα, βρογχοπνευμονική-εντερική δυσπλασία, συγγενές λοβώδες εμφύσημα,

βρογχογενής κύστη, κυστική αδενωματώδης δυσπλασία) αποτελούν εκφάνσεις της ίδιας εμβρυολογικής ανωμαλίας³. Σύμφωνα με μια άλλη θεωρία, το απόλυμα δημιουργείται από πίεση τμήματος του αναπτυσσόμενου πνεύμονα από καρδιαγγειακές δομές, έλξη από παρακείμενα αγγεία της συστηματικής κυκλοφορίας ή ανεπαρκή πνευμονική ροή αίματος. Μια εναλλακτική άποψη υποστηρίζει ότι το ενδολόβιο βρογχοπνευμονικό απόλυμα αποτελεί επίκτητη παρά αναπτυξιακή ανωμαλία, γεγονός που ενισχύεται από την παρουσία συμπτωμάτων του ενδολόβιου απολύματος κατά την εφηβεία και όχι κατά την βρεφική περίοδο, όπως συμβαίνει στο εξωλόβιο απόλυμα⁴.

Τα απολύματα μπορούν να εμφανιστούν οπουδήποτε στο θώρακα, η πιο συχνή όμως εντόπιση αφορά στους κάτω λοβούς¹. Τα εξωλόβια απολύματα μπορεί να εντοπίζονται υποδιαφραγματικά ή ενδοπεριτοναϊκά⁵. Η εντόπιση των απολυμάτων αφορά συνήθως στο αριστερό ημιθώρακιο, αντίθετα με τη βρογχοπνευμονική-εντερική δυσπλασία η οποία εντοπίζεται συνήθως δεξιά.

Τα ενδολόβια απολύματα συνήθως δεν επικοινωνούν με τον αεραγωγό, μπορεί όμως να εμφανίζουν επικοινωνία με βρόγχους, πνευμονικό παρέγχυμα ή με το γαστρεντερικό σύστημα. Αυτές οι επικοινωνίες επιτρέπουν την είσοδο μικροοργανισμών και επιμόλυνση του απολύματος. Τα εξωλόβια απολύματα σπάνια επικοινωνούν με το γαστρεντερικό ή ενδοπνευμονικές δομές και η επιμόλυνσή τους είναι ασυνήθης.

Η αιμάτωση των ενδολόβιων απολυμάτων γίνεται από την κατώτερη θωρακική ή την ανώτερη κοιλιακή αορτή, ενώ η φλεβική παροχέτευση είναι συνήθως φυσιολογική στον αριστερό κόλπο, αν και μπορεί να εμφανιστεί ανώμαλα στην κοίλη φλέβα, στην άζυγο φλέβα ή στο δεξιό κόλπο. Τα εξωλόβια απολύματα αιματώνονται από ανώμαλο αγγείο που εκπορεύεται από την θωρακική αορτή και παροχετεύουν στο δεξιό κόλπο, στην κοίλη φλέβα, στην άζυγο ή στην ημιάζυγο⁶.

Το βρογχοπνευμονικό απόλυμα, και ιδιαίτερα το εξωλόβιο, συνδέεται συχνά με άλλες συγγενείς ανωμαλίες. Στις ανωμαλίες αυτές ενδεικτικά περιλαμβάνονται ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης, συγγενείς καρδιοπάθειες, διαφραγματοκήλη, διπλασιασμός του παχέος εντέρου και συγγενής κυστική αδενωματώδης δυσπλασία⁷.

Κλινικά, τα ενδολόβια απολύματα εκδηλώνονται

στην παιδική ή εφηβική ηλικία με υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις, όπου ενέχονται διάφοροι παθολογικοί μικροοργανισμοί^{8,9}. Τα κύρια συμπτώματα είναι πυρετός, βήχας και αιμόπτυση, στις μεγαλύτερες ηλικίες. Σπάνια εκδηλώνονται με εικόνα καρδιακής ανεπάρκειας λόγω μεγάλης ροής αίματος διαμέσου της ανώμαλης αρτηρίας που αιματώνει το απόλυμα¹⁰. Τα εξωλόβια απολύματα εκδηλώνονται κατά κανόνα νωρίτερα από τα ενδολόβια, συνήθως κατά τη νεογνική ή τη βρεφική περίοδο, κυρίως με αναπνευστική δυσχέρεια και σπανιότερα υποτροπιάζουσες λοιμώξεις. Προγεννητικά, τα απολύματα παρουσιάζονται με εικόνα ηχογενούς θωρακικής μάζας στο υπερηχογράφημα και ενίοτε με παρεκτόπιση του μεσοθωρακίου¹¹. Συνήθως υποστρέφουν κατά τη γαλουχία, σε μερικές όμως περιπτώσεις εμφανίζεται ύδρωπας λόγω της έκκρισης λέμφου και της συμπίεσης αγγείων από τη μάζα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υδροθώρακα και αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης¹².

Οι επιπλοκές των απολυμάτων είναι η επιμόλυνσή τους με επακόλουθη ανάπτυξη πνευμονικών λοιμώξεων και, σπανιότερα, καρδιακή ανεπάρκεια ή μαζική αιμορραγία που μπορεί να προκαλέσει αιμοθώρακα¹³. Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις ανάπτυξης ινώδους μεσοθηλιώματος¹⁴ και καρκίνου¹⁵ επί εδάφους ενδολόβιου βρογχοπνευμονικού απολύματος.

Η προγεννητική διάγνωση γίνεται με το υπερηχογράφημα^{16,17}. Η αποκάλυψη με υπερηχογράφημα έγχρωμης ροής Doppler, μιας συστηματικής αρτηρίας με ροή από την αορτή προς τη βλάβη αποτελεί παθολογικό χαρακτηριστικό του βρογχοπνευμονικού απολύματος. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση του απολύματος από άλλες συγγενείς ανωμαλίες¹⁸. Μετά τη γέννηση, η διάγνωση μπορεί να τεθεί με τη χρήση διαφόρων απεικονιστικών μεθόδων. Η απλή ακτινογραφία θώρακα τυπικά αναδεικνύει μια μάζα πυκνότητας μαλακών μορίων, συνήθως στο αριστερό κάτω ημιθώρακιο¹⁹. Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις οδηγούν στην εμφάνιση κυστικών περιοχών εντός της μάζας²⁰. Υδραερικά επίπεδα, οφειλόμενα σε επικοινωνία με βρόγχο, μπορεί να είναι παρόντα σε ενδολόβιο απόλυμα σε ποσοστό 26%. Στο υπερηχογράφημα εμφανίζεται μια ηχογενής ομοιογενής ή κυστική μάζα που μπορεί να είναι καλώς αφοριζόμενη ή ακανόνιστη. Το Doppler βοηθά στην αναγνώριση της ανώμαλης αρτη-

ρίας που αιματώνει το απόλυμα και της φλεβικής του παροχέτευσης. Με τη βοήθεια του υπερηχογραφήματος δύναται να γίνει βιοψία της μάζας με βελόνη. Η αξονική τομογραφία αναδεικνύει μια συμπαγή μάζα, ομοιογενή ή ετερογενή, με κυστικά πολλές φορές στοιχεία²¹. Σπανιότερα μπορεί να απεικονίζεται κοιλότητα με υδραερικό επίπεδο, συλλογή μικρών κύστεων που περιέχουν αέρα ή υγρό, ή μια καλώς αφοριζόμενη κυστική μάζα. Η ύπαρξη εμφυσηματωδών αλλοιώσεων στο όριο της βλάβης είναι χαρακτηριστική. Η χρήση σκιαγραφικού υλικού και η ελικοειδής αξονική τομογραφία βοηθούν στην αναγνώριση ανωμαλιών στο παρέγχυμα και τους αεραγωγούς και στον εντοπισμό της ανώμαλης αρτηρίας²¹. Η μαγνητική τομογραφία και αγγειογραφία έχουν επίσης θέση στη διάγνωση, αναδεικνύοντας τη θέση και την αγγείωση της βλάβης²².

Η διαφορική διάγνωση του βρογχοπνευμονικού απολύματος περιλαμβάνει την κυστική αδενωματώδη δυσπλασία, τη συγγενή διαφραγματοκήλη, τη βρογχογενή κύστη και το συγγενές λοβώδες εμφύσημα. Όγκοι του μεσοθωρακίου, όπως το τεράτωμα και το νευροβλάστωμα, εγείρουν ενίοτε ζήτημα διαφορικής διάγνωσης.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των απολυμάτων εξαρτάται από την παρουσία ή μη συμπτωματολογίας. Νεογνά με σημαντική αναπνευστική δυσχέρεια αντιμετωπίζονται επείγοντως με χειρουργική εξαίρεση του απολύματος²³. Η παρουσία υποτροπιάζουσών λοιμώξεων του αναπνευστικού αποτελεί επίσης ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση σε τακτικό χειρουργείο. Η χειρουργική εξαίρεση στα ενδολόβια απολύματα απαιτεί λοβεκτομή ή τμηματική εξαίρεση²⁴, ενώ στα εξωλόβια είναι απλούστερη, δεδομένου ότι καλύπτονται από ξεχωριστό υπεζωκότα. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται προεκτιμητή αναγνώριση των αρτηριών που αιματώνουν το απόλυμα προκειμένου αυτές να απολινωθούν. Η θωρακοσκοπική λοβεκτομή αποτελεί μια εναλλακτική λύση στα νεογνά και στους ενήλικες^{25,26}, ενώ έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις επιτυχούς θεραπείας με αρτηριακό εμβολισμό²⁷. Όσον αφορά σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, η σύσταση για τα ενδολόβια απολύματα είναι η εξαίρεσή τους, δεδομένου ότι επιμολύνονται σε υψηλό ποσοστό¹. Τα εξωλόβια απολύματα, αντίθετα, αντιμετωπίζονται με τακτική παρακολούθηση εφόσον δεν παρουσιάζουν συμπτωματολογία.

Η πρόγνωση των βρογχοπνευμονικών απολυμάτων, επί απουσίας άλλων συγγενών ανωμαλιών, είναι καλή.

Συμπτωματικοί ασθενείς αντιμετωπίζονται με χειρουργική εξαίρεση του απολύματος και η μετεγχειρητική πορεία είναι κατά κανόνα ομαλή. Για τους ασυμπτωματικούς

ασθενείς, η γενική οδηγία περιλαμβάνει χειρουργική εξαίρεση για τα ενδολόβια και τακτική παρακολούθηση για τα εξωλόβια απολύματα.

SUMMARY

Intralobar bronchopulmonary sequestration in a young adult

C. Michalakeas, G. Tsekas, G. Demopoulos, J. Pappas, V. Grammelis, P. Tserpe, M.C. Lazanas

Internal Medicine Department, Red Cross Hospital, Respiratory Insufficiency Center, Athens Chest Hospital CT Laboratory, Blue Cross Clinic, Athens

*Bronchopulmonary sequestration is a rare clinical entity. An 18-year old patient with a history of recurrent lower respiratory tract infections, who was given the diagnosis of intralobar bronchopulmonary sequestration is presented. A spiral CT angiography showed that the lesion received its arterial blood supply from the lower thoracic aorta. Relevant literature is reviewed. **Pneumon 2006, 19(3):252-257.***

Key words: *recurrent respiratory infections, intralobar bronchopulmonary sequestration, extralobar bronchopulmonary sequestration, congenital pulmonary malformations, CT lung angiography*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Van Raemdonck D, De Boeck K, Devlieger H, et al. Pulmonary sequestration: a comparison between paediatric and adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19:388-395.
2. Corbett HJ, Humphrey GM. Pulmonary sequestration. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5:59-68.
3. Conran RM, Stocker JT. Extralobar sequestration with frequently associated congenital cystic adenomatoid malformation, type 2: report of 50 cases. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2:454-463.
4. Holder PD, Langston C. Intralobar pulmonary sequestration (a nonentity?). *Pediatr Pulmonol* 1986; 2:147-153.
5. Rajendiran S, Kapoor V, Schoedel K. Fine-needle aspiration cytology of intraabdominal extralobar pulmonary sequestration: a case report. *Diagn Cytopathol* 2003; 29:24-27.
6. Thilenius OG, Ruschhaupt DG, Replogle RL, et al. Spectrum of pulmonary sequestration: association with anomalous pulmonary venous drainage in infants. *Pediatr Cardiol* 1983; 4:97-103.
7. Orpen N, Goodman R, Bowker C, Lakhoo K. Intralobar pulmonary sequestration with congenital cystic adenomatous malformation and rhabdomyomatous dysplasia. *Pediatr Surg Int* 2003; 19:610-611.
8. Zambudio RA, Calvo RM, Garcia PL, Lanzas JT, Paricio PP. Colonization of an intralobar pulmonary sequestration by *Aspergillus*. *Lung* 2003; 181:303-307.
9. Miyazaki H, Gemma H, Koshimizu N, et al. Two cases of intralobar pulmonary sequestration associated with nontuberculous mycobacterial infection in a young patient. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2004; 42:277-283.
10. Levine MM, Nudel DB, Gootman N, et al. Pulmonary sequestration causing congestive heart failure in infancy: a report of two cases and review of the literature. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:581-585.
11. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, et al. Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:884-889.
12. Correa-Rivas MS, Ferra OS. Pulmonary sequestration presenting as fetal hydrops. *P R Health Sci J* 2003; 22:187-190.
13. Guska S. Hemothorax caused by bleeding inside extralobar pulmonary sequestration in a patient on anticoagulation therapy. *Med Arh* 2004; 58:55-58.
14. Paksoy N, Demicran A, Altiner M, Artvinli M. Localised fibrous mesothelioma arising in an intralobar pulmonary sequestration. *Thorax* 1992; 47:837-838.
15. Gatzinsky P, Olling S. A case of carcinoma in intralobar pulmonary sequestration. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 36:290-291.

16. Johnson AM, Hubbard AM. Congenital anomalies of the fetal/neonatal chest. *Semin Roentgenol* 2004; 39:197-214.
17. Vijayaraghavan SB, Rao PS, Selvarasu CD, Rao TM. Prenatal sonographic features of intralobar bronchopulmonary sequestration. *J Ultrasound Med* 2003; 22:541-544.
18. Hubbard AM, Adzick NS, Crombleholm TM et al. Congenital chest lesions: diagnosis and characterization with prenatal MR imaging. *Radiology* 1999; 212:43-48.
19. Bolca N, Topal U, Bayram S. Bronchopulmonary sequestration: radiologic findings. *Eur J Radiol* 2004; 52:185-191.
20. Ko SF, Ng SE, Lee TY, et al. Noninvasive imaging of bronchopulmonary sequestration. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:1005-1012.
21. Tsuchiya T, Mori K, Ichikawa T, et al. Bronchopulmonary foregut malformation diagnosed by three-dimensional CT. *Pediatr Radiol* 2003; 33:887-889.
22. Veerappan GR, Lettieri CJ. Bronchopulmonary sequestration. *J Postgrad Med* 2003; 49:280-281.
23. Samuel M, Burge DM. Management of antenatally diagnosed pulmonary sequestration with congenital cystic adenomatoid malformation. *Thorax* 1999; 54:701-706.
24. Vodicka J, Spidlen V, Tauchman A, Chudacek Z, Ferda J, Mukensnabl P. Intralobar pulmonary sequestration. *Zentralbl Chir* 2003; 128:977-980.
25. Sakuma T, Sugita M, Sagawa M, Ishigaki M, Toga H. Video-assisted thoracoscopic wedge resection for pulmonary sequestration. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1844-1845.
26. Loscertales J, Congregado M, Arroyo A, et al. Treatment of pulmonary sequestration by video-assisted thoracic surgery (VATS). *Surg Endosc* 2003; 17:1323.
27. Crushell E, Saidi A, Al-Hassan A, Walsh K. Occlusion of an aberrant artery to a pulmonary sequestration using a duct occluder. *J Interv Cardiol* 2002; 15:415-416.

Λοβός της αζύγου

Θ. Δόσιος¹,
Γ. Πολυχρονόπουλος¹,
Π. Μπεχράκης²

¹Θωρακοχειρουργικό Τμήμα, ²Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ερρίκος Ντυνάν, Αθήνα

Λέξεις κλειδιά: άζυγος φλέβα, λοβός της αζύγου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Περιγράφεται η περίπτωση ασθενούς με λοβό της αζύγου και παρουσιάζεται το χειρουργικό παρασκεύασμα του άνω λοβού του ασθενούς αυτού. *Πνεύμων 2006, 19(3):258-260.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ακτινολόγοι και οι κλινικοί γιατροί, συμπεριλαμβανομένων και των πνευμονολόγων, είναι εξοικειωμένοι με την ακτινολογική απεικόνιση του λοβού της αζύγου στην απλή ακτινογραφία ή στην υπολογιστική τομογραφία (ΥΤ) του θώρακα. Ελάχιστοι όμως έχουν την ευκαιρία να συγκρίνουν τα ακτινολογικά με τα παθολογοανατομικά ή τα χειρουργικά ευρήματα.

Σ' αυτό το άρθρο περιγράφεται η περίπτωση ασθενούς με λοβό της αζύγου και παρουσιάζεται το χειρουργικό παρασκεύασμα του άνω λοβού του ασθενούς αυτού.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

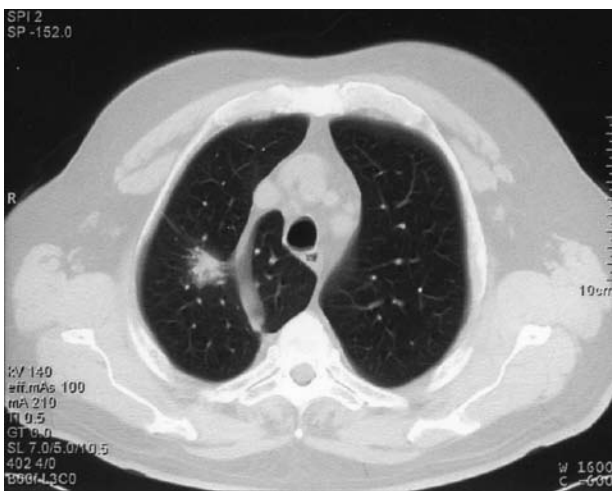
Άνδρας 64 ετών, καπνιστής, που επρόκειτο να χειρουργηθεί για διόρθωση βουβωνοκήλης, υποβλήθηκε στον συνήθη προεγχειρητικό έλεγχο. Η απλή ακτινογραφία και η επακολουθήσασα ΥΤ του θώρακα (Εικόνα 1) αποκάλυψαν ως τυχαίο εύρημα λοβό της αζύγου και σκίαση εκ μαλακών ιστών διαμέτρου περίπου 2 εκμ. στον δεξιό άνω λοβό. Στην εγχείρηση βρέθηκε ο όζος του άνω λοβού. Ο άνω λοβός είχε ένα λοβαίο και τρεις τμηματικούς βρόγχους και η αγγείωσή του δεν παρουσίαζε παραλλαγές. Όμως, ήταν ατελώς χωρισμένος σε δύο μικρότερους «λοβούς», οι οποίοι ενώνονταν στην πύλη του λοβού. Ο κυρίως άνω λοβός, όπου εντοπιζόταν ο όζος, κατελάμβανε τα δύο τρίτα έως τρία τέταρτα του όλου πνευμονικού παρεγχύματος του λοβού. Ο λοβός της αζύγου ήταν μία προσεκβολή, σαν γλώσσα, του πνευμονικού παρεγχύματος (Εικόνα 2), η οποία αποτελούσε το υπόλοιπο ένα τέταρτο έως ένα τρίτο του όλου λοβού. Χωριζόταν από τον κυρίως άνω λοβό με την πτυχή της αζύγου φλέβας, η οποία είναι γνωστή και ως μεσοάζυγος. Αυτή η πτυχή, η οποία προσέφερε «ανάρτηση» στην άζυγο φλέβα, απαρτιζόταν από δύο πέταλα του τοιχωματικού υπεζωκότα. Εκκινούσε από την κορυφή του ημιθωρακίου και φερόμενη

προς τα κάτω και έξω έφθανε μέχρι το ύψος της δεξιάς τραχειοβρογχικής γωνίας, όπου περιέβαλλε την άζυγο φλέβα. Μεταξύ αυτής της πτυχής και του μεσοθωρακίου υπήρχε θύλακος, ο οποίος αφοριζόταν προς τα έσω από το μεσοπνευμόνιο πέταλο του υπεζωκότα, προς τα άνω από την πτυχή της άζυγου φλέβας, προς τα πίσω από τον τοιχωματικό υπεζωκότα που επάλειφε τη σπονδυλική στήλη και τις σπονδυλοπλευρικές αρθρώσεις, και προς τα έξω και εμπρός από την πτυχή της άζυγου φλέβας. Μέσα σε αυτόν το θύλακο βρισκόταν «εγκολεασμένος» ο λοβός της άζυγου.

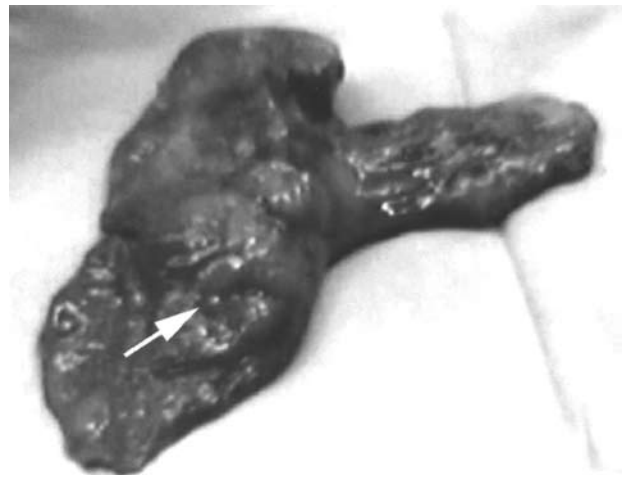
Ο ασθενής υποβλήθηκε σε δεξιά άνω λοβεκτομή. Η μετεγχειρητική του πορεία ήταν ομαλή. Η παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος έδειξε αδενοκαρκίνωμα T₁N₀M₀, Σταδίου I_a.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο λοβός της άζυγου φλέβας ή απλώς λοβός της άζυγου, όπως συνήθως αποκαλείται στην καθημερινή



Εικόνα 1. Υπολογιστική τομογραφία του θώρακα στο ύψος του τρίτου θωρακικού σπονδύλου. Στον δεξιό άνω λοβό του πνεύμονα απεικονίζεται σκίαση εκ μαλακών ιστών διαμέτρου περίπου 2 εκμ. με ασαφή όρια. Επίσης απεικονίζεται λοβός της άζυγου φλέβας, ο οποίος αφορίζεται από το λοιπό παρέγχυμα του άνω λοβού με σχεδόν ημιελλειπτική, σχετικά παχιά γραμμή, που αρχίζει από τον τοιχωματικό υπεζωκότα παρασπονδυλικά, πορεύεται εντός του δεξιού ημιθωρακίου με το κυρτό προς τα έξω, σε σχήμα C, και καταλήγει στο μεσοθωράκιο, στη σκίαση της άνω κοίλης φλέβας, όπου εκβάλλει η άζυγος φλέβα.



Εικόνα 2. Χειρουργικό παρασκεύασμα του δεξιού άνω λοβού του πνεύμονα με τον λοβό της άζυγου φλέβας. Το βέλος δείχνει το βρογχογενές καρκίνωμα, το οποίο προκαλεί εισολκή του σπλαχνικού υπεζωκότα του κυρίως άνω λοβού. Ο λοβός της άζυγου έχει σχήμα γλώσσας. Αυτός ο λοβός βρέθηκε πίσω και κάτω από την άζυγο φλέβα εγκολεασμένος μέσα σε θύλακο παρεμβαλλόμενος μεταξύ του μεσοπνευμόνιου πετάλου του υπεζωκότα και της πτυχής της άζυγου, η οποία προσέφερε «ανάρτηση» στην άζυγο φλέβα.

πράξη, είναι μία παραλλαγή ανάπτυξης του δεξιού άνω λοβού του πνεύμονα. Απαντάται στο 1% των ανατομικών παρασκευασμάτων και σε περίπου 0,4% των ακτινογραφιών του θώρακα¹.

Εμβρυολογικά, ένα από τα πρόδρομα αγγεία της άζυγου φλέβας είναι η δεξιά οπίσθια κύρια φλέβα, η οποία είναι εξωυπεζωκοτικό όργανο. Στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων αυτό το αγγείο πορευόμενο πάντοτε εξωυπεζωκοτικά στο οπίσθιο τοίχωμα του θώρακα, μετακινείται ουραίως παρακάμπτοντας την κορυφή του πνεύμονα και εκβάλλει στην άνω κοίλη φλέβα λίγο πάνω από το ύψος της δεξιάς τραχειοβρογχικής γωνίας. Σε σπάνιες περιπτώσεις, κατ' αυτήν τη μετακίνησή του αδυνατεί να παρακάμψει την κορυφή του πνεύμονα και παρασύροντας τον τοιχωματικό υπεζωκότα διαχωρίζει το παρέγχυμα του άνω λοβού σε δύο μικρότερους «λοβούς»: τον λοβό της άζυγου προς τα έσω και τον κυρίως άνω λοβό προς τα έξω. Ο λοβός της άζυγου αφορίζεται προς τα έσω από το μεσοπνευμόνιο πέταλο του υπεζωκότα και προς τα έξω από την πτυχή της άζυγου, η οποία απεικονίζεται στην ακτινογραφία και στην ΥΤ του θώρακα ως σχισμή της άζυγου. Τα ανατομικά στοι-

χεία, τα οποία συμβάλλουν στη δημιουργία αυτής της σχισμής, είναι εκ των έξω προς τα έσω: το πέταλο του σπλαχνικού υπεζωκότα του κυρίως άνω λοβού, η πτυχή της αζύγου, η οποία αποτελείται από τα δύο πέταλα του

τοιχωματικού υπεζωκότα που την απαρτίζουν και από τον χαλαρό συνδετικό ιστό που παρεμβάλλεται μεταξύ αυτών, και το πέταλο του σπλαχνικού υπεζωκότα του λοβού της αζύγου.

SUMMARY

Azygos lobe

Th. Dosios, G. Polychronopoulos, P. Behrakis

Thoracic Surgery Department, Pulmonary Medicine Department, Eric Dunant Hospital, Athens

*The case of a patient with an azygos lobe is described and the surgical specimen of the patient's right upper lobe is presented. **Pneumon 2006, 19(3):258-260.***

Key words: *Azygos vein, azygos lobe.*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Felson B. The lobes and the interlobar pleura: fundamental roentgen considerations. *Am J Med Sci* 1955; 230:572-584.
2. Mata J, Caseres J, Alegret X, Coscojuela P, De Marcos JA. Imaging of the azygos lobe: Normal anatomy and variations. *Am J Radiol* 1991; 156:931-937.
3. Caceres J, Mata JM, Andreu J. The azygos vein: normal variants that may simulate disease. *Eur J Radiol* 1998; 27:15-20.

Επίμονος βήχας με αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις κυψελιδικού τύπου

Ε. Στεφανάκη,
Α. Ξυπόλυτος,
Μ. Σταθοπούλου,
Π. Δεμερτζής,
Α. Αγγελίδου,
Φρ. Βλαστός,
Μ. Δημάδη

1η Πνευμονολογική Κλινική ΝΝΘΑ (ΣΩΤΗΡΙΑ)

Λέξεις κλειδιά: βρογχόρροια, κυψελιδικές διηθήσεις, βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα πνεύμονα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσιάζεται η περίπτωση ανδρός 66 ετών, πρώην καπνιστή, που προσήλθε στην κλινική μας λόγω παραγωγικού βήχα (βρογχόρροιας) από 8μήνου, δύσπνοιας στην κόπωση από 8μήνου, κατατονίας, απώλειας βάρους και ακτινολογικής εικόνας κυψελιδικών διηθήσεων στις κάτω βάσεις κυρίως άμφω. Στην υψηλής ευκρίνειας υπολογιστική τομογραφία θώρακος υπήρχε εικόνα συμβατή με πνευμονική ίνωση. Ο ασθενής βελτιώθηκε με χορήγηση κορτικοειδών. Σε δεύτερο χρόνο έγινε βρογχοσκόπηση. Από την κυτταρολογική των βρογχικών εκκρίσεων βγήκε η διάγνωση του βρογχοκυψελιδικού καρκινώματος πνεύμονα. *Πνεύμων 2006, 19(3):261-264.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα πνεύμονα (ΒΚΚ) αποτελεί ένα ασύνηθες, εντόνως διαφοροποιημένο, κακοήθες νεόπλασμα με ποικίλες ακτινολογικές, κλινικές και παθολογοανατομικές εκδηλώσεις. Ανήκει στον μη μικροκυτταρικό τύπο και είναι υποκατηγορία των αδenoκαρκίνων του πνεύμονα. Παρουσιάζεται με δύο ξεχωριστές κλινικές μορφές ίδιας ιστολογικής εμφάνισης. Η εντοπισμένη μορφή έχει καλύτερη πρόγνωση μετά από θεραπευτική εξαίρεση, καθώς και καλύτερη εξέλιξη, σε σχέση με τη διάχυτη μορφή (πολυζώδης, διάχυτη ή διάμεση), η οποία εξελίσσεται γρήγορα με χειρότερη πρόγνωση, ανεξαρτήτως παρέμβασης⁶⁻¹⁰.

Το 50% των κακοηθειών αυτών σχετίζεται με το κάπνισμα. Ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος, έχουν μικρό ποσοστό επιβίωσης σε σχέση με μη-καπνιστές, αν και αυτή η διαφορά στην επιβίωση είναι δύσκολο να εξηγηθεί. Οι καπνιστές δεν εμφάνιζαν μεγάλο ποσοστό υποτροπών, ενώ αντιθέτως, οι μη-καπνιστές είχαν προχωρημένη νόσο από την αρχή.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ασθενής 66 ετών, συνταξιούχος ελαιοχρωματιστής, πρώην καπνιστής (40ρυ-διακοπή προ 5ετίας), προσέρχεται λόγω βήχα παραγωγικού με

Αλληλογραφία:
Ελισάβετ Στεφανάκη,
Ζακύνθου 18-20,
165 62 Άνω Γλυφάδα,
Τηλ.: 210 9622272,
Κιν.: 6973 352840

βλεννώδη απόχρεμψη (βρογχόρροια) από 8μήνου, απώλεια βάρους περίπου 4 κιλών, κατατονία και δύσπνοια στην κόπωση από 2μήνου.

Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται χρόνια βρογχίτιδα με ελεύθερο οικογενειακό αναμνηστικό.

Η φυσική του εξέταση κατά την εισαγωγή του ανέδειξε ταχυκαρδία, ταχύπνοια (αναπνοές=30/min), περιφερική κυάνωση, πληκτροδακτυλία και μη μουσικούς παχείς ήχους διάσπαρτα άμφω.

Η ακτινογραφία θώρακος ανέδειξε κυψελιδικές διηθήσεις κυρίως στα κάτω πνευμονικά πεδία άμφω.

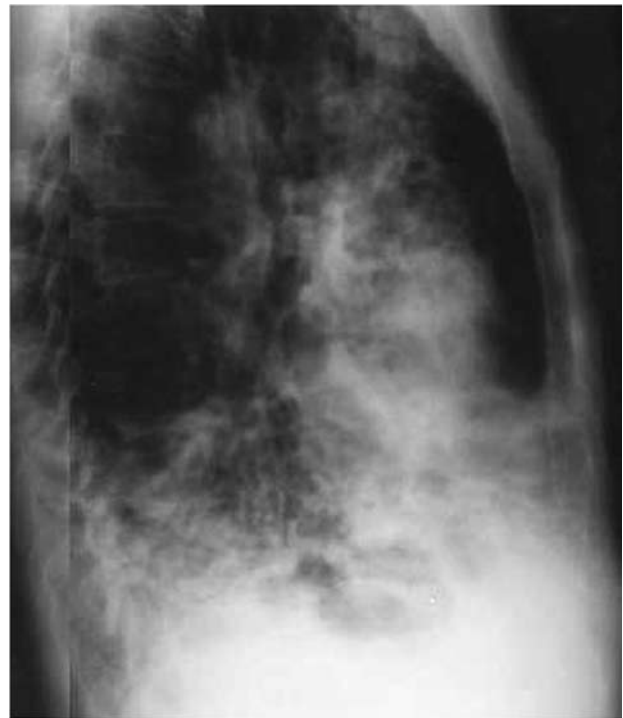
Από τον εργαστηριακό έλεγχο ο ασθενής παρουσίαζε λευκοκυττάρωση (πολυμορφοπυρηνικού τύπου) και αναπνευστική ανεπάρκεια ($PO_2=41$, $SpO_2=82\%$, $PCO_2=34$, $pH=7,51$ στον αέρα), η οποία διορθωνόταν με μάσκα Ventouri 50% ($PO_2=63$, $SpO_2=93\%$, $PCO_2=34$, $pH=7,45$).

Κατά την υπολογιστική τομογραφία πνευμόνων υψηλής ευκρίνειας (HRCT), σημειώνεται ομαλή πάχυνση τόσο του αξονικού περιβρογχοαγγειακού διάμεσου δικτύου όσο και των μεσολοβιδίων διαφραγμάτων με τη συνοδό παρουσία εικόνας μελικυρήθρας κατά τα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία. Επίσης σημειώνεται η παρουσία βρογχεκτασιών κυρίως κυλινδρικού τύπου, κύστη με ομαλό λεπτό εσωτερικό τοίχωμα και συνοδό παρουσία υγραερικού επιπέδου συμβατή με κυστικού τύπου βρογχεκτασίας, κατά το οπίσθιο βασικό βρογχοπνευμονικό τμήμα του αριστερού κάτω λοβού. Ελέγχεται εικόνα μελικυρήθρας επίσης κατά τα πρόσθια τμήματα αμφοτέρων των άνω λοβών. Απεικόνιση θαμβής υάλου και διάσπαρτες κεντρολοβιαδικού τύπου εμφυσηματικές εστίες ελέγχονται κατά το οπίσθιο βρογχοπνευμονικό τμήμα του δεξιού άνω λοβού κατά το κορυφοπίσθιο τμήμα του αριστερού άνω λοβού. Αύξηση της πυκνότητας με τη συνοδό παρουσία αεροβρογχογράμματος, ελέγχεται κατά το οπίσθιο βασικό βρογχοπνευμονικό τμήμα του δεξιού κάτω λοβού στο έξω τμήμα του δεξιού μέσου και στο κάτω τμήμα της γλωσσίδος.

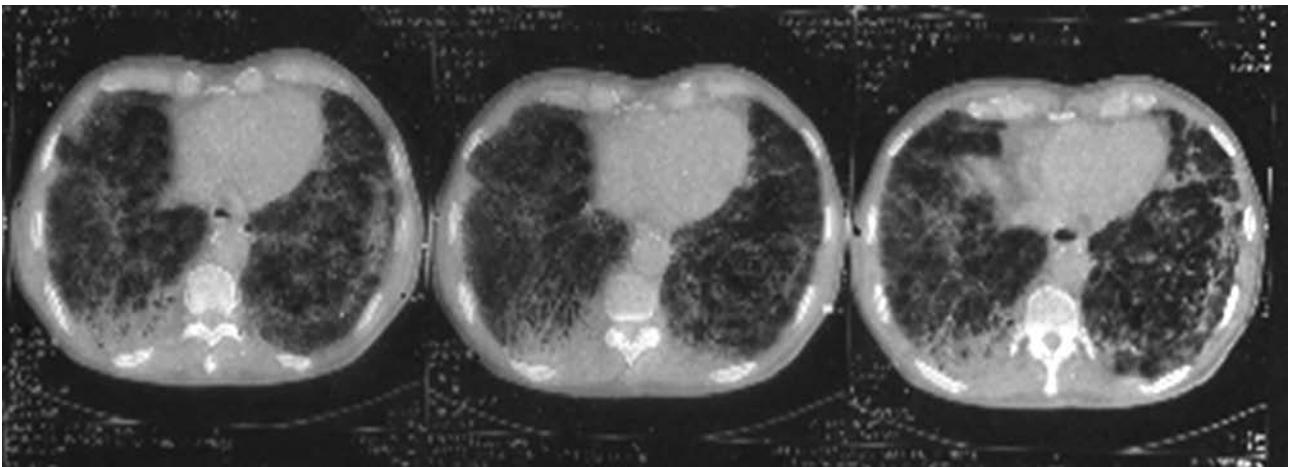
Οι κυτταρολογικές πτυέλων (7 δείγματα), ο εμπλουτισμός πτυέλων για β-Koch (3 δείγματα) καθώς και οι αιμοκαλλιέργειες ήταν αρνητικές. Ακολούθησε βρογχοσκόπηση και η κυτταρολογική του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος ανέδειξε βρογχοκυψελιδικό καρκίνο πνεύμονα.



Εικόνα 1. Η ακτινογραφία θώρακος σε οπισθοπρόσθια θέση παρουσιάζει κυψελιδικές διηθήσεις στα κάτω κυρίως πνευμονικά πεδία άμφω.



Εικόνα 2. Η ακτινογραφία θώρακος σε δεξιά πλάγια θέση παρουσιάζει κυψελιδικές διηθήσεις κυρίως κάτω και μέσου πνευμονικού πεδίου.



Εικόνα 3. Υπολογιστική τομογραφία πνευμόνων υψηλής ευκρίνειας (HRCT). Βλέπε περιγραφή στο κείμενο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το ΒΚΠ αποτελεί το 2-14% των κακοηθειών του πνεύμονα. Σε πρόσφατη μελέτη, ποσοστό 43% των ασθενών ήταν ασυμπτωματικοί κατά το χρόνο της διάγνωσης²⁵. Η μέση επιβίωση ήταν μικρότερη στους ασυμπτωματικούς σε σχέση με αυτούς που είχαν συμπτώματα. Έτσι οι γνώμες διίστανται για το αν μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα η παρουσία ή απουσία συμπτωμάτων¹.

Βήχας αιμόπτυση και θωρακαλγία ήταν οι πιο συχνές ενοχλήσεις σ' αυτή τη μελέτη¹.

Το ΒΚΠ πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση μονήρη ή πολλαπλών όζων και σε οξείες ή χρόνιες κυψελιδικές νόσους.

Εμφανίζει διάφορες ακτινολογικές εικόνες, κυρίως περιφερικά, ως πύκνωση σε ποσοστό 25% των περιπτώσεων περίπου, η οποία μπορεί να είναι συμπαγής μαζί ή μόνο ως εικόνα θαμβής υάλου (με τη χειρότερη πρόγνωση) και ως διάχυτη πολυοζώδης μορφή με φτωχή

πρόγνωση (στο 25% των περιπτώσεων).

Ποσοστό 80% των ΒΚΚ είναι βλεννώδες με πολυεστιακή εντόπιση, βρογχόρροια και φτωχή πρόγνωση²⁴. Η λεμφαγγειακή διασπορά, η οποία εμφανίζεται στα τελικά στάδια της νόσου, έχει εικόνα διαμέσου τύπου (ειδικά στη μη-βλεννώδη μορφή)^{13,22,23} και έχει τη χειρότερη πρόγνωση.

Στην περίπτωση μας ο ασθενής αντιμετωπίστηκε αρχικά ως BOOP λόγω ανταπόκρισης στα κορτικοστεροειδή.

Η διαφορική διάγνωση περιλάμβανε επίσης την κυψελιδική πρωτεΐνωση, πνευμονία, ηωσινοφιλική πνευμονία, το ΒΚΠ, τη φυματίωση και γενικά μορφές διάμεσης πνευμονικής ίνωσης. Η ακτινολογική εικόνα και η βρογχόρροια ήταν παθολογικές για ΒΚΠ. Οι αρνητικές όμως κυτταρολογικές πτυέλων μας απομάκρυναν στην αρχή από την παραπάνω διάγνωση. Τελικά η βρογχοσκόπηση έθεσε τη διάγνωση, ο δε ασθενής μας είχε ραγδαία επιδείνωση της αναπνευστικής του ανεπάρκειας και σύντομα κατέληξε.

SUMMARY

Persistent cough with bilateral alveolar infiltrates

Stefanaki E., A. Xypolytos, M. Stathopoulou, P. Demertzis, A. Aggelidou, Fr. Vlastos, M. Dimadi

1st Pulmonary Medicine Department, Athens Chest Hospital (Sotiria), Athens

A case of a 66 years old man, ex smoker, admitted to our department complaining of productive cough since eight months, dyspnea on exertion since two-months, loss of weight and bilateral alveolar

infiltrates on chest-x-ray is presented. The high resolution CT of the chest (HRCT) revealed pulmonary fibrosis. The administration of corticosteroids improved the respiratory failure of the patient. Bronchoscopy was diagnostic and cytological examination of the washing specimens revealed bronchoalveolar carcinoma. Pneumon 2006, 19(3):261-264.

Key words: Productive cough, alveolar infiltrates, bronchoalveolar carcinoma

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Regnard JF, Santelmo N, Romdhani N, et al. Bronchioloalveolar lung carcinoma: results of surgical treatment and prognostic factors. *Chest* 1998; 114:45-50.
2. Bonomo L, Storto ML, Ciccotosto C, et al. Bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Eur Radiol* 1998; 8:996-1001.
3. Storey CF, Kundtso KP, Lawrence BJ. Bronchiolar (alveolar cell) carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1953; 26:331-406.
4. Liebow AA. Bronchioloalveolar carcinoma. *Adv Intern Med* 1960; 10:329-358.
5. Holst VA, Finkelstein S, Yousem SA. Bronchioloalveolar adenocarcinoma of lung: monoclonal origin for multifocal disease. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1343-1350.
6. Epstein DM. Bronchioloalveolar carcinoma. *Semin Roentgenol* 1990; 25:105-111 [Medline].
7. Miller WT, Husted J, Freiman D, et al. Bronchioloalveolar carcinoma: two clinical entities with one pathologic diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1978; 130:905-912.
8. Dumont P, Gasser B, Rouge C, et al. Bronchioloalveolar carcinoma: histopathologic study of evolution in a series of 105 surgically-treated patients. *Chest* 1998; 113:391-395.
9. Albertine KH, Steiner RM, Radack DM, et al. Analysis of cell type and radiographic presentation as predictors of the clinical course of patients with bronchioloalveolar cell carcinoma. *Chest* 1998; 113:997-1006.
10. Hsu CP, Chen CY, Hsu NY. Bronchioloalveolar carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:374-381.
11. World Health Organization. The World Health Organization histological typing of lung tumors. 2nd ed. *Am J Clin Pathol* 1982; 77:123-136.
12. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89(suppl):225S-233S.
13. Barkley JE, Green MR. Bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14:2377-2386.
14. Manning JT Jr, Spjut HJ, Tschen JA. Bronchioloalveolar carcinoma: the significance of two histologic types. *Cancer* 1984; 54:525-534.
15. Lee KS, Kim Y, Han J et al. Bronchioloalveolar carcinoma: clinical, histopathologic, and radiologic findings. *Radiographics* 1997; 17:1345-1357.
16. Okubo K, Mark EJ, Flieder D et al. Bronchoalveolar carcinoma: clinical, radiologic, and pathologic factors and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:702-709.
17. Travis WD, Colby TV, Corrin B et al. Histological typing of lung and pleural tumours. World Health Organization. 3rd ed. Springer Berlin, Germany, 1999.
18. Greco RJ, Steiner RM, Goldman S et al. Bronchoalveolar cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:652-666.
19. Barsky SH, Grossman DA, Ho J et al. The multifocality of bronchioloalveolar lung carcinoma: evidence and implications of a multiclonal origin. *Mod Pathol* 1994; 7:633-640.
20. Clayton F. The spectrum and significance of bronchioloalveolar carcinoma. *Pathol Annu* 1988; 23:361-394.
21. Sutton LN, Morrison JF, Rees MR. Radiographic features and prognosis in bronchioloalveolar carcinoma: a local experience. *Respir Med* 1989; 83:471-477.
22. Decker HR. Alveolar-cell carcinoma of the lung (pulmonary adenomatosis). *J Thorac Surg* 1955; 30:230-247.
23. Berkmen YM. The many facets of alveolar-cell carcinoma of the lung. *Radiology* 1969; 92:793-798.
24. Prognosis and Recurrent Patterns in Bronchioloalveolar Carcinoma *Chest* 2000; 118:940-947.

Νέα γυναίκα με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού

Ε. Πασσαλίδου,
Κ. Αλεξάνδρου,
Η. Μιχαηλίδου,
Ν. Καραγιαννίδης,
Γ. Γεωργουδάκης,
Κ.Τσακανίκα,
Γ. Τσώνης,
Β. Πολυχρονόπουλος

Γ' Πνευμονολογική Κλινική, Σισμανόγλειο ΓΠΝΑ

Λέξεις κλειδιά: Ηωσινόφιλο κοκκίωμα, πνεύμονας, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

Αλληλογραφία:
Πασσαλίδου Ελισάβετ
Πνευμονολόγος,
Επιμ.Β', Σισμανόγλειο ΓΠΝΑ
Τηλ. 210-8039424,
Fax 210-8039099
e-mail: passalidoueliza@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσιάζεται περίπτωση γυναίκας, ηλικίας 35 ετών, καπνίστριας, που προσήλθε στην κλινική μας λόγω βήχα, δύσπνοιας στην κόπωση και απώλειας βάρους. Ανέφερε συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού κατά τον τελευταίο χρόνο. Η αξονική τομογραφία θώρακος έδειξε πολλαπλούς λεπτοτοιχωματικούς κυστικούς σχηματισμούς άμφω και οξυδιακές αλλοιώσεις, ενώ η αξονική τομογραφία εγκεφάλου έδειξε οστεολυτική βλάβη στο αριστερό κροταφικό οστόν. Στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL), τα ΟΚΤ-6 (CD₁) ήταν 12%. Τέθηκε η διάγνωση του ηωσινόφιλου κοκκιώματος του πνεύμονα. Πρόκειται για μια σπάνια διάμεση πνευμονική νόσο που προσβάλλει νεαρά άτομα, συνήθως καπνιστές. *Πνεύμων 2006, 19(3):265-271.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ηωσινόφιλο κοκκίωμα του πνεύμονα αποτελεί μια σπάνια διάμεση πνευμονική νόσος, που προσβάλλει νέους ενήλικους από τους οποίους άνω του 90% είναι καπνιστές. Συνίσταται από ιστοκυτταρική διήθηση (κύτταρα Langerhans) και προσβάλλει ένα όργανο, κυρίως τον πνεύμονα ή συγχρόνως περισσότερα όργανα. Με την εξέλιξη της νόσου παρατηρείται απώλεια κυψελιδικών διαφραγματίων, ίνωση και εικόνα μελιμηρήθρας.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα ηλικίας 35 ετών, καπνίστρια 30 p.y., προσέρχεται στην κλινική μας για διερεύνηση βήχα και δύσπνοιας στην κόπωση. Η ασθενής, επί ένα έτος μετά την τρίτη καισαρική, εμφάνισε πυρετό 40⁰ C, βήχα, δύσπνοια στην κόπωση και οπισθοστερνικό άλγος. Έκτοτε και κατά τον τελευταίο χρόνο, αναφέρει συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού, που υποχωρούσαν με αντιμικροβιακή αγωγή. Έχει απώλεια βάρους 17 κιλών σε ένα χρόνο. Το ατομικό ιστορικό είναι ελεύθερο. Από την ακρόαση διαπιστώνεται

φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα και οι καρδιακοί τόνοι είναι φυσιολογικοί. Κατά την ψηλάφηση, η κοιλιά είναι μαλακή, ευπίεστη με αφηλάφητα υποχόνδρια και δεν ψηλαφώνται περιφερικοί λεμφαδένες.

Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε τα εξής:

Γενική αίματος: Ht 39%, Hb 12,1 gr/dl, Λευκά 12.000/mm³ (Π: 84%, Λ: 12%, Μ: 2%, Η: 2%), Αιμοπετάλια 520.000 κκχ, ΤΚΕ: 32 mm (1^η ώρα). Η γενική ούρων ήταν φυσιολογική. Ο βιοχημικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός με Σακχ.: 4,5 mmol/l, ουρία 4,6 mmol/l, κρεατινίνη: 62 μmol/l, ολική χολερυθρίνη: 0,5 mg/dl, SGPT: 14 IU/L, SGOT: 20 IU/L, AL-P: 127 IU/L, γGt: 23 IU/L, LDH: 218 IU/L, CPK: 53 IU/L, Na: 139 mEq/L, K: 4,2 mEq/L, INR: 1,17.

Οι ορολογικές εξετάσεις Wright, Widal και Monotest ήταν αρνητικές. Ο ανοσολογικός έλεγχος (RF, ANA, C₃, C₄, ANCA, ανοσοσφαιρίνες) ήταν φυσιολογικός. Τα αντισώματα έναντι HIV και HCV αρνητικά. T₃, T₄, TSH εντός φυσιολογικών ορίων. Οι εξετάσεις πτυέλων για β-κοχ (άμεση και καλλιέργεια) και οι κυτταρολογικές ήταν αρνητικές. Τα αέρια αίματος στον αέρα ήταν φυσιολογικά με pO₂: 95 mm Hg, pCO₂: 37 mm Hg, pH 7,41.

Η ακτινογραφία θώρακος εμφάνιζε «αστεροειδή» οξίδια, δικτυοζώδη διηθήματα στα μέσα και άνω πνευμονικά πεδία με σαφείς πλευροδιαφραγματικές γωνίες (Εικόνα 1).

Λειτουργικός έλεγχος αναπνοής

Προ βρογχοδιαστολής: FEV₁: 2.240 ml με προβλεπόμενη τιμή 3.250 ml (68% της προβλεπόμενης) και FVC: 3.180 ml με προβλεπόμενη τιμή 3.740 ml (85% της προβλεπόμενης). Ο λόγος FEV₁/FVC είναι 71%.

Μετά βρογχοδιαστολή: FEV₁: 2.700 ml (83%), FVC 3.400 ml (90%). Ο λόγος FEV₁/FVC είναι 79%. Η διάχυση (DLCO) ήταν 54%.

Η διαφορική διάγνωση έγινε μεταξύ των κάτωθι νόσων:

I. Υπέρ της νόσου LAM συνηγορούν η αναπαραγωγική ηλικία, ο βήχας, η δύσπνοια, ο θωρακικός πόνος και η παρουσία μικρών διαχύτων κύστεων με λεπτά τοιχώματα στην CT θώρακος ενώ κατά αυτής είναι η παρουσία όζων.

II. Υπέρ της ιστικοκτώσεως ή ηωσινοφίλου κοκκιώματος συνηγορούν το κάπνισμα και η ακτινολογική



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος (βλέπε κείμενο).

εικόνα (Α/α θώρακος και CT – θώρακος) με όζους και κύστες.

III. Υπέρ του εμφυσηματος συνηγορούν το κάπνισμα και οι κύστες στον άνω λοβό, ενώ δεν συνηγορεί η νεαρά ηλικία και η μορφολογία των κύστεων με ομαλά και καλά περιγεγραμμένα τοιχώματα.

IV. Υπέρ της αποφολιδοτικής διάμεσης πνευμονίας (DIP) συνηγορούν το κάπνισμα, η νεαρά ηλικία και τα κλινικά συμπτώματα (βήχας, δύσπνοια), η χαρακτηριστική όμως ακτινολογική εικόνα της DIP εντοπίζεται στα κατώτερα πνευμονικά πεδία σαν απεικόνιση θαμβής υάλου (ground glass), διάμεσα στοιχεία και όχι κύστες.

V. Υπέρ της αναπνευστικής βρογχιολίτιδας/διάμεσης πνευμονικής νόσου (RB-ILD) συνηγορούν το κάπνισμα, η ηλικία και τα κλινικά συμπτώματα, αλλά η ακτινογραφία θώρακος παρουσιάζει εικόνα θολής υάλου (ground glass) ή είναι φυσιολογική, παρατηρείται δε, πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων, ενώ ο λειτουργικός έλεγχος δείχνει περιοριστικό σύνδρομο.

VI. Υπέρ της σαρκοειδωσης συνηγορούν η ηλικία και τα κλινικά συμπτώματα (πυρετός, κακουχία, αδυναμία, απώλεια βάρους, ξηρός βήχας, δύσπνοια και θωρακικό άλγος) ενώ κατά, είναι η ακτινολογική εικόνα που εμφανίζει πυλαία λεμφαδενοπάθεια, αργότερα παρεγχυματικές βλάβες και στο τελικό στάδιο ίνωση με εικόνα μελικηρήθρας και μειωμένους πνευμονικούς όγκους.

VII. Υπέρ της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (IPF)

συνηγορούν η δύσπνοια, ο βήχας και το κάπνισμα ενώ κατά, είναι η ηλικία, ακροαστικά οι τριζόντες που η ασθενής δεν είχε και ακτινολογικά η προσβολή των βάσεων από δικτυοζιδιακά με εικόνα μελικηρηθρας και υποϋπεζωκοτική περιφερική εντόπιση.

Η διαγνωστική προσπέλαση που ακολουθήθηκε ήταν η παρακάτω:

Η ασθενής υποβλήθηκε σε CT θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT), όπου έδειξε πολλαπλούς λεπτοτοχωματικούς κυστικούς σχηματισμούς διαχύτως άμφω, ελαφρώς εντονότερα δεξιά και ορισμένες κύστεις με ελαφρώς παχύτερο τοίχωμα. Εντοπίζονταν καθ' υπεροχήν στα ανώτερα πνευμονικά πεδία και συνυπήρχαν λίγες οζιδιακές αλλοιώσεις (Εικόνα 2).

Οι εξετάσεις πτυέλων σε πολλαπλά δείγματα για β-koch (άμεση και καλλιέργεια) και οι κυτταρολογικές ήταν αρνητικές.

Η βρογχοσκόπηση απέβη αρνητική (λάρυγγας, τραχεία, αριστερό και δεξιό βρογχικό δένδρο) και οι βρογχικές εκκρίσεις για κυτταρολογική, β-koch και καλλιέργεια για κοινά μικρόβια ήταν επίσης αρνητικές. Έγινε BAL όπου ο αριθμός των κυττάρων ήταν 28×10^6 με πολυμορφοπύρνηνα: 12% (Φ.Τ <3), ηωσινόφιλα: 10% (Φ.Τ. <1), λεμφοκύτταρα: 10% (Φ.Τ. <13), μακροφάγα καπνιστών 68% (Φ.Τ. <84) και ΟΚΤ-6 (CD₁) 12% (ΦΤ <4).

Η κυτταρολογική του BAL για κακοήθεια ήταν αρνητική.



Εικόνα 2. Αξονική τομογραφία πνευμόνων (βλ. κείμενο).

Έγινε αξονική τομογραφία εγκεφάλου όπου δεν παρατηρήθηκαν σαφή εστιακά ευρήματα από την παρεγκεφαλίδα και τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, αλλά εικόνα οστεολυτικής αλλοίωσης στο ύψος της ζυγωματικής απόφυσης του αριστερού κροταφικού (Εικόνες 3α, 3β).

Η τελική διάγνωση ήταν ηωσινόφιλο κοκκίωμα των πνευμόνων και στηρίχθηκε:

- Στο ιστορικό (νεαρά ηλικία, καπνίστρια).
- Στα κλινικά συμπτώματα (δύσπνοια στην κόπωση, βήχας και απώλεια βάρους).
- Στην απουσία ακροαστικών ευρημάτων και στην παρουσία αποφρακτικών στοιχείων (από το λειτουργικό έλεγχο).
- Στην ακτινολογική εικόνα, όπου παρατηρήθηκαν «αστεροειδή» οζίδια, με κοιλότητες στα μέσα και άνω πνευμονικά πεδία και πνευμοδιαφραγματικές γωνίες χωρίς προσβολή.
- Στην αξονική τομογραφία πνευμόνων (HRCT), όπου ευρέθησαν πολλαπλές κύστεις και οζίδια στα άνω και μέσα πνευμονικά πεδία με επίταση του διαμέσου ιστού.
- Στα αποτελέσματα του BAL, όπου βρέθηκε αύξηση πολυμορφοπυρήνων και ΟΚΤ-6 (CD₁) 12%.
- Στην αξονική τομογραφία εγκεφάλου, όπου φάνηκε οστεολυτική αλλοίωση στη ζυγωματική απόφυση του αριστερού κροταφικού.

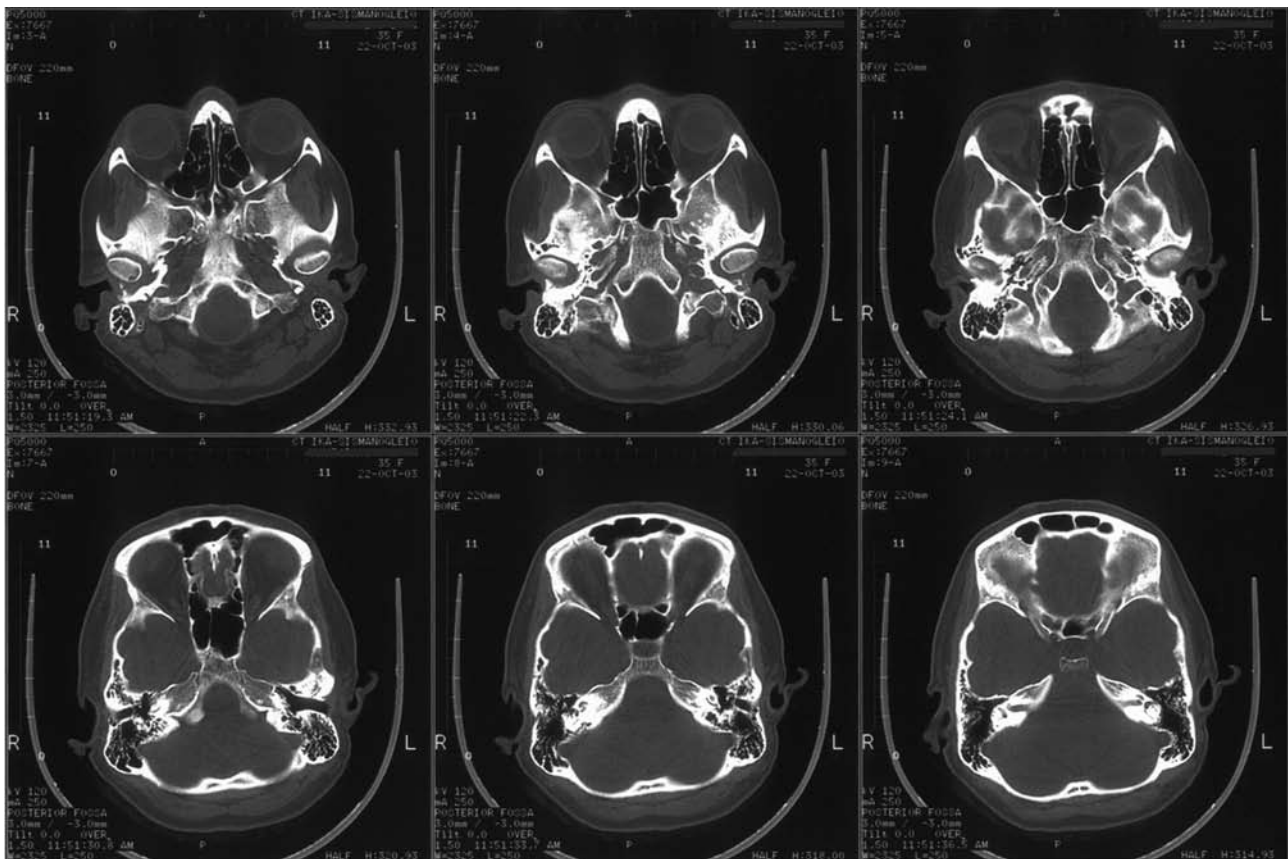
Ως θεραπευτική αγωγή συστήθηκε η διακοπή του καπνίσματος και παρακολούθηση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το ηωσινόφιλο κοκκίωμα του πνεύμονα ή πρωτοπαθής πνευμονική ιστοκυττάρωση Langerhans (PLCH), είναι μια σπάνια διάμεση πνευμονική νόσος η οποία ανήκει σε κατηγορία νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από μονοκλωνική αποφολίδωση και διήθηση οργάνων από κύτταρα Langerhans, μαζί με την Hand-Schuller-Christian, Letterer-Siwe και Hashimoto-Pritzker.

Η προσβολή μπορεί να αφορά σε ένα όργανο, συνήθως τον πνεύμονα (>85%) ή πολλά όργανα συγχρόνως όπως οστά, δέρμα, υπόφυση, λεμφαδένες, θυρεοειδή αδένες, ήπαρ, σπλήνα και εγκέφαλο¹⁻³.

Για την εντοπισμένη πνευμονική ιστοκυττάρωση Langerhans δεν υπάρχουν ακριβή επιδημιολογικά δεδομένα. Λιγότερο από το 5% των ανοικτών βιοψιών



Εικόνα 3β. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου (βλ. κείμενο).

μεσοθωρακίου.

Το ηωσινόφιλο κοκκίωμα μπορεί να παρουσιαστεί με διάφορους τρόπους όπως ως τυχαίο ακτινολογικό εύρημα, με εμφάνιση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό όπως μη παραγωγικό βήχα και δύσπνοια ή με γενικά συμπτώματα όπως απώλεια βάρους, καταβολή δυνάμεων και πυρετός¹⁶. Μπορεί ακόμη να συνυπάρχει θωρακικό άλγος το οποίο να οφείλεται σε προσβολή πλευράς (4-20%) ή συνηθέστερα σε αυτόματο πνευμοθώρακα (15-25%)¹⁷.

Τα ακτινολογικά ευρήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακος εξαρτώνται από το στάδιο της νόσου. Συνήθως είναι αμφοτερόπλευρα και συμμετρικά, εντοπίζονται κυρίως στα άνω και μέσα πνευμονικά πεδία, ενώ οι πλευροδιαφραγματικές γωνίες συνήθως μένουν ανέπαφες. Στην πρόσφατης έναρξης νόσο κυριαρχούν οι μικροξιδιακές αλλοιώσεις στους άνω λοβούς είτε οι δικτυοξιδιακού τύπου σκιαώσεις. Σε πιο προχωρημένη νόσο τα οζίδια απουσιάζουν κι έχουν αντικατασταθεί από

κυστικές αλλοιώσεις. Οι πνευμονικοί όγκοι διατηρούνται φυσιολογικοί ή φαίνονται αυξημένοι. Σπάνια (λιγότερο από 10%) η Α/α θώρακος είναι φυσιολογική.

Τα αποτελέσματα του λειτουργικού ελέγχου ποικίλουν ανάλογα με τη διάρκεια της νόσου και τη φύση των παρεγχυματικών αλλοιώσεων. Έχουν περιγραφεί διαταραχές αποφρακτικού, μικτού αλλά και αμιγώς περιοριστικού τύπου. Συνήθως όμως η VC βρίσκεται ελαττωμένη, ενώ ο RV φυσιολογικός ή αυξημένος με αποτέλεσμα μια σχετικά φυσιολογική ολική ζωτική χωρητικότητα (TLC) και έναν αυξημένο λόγο RV/TLC. Η πιο συχνή διαταραχή που παρατηρείται πάντως είναι η διαταραχή της διαχυτικής ικανότητας σε ποσοστό 70-100% των ασθενών¹⁸. Ένα ποσοστό 10-15% έχει φυσιολογικό λειτουργικό έλεγχο παρά την παρουσία ακτινολογικών αλλοιώσεων.

Η διάγνωση απαιτεί ιστολογική τεκμηρίωση με την παρουσία κοκκιώματος από κύτταρα Langerhans¹⁹. Συνήθως επαρκεί η διαβρογχική βιοψία σε συνδυασμό

με το BAL, αν και η βιοψία πνεύμονα με βιντεοθωρακοσκόπηση προτιμάται λόγω της δυνατότητας λήψης καλύτερου δείγματος. Ανοικτή βιοψία προτιμάται γενικά σε ασθενείς με πνευμοθώρακα που απαιτούν θωρακοχειρουργική επέμβαση, γυναίκες με διάχυτες κυστικές βλάβες, συμπτωματικούς ασθενείς με επικράτηση οξειδωτικών βλαβών που θα υποβληθούν σε κορτικοθεραπεία και ασθενείς με άτυπη εικόνα.

Τα κύτταρα Langerhans αναγνωρίζονται από τη χαρακτηριστική χρώση για την πρωτεΐνη S-100²⁰.

Σε δύσκολες περιπτώσεις, η χρήση ανοσοϊστοχημείας με το μονοκλωνικό αντίσωμα OKT-6 (CD1a) θα βοηθήσει τη διάγνωση²¹.

Η πρόγνωση ποικίλλει με ορισμένους ασθενείς να παρουσιάζουν ίαση ή βελτίωση, ενώ σε άλλους η νόσος εξελίσσεται σε βαρεία ίνωση. Ασθενείς με σαφείς πνευροδιαφραγματικές γωνίες στον ακτινολογικό έλεγχο φαίνεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση²². Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες είναι η μεγάλη ή πολύ μικρή ηλικία, η πολυσυστηματική εντόπιση, η παρατάση των γενικών συμπτωμάτων, οι εκτεταμένες κύστες, η με-

γάλη μείωση της διαχυτικής ικανότητας και του λόγου FEV₁/FVC και η αύξηση του λόγου RV/TLC.

Δεν υπάρχει θεραπευτική αγωγή η οποία να μειώνει τη θνησιμότητα της νόσου. Προτείνεται απαραίτητως η διακοπή καπνίσματος, ώστε να σταθεροποιηθούν τα συμπτώματα²³.

Έχουν δοκιμασθεί ανοσοκατασταλτική θεραπεία με κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπευτικά (βινβλαστίνη, μεθοτρεξάτη, ετοποσίδη, κυκλοφωσφαμίδη), IL-2 και anti-TNF, χωρίς σαφή αποτελέσματα^{7,22,23,25}. Μόνο οι συμπτωματικοί ασθενείς με εμφανείς οξειδιακές βλάβες φαίνεται να απαντούν στη θεραπεία με κορτικοειδή. Σε μια περίπτωση, αναφέρεται εμφανής βελτίωση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης μετά από λήψη κορτικοειδών²⁴. Οι οστικές βλάβες οι οποίες είναι συμπτωματικές ακτινοβολούνται. Η μεταμόσχευση αποτελεί εναλλακτική μορφή αντιμετώπισης για ασθενείς με βαρεία αναπνευστική ανεπάρκεια, αν και σε σημαντικό ποσοστό ασθενών έχει παρατηρηθεί υποτροπή της νόσου στον μεταμοσχευμένο πνεύμονα²⁶.

SUMMARY

Young woman with recurrent pulmonary infections

E. Passalidou, K. Alexandrou, H. Michailidou, N. Karagiannidis, G. Georgoudakis, K. Tsakanika, G. Tsonis, V. Polychronopoulos

3rd Pulmonary Medicine Department, Sismanogleio General Hospital, Athens

*We present a case report of a woman, 35 years old, smoker, who came to our clinic with cough, dyspnea, fatigue and loss of weight, reporting multiple recurrent pulmonary infections during last year. The CT of the lung showed bilateral multiple thin walled cysts, as well as nodular lesions, while the CT of the brain demonstrated osteolytic lesion in the left temporal bone. BAL showed that OCT-6 (CD₁) were 12% and the diagnosis of eosinophilic granuloma of the lung was confirmed. **Pneumon 2006, 19(3):265-271.***

Key words: *Eosinophilic granuloma, lung, bronchoalveolar lavage*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax* 2000; 55:405.
2. Vassalo R, Ryu JH, Colby TV et al. Pulmonary Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342:1969.
3. Vassalo R, Ryu JH. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Clin Chest Med* 2004; 25:561.
4. Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980; 30:411-426.
5. Hance AJ, Cadranel J, Soler P et al. Pulmonary and extrapulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). *Semin Respir Med* 1988; 9:349-368.
6. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, manage-

- ment, and outcome. *Cancer* 1999; 15:2278-2290.
7. Schonfeld N, Frank W, Wenig S et al. Clinical and radiological features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 1993; 60:38-44.
 8. Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of the lung. *Medicine* 1981; 60:385-396.
 9. Rowden G. The Langerhans cells. *Crit Rev Immun* 1981; 3:95.
 10. King TE Jr, Schwarz MI, Dreisin RE et al. Circulating immune complexes in pulmonary eosinophilic granuloma. *Ann Intern Med* 1979; 91:397.
 11. Vassallo R, Limper AH. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Interstitial Lung Disease*, 4th ed, King TE Jr, Schwarz MI, B.C. Decker, Hamilton ON, Canada 2003 p. 838.
 12. Hance AJ, Basset P, Sanmon G et al. Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465:643-656.
 13. Aguayo SM, King TE Jr, Waldron JA Jr et al. Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immunoreactivity in adult patients with eosinophilic granuloma. *J Clin Invest* 1990; 86:838.
 14. Youkeles LH, Grizzanti JN, Liao Z et al. Decreased tobacco-glycoprotein-induced lymphocyte proliferation in vitro in pulmonary eosinophilic granuloma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:145.
 15. Hance AJ. Pulmonary immune cells in health and disease: Dendritic cells and Langerhan's cells. *Eur Respir J* 1993; 6:1213-1220.
 16. Basset F, Corrin B, Spencer H et al. Pulmonary histiocytosis X. *Ann Rev Respir Dis* 1978; 118-811.
 17. Mendez JL, Nadrous HF, Vassalo R et al. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2004; 125:1028.
 18. Cransman RS, Jennings CA, Tuder R et al. Pulmonary histiocytosis X: Pulmonary function and exercise pathophysiology. *Ann Respir. Crit Care Med* 1996; 153-426.
 19. Housini I, Tomashefski JF Jr, Cohen A et al. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. Comparison with findings on open lung biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:523.
 20. Ye F, Huang SW, Dong HJ. Histiocytosis X. S-100 protein, peanut agglutinin and transmission electron microscopy study. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:627.
 21. Soler P, Chollet S, Jacque C et al. Immunocytochemical characterization of pulmonary histiocytosis cell in lung biopsies. *Am J Pathol* 1985; 118-439.
 22. Ladisch S, Gardner H. Treatment of Langerhans cell histiocytosis-evolution and current approaches. *Br J Cancer Suppl* 1994; 23:S41.
 23. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir U. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999; 115:1452.
 24. Benyounes B, Crestani B, Couvelard A, Vissuzaine C, Aubier M. Steroid-responsive pulmonary hypertension in a patient with Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X). *Chest* 1996; 110:284-286.
 25. Giona F, Caruso R, Testi AM. Langerhans' cell histiocytosis in adults: a clinical and therapeutic analysis of 11 patients from a single institution. *Cancer* 1997; 80:1786-91.
 26. Etienne B, Bertocchi M. Relapsing Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis after lung transplantation. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157:288-291.