

Η θρομβοεμβολική νόσος. Διαγνωστικοί αλγόριθμοι

**Ν. Πουλάκης,
Α. Προβατά**

4η Πνευμονολογική κλινική

Λέξεις κλειδιά: Πνευμονία της κοινότητας, Μο-
νάδα Εντατικής Θεραπείας, κριτήρια βαρύτητας,
διάγνωση, θεραπεία, πρόγνωση, παθογόνα, σήψη,
πολυοργανική ανεπάρκεια

Η οξεία φλεβοθρομβοεμβολική νόσος (ΦΘΕ) είναι μια συχνή και θανατηφόρος νόσος. Η ετήσια επίπτωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (ΕΦΘ) είναι περίπου διπλάσια της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) (0,5-1,2/1000 άτομα και 0,2-0,6/1000 άτομα αντίστοιχα)^{1,2}. Είναι επομένως ένα συχνό κλινικό πρόβλημα και πολλές φορές μία διαγνωστική πρόκληση.

Η πολύπλοκη κλινική εικόνα της θρομβοεμβολικής νόσου είναι η αιτία της χαμηλής της σχετικά επίπτωσης στα άτομα που υπάρχει κλινική υποψία. Η επίπτωση της σε ασθενείς με υποψία για ΦΘΕ ήταν 30% στις αρχές του 1990 και έχει πέσει στο 16% πρόσφατα³⁻⁵. Αυτό ακριβώς αναδεικνύει την ανάγκη για την αναζήτηση μη επεμβατικών και απλών εξετάσεων για τη διάγνωση της. Η φλεβογραφία και η αγγειογραφία είναι επεμβατικές και πολυέξοδες και κατά συνέπεια όχι και οι πλέον κατάλληλες εξετάσεις για τη διάγνωση μίας νόσου που παρουσιάζεται στο 20% των ασθενών που ελέγχονται για πνευμονική εμβολή.

Η αναγνώριση επίσης ότι η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΦΘ) και η πνευμονική εμβολή αποτελούν δύο όψεις της ίδιας νόσου που προκαλούνται από τους ίδιους προδιαθεσικούς παράγοντες και έχουν κοινή θεραπεία, έχει οδηγήσει την έρευνα της τελευταίας 10ετίας στην προσπάθεια ανακάλυψης διαγνωστικών μη επεμβατικών στρατηγικών που είναι κοινές και για τις δύο κλινικές οντότητες της. Σε αυτοψίες έχει δείχθει ότι το 90% των θρόμβων ασθενών με Π.Ε. προέρχονται από θρομβώσεις των κάτω άκρων, το 70% των πασχόντων από Π.Ε. παρουσιάζουν θρομβώσεις στα κάτω άκρα και 50% αυτών που πάσχουν από ΕΦΘ έχουν ασυμπτωματική Π.Ε.⁶⁻⁸.

Η φρούδα ελπίδα της ανακάλυψης μιας απλής εργαστηριακής εξέτασης που θα έθετε τη διάγνωση, έχει αντικατασταθεί από την εφαρμογή κλινικών πρωτοκόλλων που συνδυάζουν την κλινική πιθανότητα, με μη επεμβατικές εξετάσεις με σκοπό αφ'ενός μεν να αποφευχθούν όσο το δυνατόν οι επεμβατικές εξετάσεις όπως είναι η αγγειογραφία και η φλεβογραφία και αφ'ετέρου να εντοπισθεί μια ομάδα εξετασθέντων που η μη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής θα μπορεί να γίνει εκ του ασφαλούς, ενώ ο κίνδυνος μιας μεγάλης αιμορραγίας από τη λήψη αντιπηκτικών παραμένει⁹⁻¹¹.

Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι να παραθέσει από την υπάρχουσα μέχρι τώρα βιβλιογραφία τη λειτουργικότητα των διαφόρων εξε-

Αλληλογραφία:

Ν. Πουλάκης, 4η Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, Μεσογείων 152, 115 27 Αθήνα

τάσεων και τα πιο έγκριτα διαγνωστικά πρωτόκολλα για τη διάγνωση της ΦΘΕ νόσου.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΦΛΕΒΟΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Α) Κλινική εκτίμηση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (ΕΦΘ)

Τα κλασικά συμπτώματα της (ΕΦΘ) είναι άλγος, οίδημα και αποχρωματισμός του προσβληθέντος σκέλους. Κλινικά σημεία είναι η ύπαρξη ψηλαφητού θρόμβου, μονόπλευρο οίδημα του άκρου, θερμοότητα αυτού και διάταση των επιπολής φλεβών. Επίσης η αναζήτηση προδιαθεσικών παραγόντων για τη φλεβοθρόμβωση αποτελεί ένα βασικό στοιχείο για την πιθανή διάγνωση.

Παρ' όλα αυτά η διάγνωση της (ΕΦΘ) δεν μπορεί να τεθεί με βάση τα συμπτώματα και τα κλινικά σημεία γιατί και αυτά δεν είναι ειδικά για τη νόσο και παρουσιάζονται και σε άλλες παθήσεις π.χ. σε μυοσκελετικές παθήσεις και στη φλεβική ανεπάρκεια. Για το λόγο αυτό εκτός από τα συμπτώματα, τα κλινικά σημεία και τους προδιαθεσικούς παράγοντες απαιτείται η πιστοποίηση της νόσου με ειδικές εξετάσεις. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα συμπτώματα, τα κλινικά σημεία και τους προδιαθεσικούς παράγοντες μπορεί να γίνει μια κλινική εκτίμηση των πιθανοτήτων για την ύπαρξη της ΕΦΘ. Η εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας της ΕΦΘ μπορεί να γίνει εμπειρικά ή με βάση την προγνωστική κλίμακα διαβάθμισης του Well's⁴.

Με βάση την εμπειρική εκτίμηση η απουσία ή ύπαρξη ελασσόνων παραγόντων κινδύνου για θρομβοεμβολική νόσο, η έλλειψη κλινικών σημείων και η μεγαλύτερη πιθανότητα ύπαρξης μιας άλλης νόσου χαρακτηρίζουν την πιθανότητα της ΕΦΘ ως μικρή. Αντίθετα η πιθανότητα είναι μεγάλη όταν υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες, ή αντίστοιχη κλινική εικόνα και μια άλλη διάγνωση λιγότερο πιθανή.

Η κλίμακα Well's συνδυάζει τους παράγοντες κινδύνου για ΕΦΘ με την κλινική εικόνα και κάθε στοιχείο βαθμολογείται.

Παράγοντες κινδύνου	Βαθμός
1) Καρκίνος	1
2) Παράλυση κάτω άκρων	1
3) Ακινητοποίηση κάτω άκρων	1

4) Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση	1
5) Πρόσφατη ακινησία	1

Κλινικά Σημεία Βαθμός

1) Ευαισθησία στη ψηλάφηση των εν τω βάθει φλεβών του κάτω άκρου	1
2) Οίδημα μηρού και κνήμης	1
3) Οίδημα κνήμης (διαφορά διαμέτρου > 3cm)	1
4) Διάταση των επιπολής φλεβών του κάτω άκρου	1
5) Ζυμώδες οίδημα	1

Διαφορική Διάγνωση Βαθμός

Η ύπαρξη μιας άλλης νόσου ως πιο πιθανής από τη φλεβοθρόμβωση -2

- Με βάση το άθροισμα από τα στοιχεία αυτά ο Well's όρισε την πιθανότητα για ΕΦΘ μεγάλη όταν είναι πάνω από 3 βαθμούς και μικρή από 0 και κάτω.

Τόσο η εμπειρική εκτίμηση όσο και η τυποποιημένη κλίμακα του Well's έχουν την ίδια περίπου διαγνωστική ακρίβεια, η κλίμακα όμως του Well's έχει το πλεονέκτημα ότι η κλινική εξέταση είναι πιο τυποποιημένη αλλά και το μειονέκτημα της ύπαρξης μιας άλλης διάγνωσης σαν πιο πιθανής κάτι το οποίο περιέχει υποκειμενισμό.

Συμπερασματικά η κλινική εκτίμηση της ΕΦΘ είτε γίνει με εμπειρικό τρόπο είτε με την κλίμακα Well's είναι κατά το μάλλον ή ήττον ακριβής και αποτελεί τη βάση για τους περαιτέρω διαγνωστικούς χειρισμούς.

Β) Κλινική εκτίμηση της πνευμονικής εμβολής

Τα πλέον συχνά συμπτώματα της Π.Ε. είναι:

Δύσπνοια	(73%)
Πλευριτικού τύπου πόνος	(66%)
Βήχας	(37%)
Αιμόπτυση	(13%)
Πυρετός < 38,9° C	(14%)

Τα πλέον συχνά κλινικά σημεία είναι:

Ταχύπνοια	(70%)
Ρόγχοι	(51%)
Ταχυκαρδία	(30%)
Τέταρτος καρδιακός τόνος	(24%)
Έντονος 2ος τόνος	(23%)

Το σύνδρομο, πλευριτικού τύπου πόνος με ή χωρίς αιμόπτυση και χωρίς καρδιαγγειακή κατάρρευση είναι η πιο συχνή εκδήλωση της Π.Ε. (65%), μεμονωμένη δύσπνοια παρουσιάζει το 22% και κυκλοφορική κατάρρευση

ψη παρουσιάζει το 8% των ασθενών με Π.Ε. και χωρίς προϋπάρχουσα καρδιοαναπνευστική νόσο^{12,13}. Τα πιο συχνά ακτινολογικά ευρήματα είναι υπεζωκοτική συλλογή, ταινιοειδής ατελεκτασία και ανύψωση των διαφραγμάτων. Η διάταση της πνευμονικής αρτηρίας και η μειωμένη αιμάτωση είναι σπάνια και μη ειδικά ευρήματα^{14,15}.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Οι γενικές εργαστηριακές εξετάσεις είναι μη ειδικές για τη διάγνωση. Συχνά παρατηρείται λευκοκυττάρωση, αύξηση της ταχύτητας καθίζησης, αυξημένη LDH και SGOT ορού με φυσιολογική χολερυθρίνη.

Η εξέταση των αερίων του αρτηριακού αίματος συνήθως παρουσιάζει υποξαιμία, υποκαπνία και αναπνευστική αλκάλωση. Παρ' όλα αυτά ένα 78% των ασθενών με Π.Ε. παρουσιάζει PaO₂ από 85-105 mmHg, και ένα 6% έχει φυσιολογική κυψελιδο-αρτηριακή διαφορά οξυγόνου.¹²

Γενικά η εξέταση των αερίων του αρτηριακού αίματος δεν παίζει καθοριστικό ρόλο στον αποκλεισμό ή την επιβεβαίωση της διάγνωσης¹⁶.

Το Η.Κ.Γ είναι μη φυσιολογικό στο 70% των ασθενών με Π.Ε. και χωρίς προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, αλλά δεν είναι διαγνωστικό. Συχνά ευρήματα είναι μη ειδικές μεταβολές των ST και T κυμάτων. Η παρουσία αναστροφής του T στις προκάρδιες απαγωγές σε ασθενείς που πάσχουν από Π.Ε. υποδηλώνει σοβαρή δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας^{17,13,18}.

Τα συμπτώματα, τα κλινικά σημεία, τα αέρια του αρτηριακού αίματος, το Η.Κ.Γ και η ακτινογραφία θώρακος έχουν από μόνα τους χαμηλή ευαισθησία και εξειδίκευση για τη διάγνωση της Π.Ε. Ο συνδυασμός όμως αυτών από τον κλινικό είναι πολύ χρήσιμος, διότι μπορεί να κάνει μια διαβάθμιση της κλινικής πιθανότητας για τη διάγνωση της Π.Ε. σε μικρή κλινική πιθανότητα για Π.Ε. (10% και κάτω), μέτρια πιθανότητα (30-40%) και υψηλή κλινική πιθανότητα (67-87%).

Η σπουδαιότητα της κλινικής εκτίμησης των πιθανοτήτων για τη διάγνωση της Π.Ε. έγκειται στο γεγονός ότι η ερμηνεία πολλών διαγνωστικών μη επεμβατικών εξετάσεων για τη νόσο γίνεται πάντοτε σε συνδυασμό με την κλινική πιθανότητα και αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη διαγνωστική στρατηγική. Έτσι ένα

χαμηλής πιθανότητας σπινθηρογράφημα του πνεύμονα σε συνδυασμό με χαμηλή κλινική πιθανότητα για Π.Ε. μπορεί με μεγάλη ασφάλεια να αποκλείσει τη νόσο. Αντίθετα όταν η κλινική πιθανότητα είναι μεγάλη απαιτείται πνευμονική αγγειογραφία. Επίσης όταν υπάρχει χαμηλή κλινική πιθανότητα για Π.Ε. και αρνητική εξέταση για Δ-διμερή η διάγνωση της Π.Ε. θεωρείται απομακρυσμένη.

Σε ένα μεγάλο ποσοστό μέχρι και σήμερα η κλινική εκτίμηση που βασίζεται στα κλινικά ευρήματα και τους προδιαθεσικούς παράγοντες γίνεται εμπειρικά και επομένως εξαρτάται πολύ από την εμπειρία του γιατρού και τον υποκειμενικό παράγοντα. Για το λόγο αυτό πρόσφατα έχει γίνει μια προσπάθεια δημιουργίας προγνωστικών δεικτών που βασίζονται σε πιο αντικειμενικά κριτήρια. Η Βρετανική Πνευμονολογική Εταιρεία¹⁹ δίνει μια κλινική κατάταξη πιθανοτήτων, λαμβάνοντας υπ' όψιν την πιθανότητα μιας άλλης διάγνωσης με βάση την κλινική εικόνα, τις εργαστηριακές εξετάσεις καθώς και την ύπαρξη μεγάλου προδιαθεσικού παράγοντα και κατατάσσει τους ασθενείς σε τρεις (3) ομάδες, μεγάλη πιθανότητα βαθμοί 2, μέτρια πιθανότητα βαθμός 1, μικρή πιθανότητα βαθμός 0 (Πίνακας 1).

Άλλοι επίσης πολύ ενδιαφέροντες τυποποιημένοι προγνωστικοί κανόνες της κλινικής εκτίμησης της Π.Ε. είναι αρχικά του Wells²⁰ το 1998, και κατόπιν πιο πρόσφατα τα τροποποιημένα κριτήρια του Well's το 2000²¹ και του Wicki et al το 2001²². Στην αρχική εργασία ο Wells πρότεινε ένα μάλλον πολύπλοκο αλγόριθμο ο οποίος δημιουργήθηκε μετά από μια θέση ομοφωνίας μεταξύ μιας ομάδας γιατρών διαφόρων ειδικοτήτων οι οποίες εμπλέκονται στην Π.Ε. όπως Πνευμονολόγοι, Αιματολόγοι, Ακτινολόγοι, Επιδημιολόγοι κ.λπ.

Ο αλγόριθμος αυτός έχει σκοπό να κατατάξει κλινικά πριν από κάθε άλλη εξέταση τους ασθενείς που ελέγχονται για Π.Ε. σε αυτούς που έχουν χαμηλή, μέτρια και υψηλή κλινική πιθανότητα για Π.Ε. Εφαρμόστηκε σε 1239 ασθενείς (νοσηλεύομενους και μη) και η επίπτωση της Π.Ε. ήταν 3,4%, 27,8%, 78,4%, στους ασθενείς που με τον αλγόριθμο αυτό είχαν καταταγεί σε χαμηλή, μέτρια και υψηλή κλινική πιθανότητα για Π.Ε. (Πίνακας 2).

Το ενδιαφέρον της δουλειάς αυτής είναι ότι για πρώτη φορά εισάγονται σαφή κλινικά κριτήρια για την τυποποίηση της κλινικής πιθανότητας για Π.Ε. Το βασικό

Πίνακας 1. (BTS) Υπολογισμός της κλινικής πιθανότητας**Κλινικές εικόνες της ΠΕ**

- 1) ξαφνική κατάρρευση με αύξηση της πίεσης των σφαγίτιδων φλεβών (λιποθυμία ή και υπόταση)
- 2) πνευμονικό αιμορραγικό σύνδρομο (πλευριτικού τύπου πόνος και /ή αιμόπτυση)
- 3) μόνο δύσπνοια (χωρίς βήχα πόνο κ.λπ.)

Η ΠΕ "Ξεχνιέται" εύκολα

- 1) σε ασθενείς με σοβαρή καρδιοαναπνευστική νόσο
- 2) σε ηλικιωμένους ασθενείς
- 3) εάν το μόνο σύμπτωμα είναι δύσπνοια

Οι ασθενείς με ΠΕ που έχουν δύσπνοια είναι ταχυπνοϊκοί (Συχνότητα αναπνοών >20/MIN)

Η ΠΕ είναι σπάνια σε ηλικία κάτω των 40 ετών χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες

Τα οιστρογόνα αποτελούν μικρού βαθμού κίνδυνο

Επί υποψίας πνευμονικής εμβολής

Είναι απίθανη άλλη διάγνωση;

- 1) με βάση την κλινική εικόνα
- 2) μετά από εργαστηριακές εξετάσεις
γεν. αίματος -λευκά
βιοχημικό έλεγχο
α/α θώρακα
ΗΚΓ
Σπιρομέτρηση

Εάν ΝΑΙ Βαθμολόγησε +1

Υπάρχει παράγοντας υψηλού κίνδυνου για ΠΕ;

- Πρόσφατη ακινητοποίηση ή μεγάλη χειρ. επέμβαση
- Πρόσφατος τραυματισμός κάτω άκρου ή/και επέμβαση
- Κλινική εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΦΘ)
- Προηγούμενη ΠΕ Η ΕΦΘ
- Κύηση ή μεταγεννητική περίοδος
- Σοβαρό παθολογικό νόσημα (καρκίνος ΚΑ)

Εάν ΝΑΙ Βαθμολόγησε +1

Βαθμός Κλινικής	2	1	0
Πιθανότητας/Δράση	Υψηλός	Μέτριος	Χαμηλός
Ηπαρίνη Ε	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Εξετάσεις για ΠΕ	Επειγόντως	Πολύ γρήγορα	Σκέψου για αυτές
Είναι άλλη διάγνωση πιθανή;	Σκέψου και για άλλες εξετάσεις	Κάνε εξετάσεις για αποκλεισμό ή επιβεβαίωση άλλης νόσου	

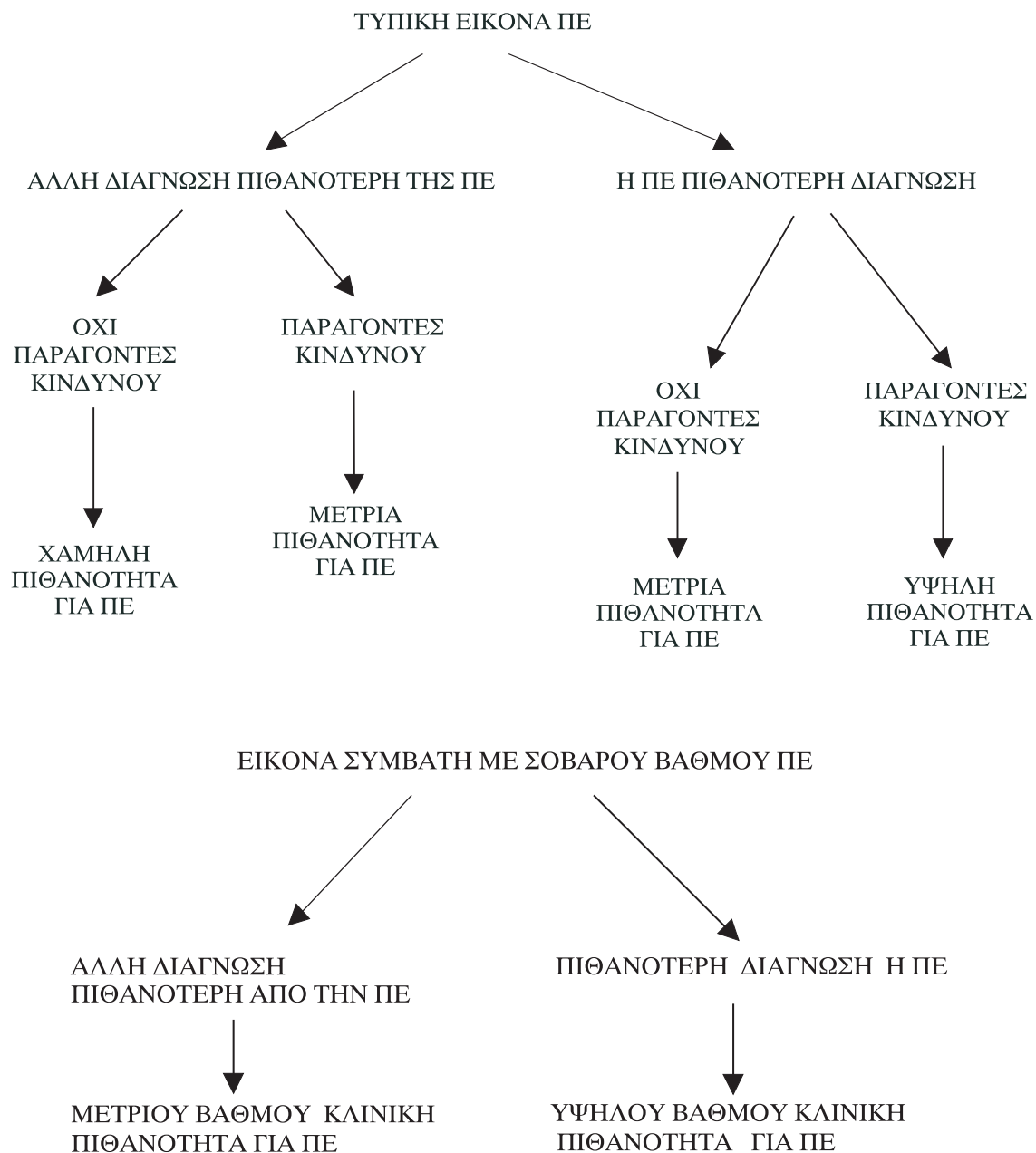
της μειονέκτημα είναι ότι περιέχει πολλές παράμετρες που είναι δύσκολο να απομνημονευτούν και να εφαρμοστούν στην καθημερινή πράξη. Αναγνωρίζοντας την πολυπλοκότητα του αλγόριθμου αυτού ο Wells et al, ανέπτυξε ένα νέο αλγόριθμο που είναι πιο εύκολο να απομνημονευθεί και να χρησιμοποιηθεί στην καθημερινή πράξη. Σε μια μελέτη²¹ που περιελάμβανε 1260 ασθενείς χρησιμοποιήθηκε το 80% των ασθενών και μελετήθηκαν οι παράμετροι που σχετίζονται με την Π.Ε. Από αυτούς εντοπίστηκαν 7 οι οποίοι βρέθηκαν ότι σχετίζονται ανεξάρτητα με την Π.Ε. (Πίνακας 3). Στις παράμετρες αυτές δόθηκε βαθμολογία από 1-3. Η άθροιση της βαθμολογίας κατέταξε τους ασθενείς με πιθανή Π.Ε. σε 3 ομάδες. Αυτοί με βαθμολογία κάτω από 2 σε χαμηλής πιθανότητας για Π.Ε., 2-6 σε μέτρια πιθανότητα και πάνω από 6 σε υψηλή κλινική πιθανότητα, η συχνότητα δε της Π.Ε. ήταν 3,6%, 20,5% και 66,7% αντίστοιχα. Εν συνεχεία έγινε επικύρωση των αποτελεσμάτων αυτών στο υπόλοιπο 20% των ασθενών (247 ασθενείς). Η συχνότητα της Π.Ε. ήταν 2,0%, 18,8% και 50% αντίστοιχα. Σε έναν απλούστερο διαχωρισμό οι ασθενείς με βαθμό 4,0 και κάτω είχαν πνευμονική εμβολή στο 5,1% ενώ αυτοί με βαθμό πάνω από 4.0 είχαν Π.Ε. στο 39,1%.

Το πρωτόκολλο αυτό ενσωματώθηκε στον αλγόριθμο διερεύνησης της Π.Ε. σε ασθενείς του τμήματος των επειγόντων περιστατικών.

Ομοίως ο Wicki et al²² δημιούργησε ένα προγνωστικό κλινικό κανόνα πιθανότητας για τη διάγνωση της Π.Ε. λαμβάνοντας υπ' όψιν διάφορες κλινικές παραμέτρους (συμπτώματα, σημειολογία, παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση, ακτινογραφία θώρακος και αέρια αρτηριακού αίματος). Σε 1090 ασθενείς του τμήματος των επειγόντων περιστατικών που υπήρχε υποψία πνευμονικής εμβολής, από τη μελέτη αυτή, εντοπίστηκαν 7 παράμετροι που κάθε μία έπαιρνε μια βαθμολογία (Πίνακας 4). Η συνολική διαβάθμιση ήταν από 0-16 βαθμούς. Οι ασθενείς ανάλογα με τη διαβάθμιση κατατάχθηκαν στις εξής ομάδες:

Βαθμός 1-4: χαμηλής πιθανότητας για Π.Ε., βαθμός 5-8 μέτριας πιθανότητας για Π.Ε. και βαθμός 9-16: υψηλής πιθανότητας για Π.Ε. Στους ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα η επίπτωση της Π.Ε. ήταν 10%, σε αυτούς με μέτρια 38% και σε αυτούς με υψηλή κλινική πιθανότητα 81%.

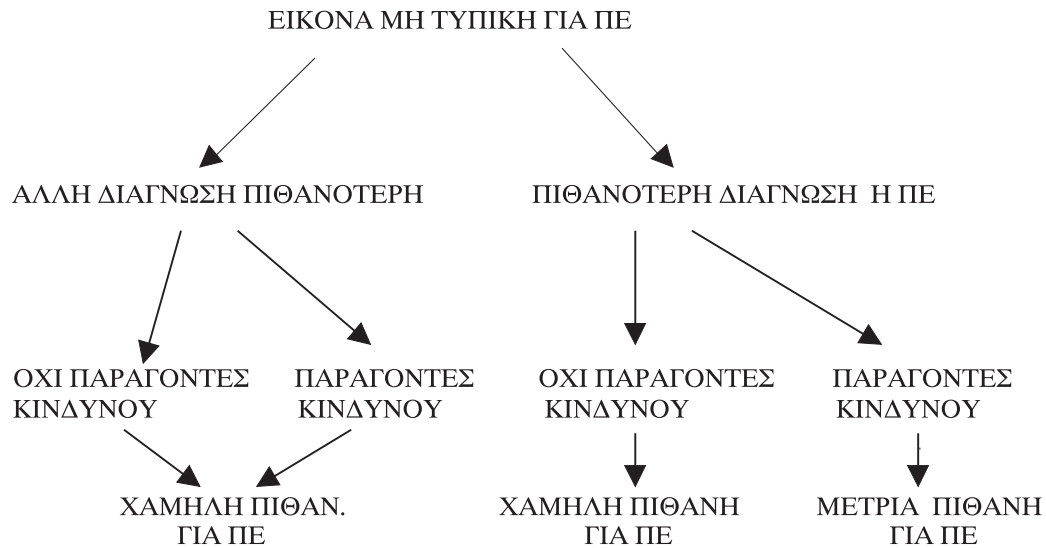
Πίνακας 2. Εκτίμηση κλινικών πιθανοτήτων.



Οι δύο αυτοί πρόσφατοι προγνωστικοί κανόνες έχουν το πλεονέκτημα ότι χρησιμοποιούν λιγότερους παραμέτρους από τον αρχικό του Well's και επομένως είναι πιο εύχρηστοι. Τα τροποποιημένα κριτήρια του Well's έχουν το μειονέκτημα να χρησιμοποιούν την παράμετρο της ύπαρξης ή όχι άλλης νόσου σαν πιθανότερη διάγνωση από την πνευμονική εμβολή (που βαθμο-

λογείται υψηλά, βαθμός 3 -ενδιάμεση πιθανότητα), εάν κατά τη γνώμη του εξετάζοντος η Π.Ε. θεωρείται η πιθανότερη διάγνωση και επομένως παρεμβαίνει αρκετά η υποκειμενικότητα, έχει όμως το πλεονέκτημα να μη χρειάζονται αέρια αρτηριακού αίματος και ακτινογραφία θώρακα και επομένως μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ένα απλό ιατρείο.

Πίνακας 2. Εκτίμηση κλινικών πιθανοτήτων (συνέχεια).



* Τα αναπνευστικά σημεία είναι:

- 1) Δύσπνοια ή επιδείνωση χρόνιας δύσπνοιας
- 2) Πλευριτικού τύπου πόνος
- 3) Θωρακικός πόνος όχι οπισθοστερνικός, όχι πλευριτικός
- 4) Κορεσμός αιμοσφαιρίνης <92% (που διορθώνεται με χορήγηση οξυγόνου κάτω από 40%)
- 5) Αιμόπτυση
- 6) Ήχος τριβής

Παράγοντες κινδύνου:

- 1) Χειρουργική επέμβαση (τις τελευταίες 12 εβδομάδες)
- 2) Ακινητοποίηση (πλήρης κατάκλιση) πάνω από τρεις μέρες τις τελευταίες 4 εβδομάδες πριν το συμβάν
- 3) Προηγμένη επεισόδιο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής (αντικειμενικά διαγνωσμένο)
- 4) Κάταγμα κάτω άκρου/ακινητοποίηση σε νάρθηκα τις τελευταίες 12 εβδομάδες
- 5) Οικογενειακό ιστορικό φλεβοθρόμβωσης/πνευμονικής εμβολής (2 ή περισσότεροι συγγενείς πρώτου βαθμού με αποδεδειγμένη) κληρονομική θρομβοφιλία)
- 6) Καρκίνος (υπό θεραπεία το τελευταίο έτη ή η ανακουφιστική θεραπεία)
- 7) Μεταγεννητική περίοδος
- 8) Παράλυση κάτω άκρων

Από την άλλη πλευρά τα κριτήρια του Wicki έχουν το πλεονέκτημα να είναι πιο αντικειμενικά αλλά απαιτούν και εξέταση αερίων αρτηριακού αίματος και ακτινογραφία θώρακα τα οποία γίνονται σε πιο οργανωμένα διαγνωστικά κέντρα.

Η χρησιμότητα των κανόνων αυτών είναι, ότι δίνουν τη δυνατότητα της ομοφωνίας ως προς την κλινική εκτίμηση του ασθενούς για πιθανή ΠΕ.

ΤΑ Δ-ΔΙΜΕΡΗ

Τα Δ-Διμερή είναι προϊόντα διάσπασης της διαπλε-

κόμενης ινικής από την πλασμίνη. Υψηλά επίπεδα Δ-Διμερών παρατηρούνται σε καταστάσεις ενεργοποίησης του ινωδολυτικού συστήματος και επομένως στερούνται εξειδίκευσης για τη ΦΘΕ νόσο, αν και φαίνεται ότι φυσιολογικά επίπεδα Δ-Διμερών είναι δυνατόν να αποκλείσουν τη νόσο. Οι διαγνωστικές μέθοδοι μέτρησης των Δ-Διμερών στηρίζονται στη χρησιμοποίηση μονοκλωνικών αντισωμάτων για τους επίτοπους του Δ-Διμερούς τμήματος της διαπλεκόμενης ινικής και έχουν μελετηθεί εκτεταμένα τα τελευταία χρόνια για τη διάγνωση της ΦΘΕ.

Οι αρχικές μετρήσεις των Δ-Διμερών έγιναν με μέ-

Πίνακας 2. Εκτίμηση κλινικών πιθανοτήτων (συνέχεια).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

↓

ΤΥΠΙΚΗ
ΕΙΚΟΝΑ ΠΕ

↓

ΑΤΥΠΗ ΕΙΚΟΝΑ
ΓΙΑ ΠΕ

↓

ΕΙΚΟΝΑ ΣΟΒΑΡΟΥ
ΒΑΘΜΟΥ

Τυπική Εικόνα:

Δύο ή περισσότερα αναπνευστικά σημεία* και/είτε καρδιακή συχνότητα πάνω από 90/λεπτο, ή/και συμπτώματα από τα κάτω άκρα, χαμηλού βαθμού πυρετό ή/και Α\Α θώρακα συμβατή με ΠΕ

Άτυπη Εικόνα:

Υπάρχουν συμπτώματα από το αναπνευστικό ή το κυκλοφορικό αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια για την τυπική ΠΕ

Εικόνα Σοβαρού Βαθμού:

Έχει τα κριτήρια της τυπικής εικόνας και επιπρόσθετα:

- 1) Συγκοπτικό επεισόδιο
- 2) Συστολική πίεση <90 και καρδιακή συχνότητα >100
- 3) Χρειάζεται χορήγηση οξυγόνου πάνω από 40% VM
- 4) Παρουσιάζει δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια αυξημένη πίεση στις σφαγίτιδες φλέβες S1, Q3, T3. Ή έχει αποκλεισμό δεξιού σκέλους

Ή το 4 συν το 1, 2 ή το 3, ανεξάρτητα από άλλα συμπτώματα ή κλινικά σημεία

Πίνακας 3. Τροποποιημένα κριτήρια του Wells et al

Κλινικά σημεία ΕΦΘ	3,0
(ευαισθησία στην ψηλάφηση και οίδημα του άκρου)	
Μια άλλη διάγνωση λιγότερο πιθανή	3,0
Καρδιακή συχνότητα > 100/min	1,5
Ακινητοποίηση ή επέμβαση τις προηγούμενες 4 εβδομάδες	1,5
Προηγθείσα ΠΕ Η ΕΦΘ	1,5
Αιμόπτυση	1,0
Κακοήθεια	1,0
(υπό θεραπεία ή θεραπευθείσα το προηγούμενο εξάμηνο ή υπό ανακουφιστική θεραπεία)	
1) Χαμηλή κλινική πιθανότητα	βαθμοί < 2.0 (2 - 3.65)*
2) Μέτρια κλινική πιθανότητα	βαθμοί 2.0 - 6.0 (18.8 - 20.5%)*
3) Υψηλή κλινική πιθανότητα	βαθμοί > 6.0 (50 - 66.7%)*

* Η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής στις τρεις κατηγορίες.

θοδο ELISA η οποία έχει πολύ καλή ευαισθησία αλλά είναι χρονοβόρα, ακριβή, δεν γίνεται σε ατομικό επίπεδο αλλά απαιτεί τη συγκέντρωση ενός αριθμού δειγμάτων για να γίνει και επομένως είναι σχεδόν αδύνατον να εφαρμοστεί στο τμήμα των επειγόντων περιστατικών. Με την τεχνολογική εξέλιξη έχουν αναπτυχθεί διάφορες νέες μέθοδοι υπολογισμού των Δ-Διμερών οι οποίες

είναι γρήγορες, απλές, φθηνές, γίνονται σε ατομικό επίπεδο και επομένως είναι πολύ κατάλληλες να εφαρμοστούν στα επείγοντα. Η ευαισθησία των νέων αυτών μεθόδων προσεγγίζει αυτήν της ELISA.

Η ευαισθησία της ELISA μεθόδου και η αρνητική προγνωστική αξία στη διάγνωση της ΕΦΘ είναι 96%, ενώ στη διάγνωση της Π.Ε. είναι 97%. Αντίθετα η μέθο-

Πίνακας 4. Προγνωστικός κλινικός κανόνας του Wicki et al

Παράμετροι	Βαθμός
1) Ηλικία	
60-79	+1
>80	+2
2) Προηγούμενη ΠΕ ή ΕΦΘ	+2
3) Πρόσφατη επέμβαση	+3
4) Καρδιακή συχνότητα > 100	+1
5) PaCO ₂ , kPa	
<4.8	+2
4.8-5.19	+1
6) PaO ₂ , kPa	
<6.5	+4
6.5 -7.99	+3
8-9.49	+2
9.5-10.99	+1
A/A Θώρακα:	
Δισκοειδής ατελεκτασία	+1
Ανύψωση ημιδιαφράγματος	+1

Βαθμολογία:

- 1) Μικρότερη ή ίση του 4 $\Rightarrow$ χαμηλή κλινική πιθανότητα (10,3%)*
- 2) 5- 8 βαθμοί $\Rightarrow$ μετρίου βαθμού κλινική πιθανότητα (38%)*
- 3) 9 βαθμοί και πάνω π υψηλή κλινική πιθανότητα (81%)*

* Η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής στην κάθε ομάδα

δος Latex στη διάγνωση της ΕΦΘ έχει ευαισθησία 76% και αρνητική προγνωστική αξία 74% ενώ για τη διάγνωση της Π.Ε. η ευαισθησία είναι 88% και η αρνητική προγνωστική αξία 95%. Από όλες τις μεθόδους μέτρησης των Δ-Διμερών η μέθοδος αυτή έχει τη χαμηλότερη ευαισθησία και μάλλον δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Αυξημένα επίπεδα Δ-Διμερών παρατηρούνται σε καταστάσεις που έχουμε αύξηση της ινικής όπως στον καρκίνο, τη φλεγμονή, στις λοιμώξεις και στη νέκρωση. Έτσι υψηλά επίπεδα Δ-Διμερών παρατηρούνται σε νοσοκομειακούς ασθενείς, σε χειρουργημένους, σε ασθενείς που πάσχουν από παθήσεις του αναπνευστικού, λοιμώξεις, καρκίνο, καρδιακή ανεπάρκεια και σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Επίσης τα Δ-Διμερή είναι αυξημένα στους ηλικιωμένους και έχει παρατηρηθεί μία γραμμική σχέση αύξησης της ηλικίας και του επιπέδου των Δ-Διμερών στον ορό. Έτσι τα μέσα επίπεδα σε άτομα άνω των 60 ετών είναι 607μg/

ml επομένως στις ομάδες αυτές η εξειδίκευση της εξέτασης για τη διάγνωση της ΦΘΕ νόσου πέφτει πολύ²³. Τα Δ-Διμερή έχουν ενσωματωθεί σε εγκεκριμένα πρωτόκολλα διερεύνησης της ΦΘΕ νόσου.

ΦΛΕΒΟΓΡΑΦΙΑ

Η φλεβογραφία θεωρείται η χρυσή εξέταση για τη διάγνωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της εξέτασης είναι πολύ μεγάλη. Επί αρνητικής εξέτασης ο 6μηνος θρομβωτικός κίνδυνος είναι 1,3%¹⁴

Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι:

- Απαιτεί μεγάλη εμπειρία και ειδική ειδίκευση του γιατρού που την κάνει
- Παρουσιάζει επιπλοκές από το σκιαγραφικό
- Είναι ακριβή εξέταση

Η κύρια ένδειξη της εξέτασης είναι σε περιπτώσεις που υπάρχει μεγάλη κλινική υποψία για φλεβοθρόμβωση και οι μη επεμβατικές μέθοδοι δεν είναι διαγνωστικές.

ΠΛΗΘΥΣΜΟΓΡΑΦΙΑ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΣ (ΠΑ)

Η μέθοδος αυτή έχει το πλεονέκτημα ότι είναι μη επεμβατική χωρίς επιπλοκές, φθηνή και μπορεί να γίνει εύκολα επί κλίνης. Έχει καλή ευαισθησία για τη διάγνωση της συμπτωματικής εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, μπορεί να εντοπίσει νέα υποτροπιάζουσα θρόμβωση εάν έχει παρέλθει μεγάλο χρονικό διάστημα από το πρώτο συμβάν, κυρίως πάνω από χρόνο, επειδή η εξέταση δίνει φυσιολογικά αποτελέσματα όταν ο θρόμβος διαλυθεί ή αναπτυχθεί παράπλευρος κυκλοφορία, γεγονός το οποίο συμβαίνει στο 95% των ασθενών σε ένα χρόνο.

Σε ασθενείς με υποψία για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και αρνητικό αποτέλεσμα στην πρώτη εξέταση, η επανάληψη της εξέτασης την 3-4 ημέρα και σε 15 ημέρες με αρνητικό αποτέλεσμα μπορεί να αποκλείσει τη νόσο με ασφάλεια²⁴.

Η διαγνωστική αξία της εξέτασης αυξάνει όταν συνδυασθεί με τη μέτρηση των Δ-Διμερών. Ο συνδυασμός αρνητικών Δ-Διμερών με Simplified και αρνητικής ΠΑ είχαν μια αρνητική προγνωστική αξία για όλες τις εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις και τη φλεβοθρόμβωση των

εγγύς φλεβών (97% και 99% αντίστοιχα). Ο συνδυασμός Δ-Διμερών θετικών και θετικής Π.Α. έχει μια θετική προγνωστική αξία για όλες τις εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις και για τη θρόμβωση των εγγύς φλεβών 93 και 90 % αντίστοιχα²⁵.

Η εξέταση δεν έχει μεγάλη ευαισθησία στη διάγνωση της ασυμπτωματικής εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης. Δεν μπορεί να διαγνώσει τη θρόμβωση των περιφερικών φλεβών, δεν μπορεί να διαγνώσει θρόμβους που δεν προκαλούν πλήρη απόφραξη. Δίνει επίσης ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε σοβαρή αρτηριοπάθεια και σε παθήσεις που μειώνουν τη φλεβική ροή όπως καρδιακή ανεπάρκεια και σε περιπτώσεις που αναπτύσσονται μεγάλες ενδοθωρακικές πιέσεις ή σε απόφραξη φλέβας από άλλη αιτία^{24,26}. Δεν μπορεί να γίνει σε ασθενείς με νάρθηκα γύψου, σε σπαστικές μυϊκές καταστάσεις και απαιτεί μεγάλη εμπειρία από το χειριστή.

ΣΥΜΠΙΕΣΤΙΚΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ

Η μέθοδος αυτή αποτελεί σήμερα τη βασική εξέταση επιλογής για τη διάγνωση της φλεβοθρόμβωσης. Σε συμπτωματική φλεβοθρόμβωση των εγγύς φλεβών η εξέταση έχει ευαισθησία από 97-100% και εξειδίκευση 98-99%²⁶⁻²⁸ ενώ στη συμπτωματική φλεβοθρόμβωση των περιφερικών (κνημιαίων) φλεβών η ευαισθησία της εξέτασης είναι 73%²⁸.

Στην ασυμπτωματική φλεβοθρόμβωση των εγγύς φλεβών η ευαισθησία της εξέτασης είναι 62%, η εξειδίκευση 97%, και η προγνωστική αξία 66% ενώ σε περιφερική ασυμπτωματική θρόμβωση η εξέταση έχει ευαισθησία 33-58%²⁶.

Η υπερηχογραφία θεωρείται ανεπαρκής εξέταση για τον έλεγχο ασυμπτωματικών ασθενών υψηλού κινδύνου για ΕΦΘ. Η ευαισθησία της εξέτασης σε ορθοπεδικούς ασυμπτωματικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΕΦΘ είναι μικρότερη του 60%.

Οι υπερηχογραφικές μέθοδοι δεν απεικονίζουν επαρκώς τις λαγόνιες και πυελικές φλέβες, οι οποίες μπορεί να περιέχουν μεγάλης ποσότητας θρόμβους και για το λόγο αυτό επί αρνητικού αποτελέσματος συνιστάται η επανάληψη της εξέτασης σε 5-7 ημέρες σε ασθενείς με υποψία ΕΦΘ. Σε ασθενείς με πνευμονική εμβολή η συμπίεστική υπερηχογραφία αποκαλύπτει θρόμβους στο 50%. Η εξέταση αυτή σήμερα έχει ενσωματω-

θεί σε διάφορα πρωτόκολλα διερεύνησης της θρομβοεμβολικής νόσου. Μέχρι σήμερα δεν είναι εξακριβωμένο εάν η μέτρηση των D-dimer αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια της εξέτασης. Σε μια μελέτη με 946 ασθενείς που έγινε η εξέταση βρέθηκε ότι, ο συνδυασμός αρνητικού αποτελέσματος και αρνητικών Δ-Διμερών παρέκμψε την ανάγκη επανάληψης της εξέτασης σε 7 ημέρες.²⁹

Η συμπίεστική υπερηχογραφία υπερέχει της Π.Α. στη διάγνωση της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης²⁴.

Επειδή το κύριο διαγνωστικό κριτήριο της εξέτασης είναι η μη συμπίεσιμότητα της φλέβας η εξέταση μπορεί να μην είναι διαγνωστική σε καταστάσεις που περιορίζεται η εντόπιση των φλεβών όπως η παχυσαρκία, οίδημα, ευαισθησία των άκρων και σε περιπτώσεις εφαρμογής γύψινου νάρθηκα στο υπό εξέταση μέλος. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε πίεση των φλεβών από ενδοπυελική μάζα ή και σε άλλη παθολογία.

Τέλος επειδή η εξέταση μπορεί να παραμείνει παθολογική μετά από ένα επεισόδιο οξείας εν τω βάθει θρόμβωσης τα αποτελέσματα της σε περιπτώσεις ελέγχου υποτροπιάζουσας νόσου, θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή²⁶.

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΦΛΕΒΟΓΡΑΦΙΑ (ΜΦ)

Η εξέταση αυτή έχει την ίδια ακρίβεια με την κλασική φλεβογραφία για τη διάγνωση της Ε.Φ.Θ. Η ευαισθησία και η εξειδίκευση της εξέτασης αυτής είναι 100% και 96% αντίστοιχα³⁰. Ορισμένοι ερευνητές ισχυρίζονται ότι η εξέταση αυτή είναι πιο ευαίσθητη από την κλασική φλεβογραφία στη διάγνωση της Ε.Φ.Θ. σε ορισμένες καταστάσεις όπως σε περιπτώσεις διακοτυλιαίων καταγμάτων³¹. Σε μια μελέτη που έγινε σύγκριση της Μ.Φ με την κλασική φλεβογραφία και υπερηχογραφία υπήρξαν τρεις ασυμφωνίες μεταξύ Μ.Φ. και Κ.Φ σε 101 συγκρίσεις και μία ασυμφωνία σε 41 συγκρίσεις μεταξύ Μ.Φ και Υπερηχογραφίας³⁰.

Η εξέταση έχει μεγάλη ευαισθησία στη διάγνωση θρόμβων στις πυελικές φλέβες και είναι καλύτερη από την Κ.Φ. και την Π.Α., για τον εντοπισμό θρόμβων στις μη λαγόνιες ενδοπυελικές φλέβες. Μπορεί επίσης να διακρίνει με ασφάλεια την οξεία από τη χρόνια θρόμβωση. Η Μ.Φ. είναι χρήσιμη για τη διάγνωση θρόμβωσης των άνω άκρων και μπορεί να εντοπίσει άλλη αιτία

απόφραξης φλεβών, έχει το πλεονέκτημα ότι δεν είναι επεμβατική, δεν χρειάζεται ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού, δεν έχει ιονίζουσα ακτινοβολία.

Μειονεκτήματα της εξέτασης είναι ότι δεν μπορεί να γίνει σε ασθενείς που έχουν μεταλλικά αντικείμενα από τραύμα ή χειρουργική επέμβαση, κλειστοφοβία, αδυναμία συνεργασίας και μεγάλου βαθμού παχυσαρκία. Αν και το αποτέλεσμα της εξέτασης δεν επηρεάζεται από την τεχνική του χειριστή εν τούτοις η σωστή διάγνωση απαιτεί μεγάλη εμπειρία από το γιατρό που τη διαβάσει²⁶.

ΤΟ ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (ΣΠ)

Το σπινθηρογράφημα αιματώσεως των πνευμόνων γίνεται με Technetium 99. Σεσημασμένα συμπλέγματα Te-αλβουμίνης κατακρατούνται στο 0,1% των τριχοειδών της πνευμονικής κυκλοφορίας. Το σπινθηρογράφημα αερισμού γίνεται με Xenon 133, Krypton 81 ή με νεφελωποιημένο Te 99m.

Συνήθως για τη διάγνωση χρησιμοποιείται συνδυασμός των σπινθηρογραφημάτων αερισμού-αιμάτωσης. Έχει βρεθεί ότι η ακτινογραφία θώρακα μπορεί να αντικαταστήσει το σπινθηρογράφημα αερισμού το ίδιο αποτελεσματικά στη διάγνωση της Π.Ε.³². Η PIOPED³³ και η Καναδική Ομάδα⁵ ανάλογα με τα ευρήματα έχουν κατατάξει τα αποτελέσματα του σπινθηρογραφήματος του πνεύμονα για τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής σε τρεις κατηγορίες.

- Υψηλής πιθανότητας για Π.Θ.Ε. όταν υπάρχουν:
 - Ένα ή περισσότερα τμηματικά ελλείμματα αιμάτωσης με φυσιολογικό αερισμό ή δυο ή περισσότερα υποτμηματικά ελλείμματα (Καναδική κατάταξη)⁵.
 - Δύο ή περισσότερα τμηματικά ελλείμματα αιμάτωσης με φυσιολογικό αερισμό ή ένα τμηματικό και 2 μεγάλα υποτμηματικά (αναθεωρημένα κριτήρια PIOPED)³³.
- Φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό
- Μη διαγνωστικό

Η αρνητική προγνωστική αξία ενός φυσιολογικού σπινθηρογραφήματος είναι μεγάλη, 0% για Π.Ε. σε ασθενείς με φυσιολογικό σπινθηρογράφημα πνευμόνων και υψηλή κλινική πιθανότητα³. Το 30% και 14% των ασθενών στη μελέτη της PIOPED είχαν σπινθηρογρά-

φημα πνευμόνων ενδιάμεσης και χαμηλής πιθανότητας για Π.Ε. Οι καταστάσεις αυτές αποφασίστηκε να ορισθούν σαν μη διαγνωστικό σπινθηρογράφημα³. Η επίπτωση της Π.Ε. είναι ίδια είτε χρησιμοποιηθούν τα κριτήρια της PIOPED ή της καναδικής ομάδας για το χαρακτηρισμό ενός σπινθηρογραφήματος του πνεύμονα σαν υψηλής πιθανότητας για Π.Ε.⁵.

Η επίπτωση της Π.Ε. είναι συνάρτηση της κλινικής πιθανότητας και της συμβατότητας η όχι ενός παθολογικού σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης των πνευμόνων με πνευμονική εμβολή. Όταν η κλινική πιθανότητα για Π.Ε. είναι μεγάλου ή μέτριου βαθμού και το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης των πνευμόνων είναι υψηλής πιθανότητας για Π.Ε. τότε η επίπτωση της Π.Ε. είναι 92%, ενώ όταν η κλινική πιθανότητα είναι μικρή τότε η επίπτωση της Π.Ε. είναι 59%. Στις περιπτώσεις εκείνες που το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης των πνευμόνων είναι παθολογικό αλλά όχι συμβατό με Π.Ε. όταν η κλινική πιθανότητα είναι μεγάλη, η επίπτωση της Π.Ε. είναι 71%, με μέτρια κλινική πιθανότητα είναι 10% και με χαμηλή κλινική πιθανότητα είναι 1%³⁴.

Σε ασθενείς με υποψία για Π.Ε. το ποσοστό ενός διαγνωστικού σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης/αερισμού των πνευμόνων είναι 41% με 48%^{5,35}. Στις περιπτώσεις ενός μη διαγνωστικού σπινθηρογραφήματος των πνευμόνων, η συσχέτιση του με την κλινική πιθανότητα για Π.Ε. μπορεί να αυξήσει τη διαγνωστική του αξία.

Σε 2 πρόσφατες μελέτες ο συνδυασμός χαμηλής κλινικής πιθανότητας με μη διαγνωστικό σπινθηρογράφημα και επανειλημμένες αρνητικές εξετάσεις υπέρηχου φλεβών κάτω άκρων εντόπισε μια ομάδα ασθενών που δεν τους χορηγήθηκε αντιπηκτική αγωγή με θρομβοεμβολικό κίνδυνο στο 3μηνο 0,9% -1,7%^{5,36}.

Η ΣΠΙΡΟΕΙΔΗΣ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (Σ.Α.Τ.)

Η ταχεία λήψη υψηλής αντίθεσης εικόνων με τη Σ.Α.Τ. επιτρέπει τη διάκριση των πνευμονικών αρτηριών μέχρι τις τμηματικές αρτηρίες. Η Σ.Α.Τ. έχει ευαισθησία 53-100% και εξειδίκευση 73-100% στη διάγνωση της Π.Ε. Η μεγάλη αυτή διαφορά οφείλεται στη χρησιμοποίηση διαφορετικών πρωτοκόλλων για τη λήψη εικόνων και σε άλλα τεχνολογικά προβλήματα²⁸.

Σε μια πρόσφατη μελέτη η ευαισθησία της εξέτασης ήταν 70% και η εξειδίκευση 91%, η θετική προγνωστι-

κή αξία ήταν 100% για τις κύριες πνευμονικές αρτηρίες, 85% για τις λοβαίες και 62% για τις τμηματικές (15% και 38% ψευδώς θετικά αποτελέσματα για τις λοβαίες και τμηματικές πνευμονικές αρτηρίες αντίστοιχα). Γενικά η συνολική θετική προγνωστική αξία ήταν 84% δηλ. πολύ κοντά στη θετική προγνωστική αξία ενός υψηλής πιθανότητας σπινθηρογραφήματος του πνεύμονα και είναι πιθανό ένα θετικό αποτέλεσμα στη Σ.Α.Τ. σε κύρια ή λοβαία αρτηρία να είναι αρκετό για τη διάγνωση της Π.Ε.

Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι η ενσωμάτωση της Σ.Α.Τ. στη θέση της Πν. Αγγειογραφίας σε διαγνωστικά πρωτόκολλα διερεύνησης της Π.Ε. σε ασθενείς με φυσιολογικό υπέρηχο κάτω άκρων και μη διαγνωστικό σπινθηρογράφημα του πνεύμονα θα είχε μία ακρίβεια 94% με 5% ψευδώς αρνητικά και 7% ψευδώς θετικά αποτελέσματα³⁷. Παρ' όλα αυτά τα ευρήματα της μελέτης αυτής πρέπει να επαληθευθούν και σε άλλες, μεγάλες καλά σχεδιασμένες μελέτες.

Ένα αρνητικό αποτέλεσμα της Σ.Α.Τ. δεν μπορεί να αποκλείσει την πνευμονική εμβολή και θα πρέπει να συνδυασθεί με την κλινική πιθανότητα και άλλες εξετάσεις και ειδικά με τον υπέρηχο κάτω άκρων για να αποκλεισθεί η νόσος.

Η ΚΛΑΣΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ (ΚΠΑ)

Παρά τη βελτίωση των μη επεμβατικών τεχνικών, σε πολλούς ασθενείς χρειάζεται να γίνει πνευμονική αγγειογραφία για τη διάγνωση της Πν. Εμβολής. Ένα θετικό αποτέλεσμα βασίζεται στο έλλειμμα πληρώσεως ενός αγγείου ή στην απότομη διακοπή σκιαγράφησης ενός μικρού αγγείου. Μια αρνητική εξέταση φαίνεται ότι αποκλείει σημαντική κλινικά πνευμονική εμβολή.

Η εξέταση έχει ενσωματωθεί σε όλα σχεδόν τα διαγνωστικά πρωτόκολλα διερεύνησης της Π.Ε. που συνιστά να γίνεται πνευμονική αγγειογραφία στη περίπτωση που υπάρχει υψηλή ή μέτριου βαθμού κλινική πιθανότητα και οι άλλες μη επεμβατικές εξετάσεις δεν είναι διαγνωστικές. Παρ' όλα αυτά η διαφωνία μεταξύ εμπειρών ακτινολόγων ως προς το θετικό αποτέλεσμα είναι 8% και ως προς το αρνητικό 18%. Επιπλοκές από την εξέταση παρουσιάζει περίπου το 5% και η θνησιμότητα της είναι 0,5%. Η εξέταση είναι επεμβατική, ακριβή και απαιτεί έμπειρο ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό²⁶.

ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ

Το υπερηχοκαρδιογράφημα στη μη μαζική πνευμονική εμβολή έχει περιορισμένη αξία, σε αντίθεση με τη μαζική πνευμονική εμβολή που αποτελεί εξέταση εκλογής.

Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να εντοπίσει θρόμβους στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες και στη δεξιά πνευμονική αρτηρία, σε ένα μικρό αριθμό ασθενών. Η απ' ευθείας απεικόνιση μέρους της αριστερής πνευμονικής αρτηρίας απαιτεί διωισοφάγειο υπερηχοκαρδιογραφία η οποία είναι συνήθως δύσκολη για τον άρρωστο και η ευαισθησία στη διάγνωση της Π.Ε. δεν φαίνεται να είναι σημαντικά μεγαλύτερη από τη διαθωρακική εξέταση²⁸.

Τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα της Π.Ε. είναι κυρίως έμμεσα και αντανακλούν στις αιμοδυναμικές μεταβολές που προκαλούνται από την αύξηση των αντιστάσεων στη πνευμονική κυκλοφορία και την εμφάνιση της οξείας πνευμονικής καρδιάς. Ως οξεία πνευμονική καρδιά ορίζεται η κλινική κατάσταση που προκαλεί αιφνίδια και υπέρμετρη αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας.

Η πνευμονική αρτηριακή πίεση (ΠΑΠ) αρχίζει να αυξάνεται όταν αποφραχθεί το 25-30% του αγγειακού δικτύου. Παράλληλα έχει βρεθεί ότι η αύξηση αυτή της ΠΑΠ είναι μεγαλύτερη από την αύξηση που προκαλεί η μηχανική απόφραξη από μη θρομβωτικό -εμβολικό υλικό. Νευροχυμικοί, πιθανότατα, παράγοντες συμμετέχουν στην αύξηση αυτής της ΠΑΠ. Για να παρουσιαστεί μια σημαντική αύξηση της μέσης ΠΑΠ πρέπει να αποφραχτεί περισσότερο από το 50% της πνευμονικής κυκλοφορίας. Όταν αποφραχτεί περίπου το 75% αυτής, η δεξιά κοιλία, προκειμένου να διατηρήσει την πνευμονική κυκλοφορία, πρέπει να αναπτύξει μία συστολική πίεση άνω των 50mmHg και μία ΠΑΠ άνω των 40mmHg. Η δεξιά κοιλία στα φυσιολογικά άτομα δε μπορεί να αναπτύξει τέτοιες πιέσεις και έτσι επέρχεται η ανεπάρκεια αυτής⁴⁴.

Υπερηχοκαρδιογραφικά στοιχεία οξείας πνευμονικής καρδιάς είναι: 1) η πνευμονική υπέρταση. Στην οξεία πνευμονική καρδιά η συστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας μπορεί να εκτιμηθεί έμμεσα από το κλάσμα ανεπάρκειας της τριγλώχινος, επειδή το κλάσμα αυτό είναι ανάλογο της διαφοράς πιέσεων μεταξύ δεξιάς κοιλίας και δεξιού κόλπου. Μία ταχύτητα πάνω από 2,7 m/sec

ορίζει την ύπαρξη πνευμονικής υπέρτασης. 2) Η διάταση της δεξιάς κοιλίας. Η διάταση της δεξιάς κοιλίας εκτιμάται καλλίτερα από τη σχέση της διαμέτρου της δεξιάς κοιλίας προς αυτήν της αριστεράς στην τελοδιαστολική φάση (RV end-diastolic area /LV end-diastolic area). Αυτή η σχέση φυσιολογικά είναι μικρότερη του 0,6, μία τιμή 0,6-1 είναι ενδεικτική ήπιου βαθμού διάτασης της δεξιάς κοιλίας, ενώ τιμές πάνω από 1 υποδηλώνουν σοβαρού βαθμού διάταση, 3) η επιπέδωση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και η παράδοξη κίνηση αυτού με συνέπεια τη διαστολική ανεπάρκεια της αριστεράς κοιλίας. Το φυσιολογικό πάχος της ΔΚ είναι 4 mm, κατά την οξεία πνευμονική υπέρταση η πάχυνση του τοιχώματος αυτής μέχρι 6 mm είναι σύνηθες εύρημα, αντίθετα η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας είναι στοιχείο που υποδηλώνει χρόνια πνευμονική υπέρταση. Μία πάχυνση του τοιχώματος της ΔΚ 10mm όσο περίπου με αυτήν της αριστεράς κοιλίας αντικατοπτρίζει σοβαρού βαθμού υπερτροφία και μπορεί να αναπτύσσει πιέσεις ίσου μεγέθους με αυτές της αριστεράς κοιλίας. Σοβαρού βαθμού υπερτροφία δεν αναπτύσσεται κατά την οξεία πνευμονική καρδιά εφ' όσον δεν υπάρχει προηγούμενη καρδιοαναπνευστική νόσος.

Γενικά η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας και η ανάπτυξη πιέσεων πάνω από 60 mmHg είναι στοιχεία ανάπτυξης χρόνιας πνευμονικής υπέρτασης. Η ευαισθησία αυτών των ευρημάτων τα οποία συχνά συνδυάζονται είναι 40-70% στη κλινικά πιθανή πνευμονική εμβολή και η εξειδίκευση τους 90%, υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής δεν πάσχει από άλλα νοσήματα που να προκαλούν πνευμονική υπέρταση³⁸

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ (Μ.Α.)

Η χρήση της μαγνητικής αγγειογραφίας (Μ.Α.) στη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής (Π.Ε.) είναι περιορισμένη λόγω τεχνικών προβλημάτων όπως είναι η παρέμβαση στην εικόνα των αναπνευστικών και καρδιακών κινήσεων, η υπομεγίστη διάκριση, η επίδραση στο μαγνητικό πεδίο των γειτονικών τμημάτων του πνεύμονα που περιέχουν αέρα. Παρ' όλα αυτά η τεχνολογική εξέλιξη και η χρήση του gadolinium υπόσχονται πολλά όσον αφορά τη χρήση της Μ.Α. στη διάγνωση της Π.Ε. Σε συγκριτικές μελέτες Μ.Α. και Κ.Π.Α. στη διάγνωση της Π.Ε., η Μ.Α. εντόπισε όλες εκτός από μία εμβολή

που είχε δείξει η Κ.Π.Α. στη μία μελέτη, ενώ σε μία άλλη "έχασε" έξι εμβολές σε σύγκριση με την Κ.Π.Α. εκ των οποίων οι 4 ήταν σε υποτμηματικό επίπεδο και οι δύο σε τμηματικό^{39,40}.

Κατά συνέπεια η Μ.Α. όπως και η Σ.Α.Τ. δεν είναι ευαίσθητες στον εντοπισμό υποτμηματικών εμβολών. Αν και η κλινική σημασία τέτοιων εμβολών αμφισβητείται από πολλούς εντούτοις μπορεί να αποτελούν προμήνυμα πιο σοβαρών εμβολών. Πιθανότατα ο συνδυασμός της μαγνητικής αγγειογραφίας του πνεύμονα με τη μαγνητική φλεβογραφία να αποβεί χρήσιμος στην εντόπιση μιας ομάδας ασθενών με υποψία Π.Ε. που να μην κινδυνεύουν εάν δεν πάρουν αντιπηκτική θεραπεία.

ΤΟ ΚΛΑΣΜΑ ΤΟΥ ΚΥΨΕΛΙΔΙΚΟΥ ΝΕΚΡΟΥ ΧΩΡΟΥ (ΚΚΝΧ)

Το κλάσμα του κυψελιδικού νεκρού χώρου (ΚΚΝΧ) αυξάνει στη Π.Ε. επειδή τα τμήματα του πνεύμονα που αερίζονται δεν αιματώνονται. Σε 3 πρόσφατες μελέτες έγινε προσπάθεια διάγνωσης της Π.Ε. με συνδυασμό του κλάσματος του κυψελιδικού νεκρού χώρου και των Δ-Διμερών του αίματος (με μεθόδους μη ELISA). Και στις τρεις αυτές μελέτες ένα φυσιολογικό κλάσμα ΚΚΝΧ και αρνητικά Δ-Διμερή είχαν μία ευαισθησία για τον αποκλεισμό της διάγνωσης της Π.Ε. 97,8%-100% αλλά τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα ήταν πολλά (εξειδίκευση 38-65%) γεγονός που υποχρεώνει ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με υποψία πνευμονικής εμβολής να υποβληθούν σε σειρά άλλων εξετάσεων πιο επεμβατικών για τη διάγνωση⁴¹⁻⁴³.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Επειδή η Πνευμονική Θρομβοεμβολή είναι νόσος που απαιτεί ταχεία διάγνωση, έχουν δοκιμασθεί διάφορα πρωτόκολλα που η εφαρμογή τους αποκλείει ή επιβεβαιώνει τη διάγνωση με αποτέλεσμα την έγκαιρη έναρξη θεραπείας.

Παραθέτουμε τρία από τα πλέον καλά δοκιμασμένα πρωτόκολλα.

Το πρώτο πρωτόκολλο έχει εφαρμοσθεί με επιτυχία στη διάγνωση της ΠΘΕ σε εξωνοσοκομειακούς και νοσοκομειακούς ασθενείς χωρίς τη χρήση των Δ-Διμερών.

Τα άλλα δύο πρωτόκολλα έχουν εφαρμοσθεί σε εξωτερικούς ασθενείς, στο τμήμα επειγόντων και βασίζονται στη χρήση των Δ-Διμερών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Oger E. Incidence of venous thromboembolism a community-based study in western France EPI-GETBP study group. Group d'Etude de la thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657-660.
- Anderson FA, Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-938.
- Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED investigators *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
- Wells PS, Anderson DR, Bormani J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-8.
- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
- Hull RD, Hirsh J, Carter CT, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-899.
- Meignan M, Rosso J, Gauthier H, et al. Systemic lung scan reveals a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 159-164.
- Moser KM, Fedulo PF, Littlejohn JK, et al. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994; 271: 233-235.
- Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998; 114: 561s-78.
- Zidane M, Schram MT, Planken EW, et al. Frequency of major hemorrhage in patients treated with unfractionated intravenous heparin for deep vein thrombosis or pulmonary embolism; a study in routine clinical practice. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2369-73.
- Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078-83.
- Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1723.
- Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
- Elliot CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the international Cooperative Pulmonary
- Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2105.
- Rodger M, Makropoulos D, Turek M, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000; 86: 807.
- Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of a negative T waves in precordial leads - 80 case reports. *Chest* 1997; 111: 537.
- The British Thoracic Society standards of care committee. Suspected Pulmonary embolism - a Practical approach *Thorax* 1997; 52(3): S3.
- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of Patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorise patient probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with simpliRED D-Dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-20.
- Wicki J, Perneger TV, Junod A, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-7.
- Ahearn SG, Bounameaux H. The role of D-Dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Semin Resp Crit Care Med* 2000; 21: 521-536.
- Grant B. Diagnosis of suspected deep vein thrombosis of the lower extremity. *Up To Date Vol 10 no 1*.
- Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P, et al. A novel and rapid Whole-blood assay for D-Dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation* 1995; 91: 2184.
- American Thoracic Society. The Diagnostic Approach to Acute Pulmonary Embolism clinical practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1043-1066.
- είναι το 34 από το up to date

28. Perrier A, Bounameaux H. Cost effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism *Thromb Haemost* 2001; 86: 475-87.
29. Bernardi E, Prandoni P, Lensing AWA, et al. D-Dimers testing as an adjunct to ultrasound in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: Prospective cohort study. *BMJ* 1998; 317: 1037-
30. Carpenter JP, Holland GA, Baum RA, et al. Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: Comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Surg* 1993; 18:734-
31. Montgomery KD, Potter HG, Helfet DL. Magnetic resonance venography to evaluate the deep venous system of the pelvis in patients who have an acetabular fracture. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 1639-
32. de Groot MR, Turkstra F, van Marwijk Kooy M, et al. Value of chest x-ray combined with perfusion scan versus ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2000; 83: 412-415.
33. Gottshalk A, Sostman HB, Coleman RE, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of scintigraphic criteria and interpretations. *J Nuc Med* 1993; 34: 1119-1126.
34. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C. Accuracy of Clinical Assessment in the Diagnosis of Pulmonary Embolism *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 59: 864-871.
35. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109: 357-361.
36. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, et al. Using clinical evaluation and lung scan to ruling out suspected pulmonary embolism: It is a valid option in patients with normal results of lower limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000; 160: 512-516.
37. Perrier A, Howarth N, Didier D, et al. Performances of helical computed tomography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001; 135: 88-97.
38. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111: 209-217.
39. Meany JF, Weg JG, Chenevert TL, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 1997; 336: 1422-
40. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, et al. Acute pulmonary embolism: Diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210:353-
41. Kline JA, Meeks, Boudrow D, Warner D, Colucciolo S. Use of alveolar dead space fraction (V_d/V_t) and Plasma D-Dimers to exclude acute Pulmonary embolism in ambulatory patients. *Acad Emerg Med* 1997; 4: 856-63.
42. Kline JA, Israel EG, Michelson EA, et al. Diagnostic accuracy of a bedside D-Dimers assay and alveolar dead-space measurement for rapid exclusion of pulmonary embolism: a multicenter study. *JAMA* 2001; 285:761-
43. Rodger MA, Jones G, Rasuli P, et al. Steady state end-tidal alveolar dead space fraction and D-Dimer: Bed-side tests to exclude pulmonary embolism. *Chest* 2001; 120: 115-119.
44. Benotti JR, Dalen JE. The natural history of pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984; 5: 403-410.

Η βαρειά πνευμονία της κοινότητας

Ν. Μάρκου¹,
Α. Δαμιανός²

¹Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, ΜΕΘ-Β ΚΑΤ, ²Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος, Πνευμονολογική Κλινική ΝΓΝΜ “Α. Φλέμιγκ”

Λέξεις κλειδιά: Πνευμονία της κοινότητας, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, κριτήρια βαρύτητας, διάγνωση, θεραπεία, πρόγνωση, παθογόνα, σήψη, πολυοργανική ανεπάρκεια

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ως βαρειά πνευμονία της κοινότητας χαρακτηρίζεται η πνευμονία της κοινότητας που απαιτεί νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Οι λόγοι για τους οποίους απαιτείται συνήθως αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών στη ΜΕΘ, είναι: α) Αναπνευστική ανεπάρκεια, β) αιμοδυναμική αστάθεια, γ) παρακολούθηση και αντιμετώπιση δυσλειτουργιών άλλων οργάνων. Ουσιαστικά πρόκειται για πνευμονία που επιπλέκεται από βαρεία σήψη ή και πολυοργανική ανεπάρκεια. Η βαρειά πνευμονία της κοινότητας είναι ένα σύνδρομο με ιδιαίτερα υψηλή θνητότητα (20-50%), γεγονός που επιβάλλει έγκαιρη αναγνώριση και άμεση και επιθετική αντιμετώπιση. Παράλληλα, επιβάλλονται διαγνωστικοί χειρισμοί για αναζήτηση του υπεύθυνου παθογόνου, οι οποίοι, σε επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να έχουν και επεμβατικό χαρακτήρα. Έχουν προταθεί διάφορα αντικειμενικά κριτήρια που διευκολύνουν στην αναγνώριση αυτών των ασθενών υψηλού κινδύνου. Η χορηγούμενη έμπειρική αγωγή πρέπει να καλύπτει έναντι πνευμονιόκοκκου, Gram (-) βακίλλων και *Legionella Pneumophila*. *Πνεύμων 2003, 16(2):126-141.*

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως βαρειά πνευμονία της κοινότητας (ΠΚ) χαρακτηρίζεται συνήθως η πνευμονία που απαιτεί νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Ωστόσο, η πολιτική εισαγωγών σε ΜΕΘ για ΠΚ, ποικίλλει σημαντικά από χώρα σε χώρα και από νοσοκομείο σε νοσοκομείο, ανάλογα με τον αριθμό των διαθέσιμων κρεβατιών. Το αποτέλεσμα είναι να υπάρχει από μελέτη σε μελέτη σημαντική ετερογένεια στα δεδομένα που αναφέρονται για τη βαρεία ΠΚ. Π.χ. σειρές που προέρχονται από τη Μ. Βρετανία, απαρτίζονται από ασθενείς με πολύ βαρύτερη κατάσταση, που συνήθως απαιτούν μηχανικό αερισμό. Η εικόνα διαφέρει σε σειρές από τη Γαλλία ή την Ισπανία, όπου αρκετές εισαγωγές σε ΜΕΘ γίνονται για παρακολούθηση, χωρίς να απαιτείται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής^{1,2}.

Λόγοι εισαγωγής ενός ασθενούς με ΠΚ σε ΜΕΘ μπορεί να είναι^{2,3}:

Αλληλογραφία:
Μάρκου Νικόλαος,
Σχολείου 24, Αγ. Παρασκευή 15342, Αθήνα,
Τηλ: 2106000289, 2108038112, 2108038110,
Fax: 2108038486,
e-mail: nikolaos_markou@hotmail.com

- α) Αναπνευστική ανεπάρκεια, ιδίως όταν απαιτείται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Επεμβατικός μηχανικός αερισμός μπορεί να απαιτηθεί στους μισούς ή και περισσότερους ασθενείς με βαρεία ΠΚ, ανάλογα και με τη σειρά. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς δεν εμφανίζουν οξεία αναπνευστική δυσχέρεια του ενήλικα (ARDS). ARDS επιπλέκει τη βαρεία ΠΚ περίπου στο 10% των περιπτώσεων.
- β) Αιμοδυναμική αστάθεια. Περίπου 20% των ασθενών που εισάγονται σε ΜΕΘ λόγω ΠΚ εμφανίζουν σηπτικό shock. Η θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να υπερβεί το 60%⁴. Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι σε ΠΚ σε ως τότε υγιή άτομα είναι ασυνήθιστη η εμφάνιση σηπτικού shock. Επί αιμοδυναμικής αστάθειας σε τέτοιους ασθενείς πρέπει να αναζητούνται και άλλοι παράγοντες αιμοδυναμικής επιβάρυνσης (π.χ. αιμορραγία ή καρδιογενές shock)⁵. Υπενθυμίζεται ωστόσο ότι σε φαινομενικά υγιή άτομα, που έχουν όμως λειτουργική ή ανατομική ασπληνία, η πνευμονία μπορεί να έχει κεραινοβολό χαρακτήρα και να συνοδεύεται από σηπτικό shock⁵.
- γ) Παρακολούθηση και αντιμετώπιση άλλων δυσλειτουργιών οργάνων είτε στο πλαίσιο των συστηματικών επιπτώσεων της πνευμονίας είτε λόγω υποκείμενου νόσου.

Οι ασθενείς με βαρεία πνευμονία αποτελούν μικρό ποσοστό (5-10%) των ατόμων με ΠΚ που απαιτεί νοσοκομειακή νοσηλεία¹. Μόνο το 1/3 των περιπτώσεων αυτών αφορά σε προηγουμένως υγιή άτομα, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς είναι άτομα με χρόνια υποκείμενα νοσήματα (ΧΑΠ, χρόνιες καρδιοπάθειες, σακχαρώδης διαβήτης)². Μία σημαντική ομάδα υψηλού κινδύνου αποτελούν οι χρόνιοι αλκοολικοί. Σε άτομα με ιστορικό κατάχρησης οινόπνευματος, μπορεί να παρατηρηθεί ιδιαίτερα βαρεία νόσος από συνηθισμένα ή και λιγότερο συνηθισμένα παθογόνα (π.χ. *Klebsiella*, *Acinetobacter*). Σε νέους αλκοολικούς έχει περιγραφεί βαρύτητα εικόνα πνευμονιοκοκκικής σήψης, το σύνδρομο ALPS (= alcoholism, leukopenia, pneumococcal sepsis) με θνητότητα πάνω από 80%. Συχνά σε αυτό το πλαίσιο παρατηρείται επιπλέον, shock και πολυοργανική ανεπάρκεια⁶.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗ ΜΕΘ

Αν και έχουν γίνει αρκετές απόπειρες καθορισμού των κριτηρίων βαρείας ΠΚ τα τελευταία χρόνια, τα ακριβή κριτήρια εισαγωγής στη ΜΕΘ εξακολουθούν να παραμένουν μάλλον ασαφή. Όσο για τα κλασσικά συστήματα εκτίμησης της βαρύτητας ασθενών στη ΜΕΘ (π.χ. APACHE II score), είναι δύσκολο να χρησιμοποιηθούν εκτός ΜΕΘ και δεν έχει επιχειρηθεί η ένταξή τους σε αλγόριθμους που σχετίζονται με απόφαση εισαγωγής σε ΜΕΘ^{2,7}.

Τα πιο εύχρηστα ίσως κριτήρια βαρείας νόσου είναι της Βρετανικής Εταιρείας Νοσημάτων Θώρακα (British Thoracic Society - BTS), που θα παρατεθούν στην αναθεωρημένη μορφή τους. Σύμφωνα με την BTS, αυξημένος κίνδυνος θανάτου από πνευμονία υφίσταται όταν πληρούνται τουλάχιστον τα δύο από τα παρακάτω τέσσερα κριτήρια^{8,9}:

- Σύγχυση (που δεν προϋπήρχε). Για την εκτίμησή της μπορεί να χρησιμοποιηθεί το abbreviated-mental test score. Αξιολογούνται τιμές ≤ 8 (δες πίνακα 1).
- Ουρία $> 8 \text{ mmol/l}$
- Αναπνευστική συχνότητα ≥ 30 αναπνοές/λεπτό
- Συστολική πίεση $< 90 \text{ mmHg}$ ή διαστολική πίεση $\leq 60 \text{ mmHg}$.

Ασθενείς με δύο ή περισσότερους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες θεωρείται ότι έχουν βαρεία πνευμονία της κοινότητας. Ασθενείς με ένα δυσμενή προγνωστικό παράγοντα, έχουν επίσης σχετικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Σε ασθενείς με ένα δυσμενή

Πίνακας 1. *Abbreviated mental test*⁹. Αξιολόγηση του βαθμού σύγχυσης του ασθενούς. Κάθε ορθή απάντηση χρεώνεται με ένα βαθμό. Score ≤ 8 ορίζει την παρουσία διανοητικής σύγχυσης, στα τροποποιημένα κριτήρια της BTS.

Υποβάλλονται στον ασθενή οι ακόλουθες 10 ερωτήσεις:

- Ποια είναι η ηλικία σας
- Ποια είναι η ημερομηνία γεννήσεως
- Τι ώρα έχουμε (με προσέγγιση ώρας)
- Σε ποιο νοσοκομείο είστε
- Αναγνώριση δύο προσώπων (π.χ. γιατρός, νοσηλεύτης)
- Ποια είναι η διεύθυνσή σας
- Πότε έγινε ο 1ος Παγκόσμιος πόλεμος
- Ποιος είναι ο Πρόεδρος Δημοκρατίας/πρωθυπουργός
- Μετρήστε προς τα πίσω ξεκινώντας από το 20

προγνωστικό παράγοντα, για την απόφαση νοσηλείας σε ΜΕΘ συνεκτιμώνται τα ακόλουθα: α) ηλικία ≥ 50 ετών, β) συνυπάρχοντα νοσήματα, γ) $\text{SaO}_2 < 92\%$ ή $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, δ) αμφοτερόπλευρη ή πολυλοβώδης νόσος στην ακτινογραφία θώρακα.

Πρόσφατη προοπτική αξιολόγηση των τροποποιημένων κριτηρίων της BTS, σε ένα πληθυσμό ασθενών που νοσηλεύθηκαν με πνευμονία κοινότητας, έδωσε ευαισθησία 78%, ειδικότητα 68% και αρνητική προγνωστική αξία 95%¹⁰. Από συγκεντρωτικά στοιχεία από τις μέχρι τώρα μελέτες που αφορούν στα κριτήρια της BTS, προκύπτει συνολικά ευαισθησία 83%, ειδικότητα 70%, αρνητική προγνωστική αξία 97% και θετική προγνωστική αξία 26%⁹. Φαίνεται λοιπόν ότι τα κριτήρια της BTS αποτελούν ένα απλό και αρκετά αξιόπιστο τρόπο ταυτοποίησης ασθενών ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου, οι οποίοι χρήζουν νοσηλείας σε ΜΕΘ.

Κριτήρια βαρειάς νόσου διατυπώθηκαν επίσης από την Αμερικανική Εταιρεία Νοσημάτων Θώρακα (American Thoracic Society-ATS)¹¹. Τα κριτήρια αυτά είχαν ευαισθησία 98% αλλά ειδικότητα μόλις 32% και θετική

προγνωστική αξία 24 %¹². Οι Ewig S et al έχουν προτείνει τροποποίηση των κριτηρίων της ATS. Η ευαισθησία των τροποποιημένων κριτηρίων ήταν 78%, η ειδικότητά τους 94 % και η θετική προγνωστική αξία 75%¹². Η ATS, στην πρόσφατη αναθεώρηση των οδηγιών της, συστήνει είτε τη χρήση των αρχικών 9 κριτηρίων (μειζόνων και ελασσόνων) είτε τη χρήση των τροποποιημένων κριτηρίων των Ewig et al (Πίνακας 2). Προσθέτει ότι είναι πιθανό και άλλα κριτήρια όπως η παρουσία σύγχυσης ή η αύξηση της ουρίας να έχουν επίσης αξία, αλλά δεν έχει μελετηθεί αν η συνεκτίμησή τους βελτιώνει την προγνωστική αξία των κριτηρίων της ATS¹³.

Η ERS από την πλευρά της συστήνει εισαγωγή στη ΜΕΘ επί παρουσίας ή επιμονής ενός από τα παρακάτω¹⁴:

- Βαρεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Θεωρείται παρούσα όταν υπάρχει ένα από τα ακόλουθα: α) Αναπνευστική συχνότητα > 30 αναπνοές/λεπτό, β) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250 \text{ mmHg}$ ($< 200 \text{ mmHg}$ σε ασθενείς με ΧΑΠ), γ) Ανάγκη μηχανικού αερισμού, δ) Αύξηση του μεγέθους της σκίασης κατά 50% και πλέον κατά

Πίνακας 2. Κριτήρια διάγνωσης βαρειάς πνευμονίας της κοινότητας^{9,11}. Οι οδηγίες της ATS και οι τροποποιήσεις τους. Η παρουσία δύο ελασσόνων ή ενός μειζονος κριτηρίου θεωρείται αρκετή για τον χαρακτηρισμό μίας πνευμονίας ως βαρειάς.

ATS (1993)	Ewig S, et al
A. Ελάσσονα κριτήρια που αξιολογούνται κατά την εισαγωγή του ασθενούς	
• Αναπνευστική συχνότητα > 30 αναπνοές/λεπτό • $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250 \text{ mmHg}$ • Αμφοτερόπλευρα διηθήματα ή προσβολή που αφορά σε περισσότερους των δύο λοβών στην ακτινογραφία θώρακα • Συστολική αρτηριακή πίεση $< 90 \text{ mmHg}$ • Διαστολική αρτηριακή πίεση $< 60 \text{ mmHg}$	• $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250 \text{ mmHg}$ • Προσβολή που αφορά σε περισσότερους των δύο λοβών στην ακτινογραφία θώρακα • Συστολική αρτηριακή πίεση $< 90 \text{ mmHg}$
B. Μείζονα κριτήρια που αξιολογούνται κατά την εισαγωγή του ασθενούς ή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας	
• Ανάγκη μηχανικού αερισμού • Αύξηση μεγέθους των διηθημάτων κατά $\geq 50\%$, με ταυτόχρονη απουσία κλινικής ανταπόκρισης ή και περαιτέρω κλινική επιδείνωση παρά την αγωγή • Ανάγκη αγγειοσπαστικών φαρμάκων για περισσότερες από 4 ώρες • Κρεατινίνη ορού $\geq 2 \text{ mg/dl}$ (ή αύξηση $\geq 2 \text{ mg/dl}$ σε προϋπάρχουσα νεφρική νόσο ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοδιύλυση)	• Ανάγκη μηχανικού αερισμού • Ανάγκη αγγειοσπαστικών φαρμάκων για περισσότερες από 4 ώρες

τις πρώτες 48 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο.

- Αιμοδυναμική αστάθεια. Θεωρείται παρούσα όταν υπάρχει ένα από τα ακόλουθα: α) συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση < 60 mmHg, β) ανάγκη αγγειοδραστικών φαρμάκων για περισσότερες από 4 ώρες, γ) παραγωγή ούρων < 20 ml/ώρα επί απουσίας υποογκαιμίας).
- Μεταβολικά και αιματολογικά κριτήρια όπου αρκεί ένα από τα ακόλουθα): α) pH < 7,30, β) διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, γ) οξεία νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοδιύλωση.
- Άλλες βαριές ανεπάρκειες οργάνων.

Η Εταιρεία Λοιμώξεων των ΗΠΑ (Infectious Diseases Society of America - IDSA) χρησιμοποιεί για την εκτίμηση βαρύτητας των ασθενών με ΠΚ τον δείκτη PSI (pneumonia severity index)¹⁵. Ασθενείς με PSI V θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν βαρεία ΠΚ. Ο προγνωστικός κανόνας της Εταιρείας Λοιμώξεων των ΗΠΑ δεν αναπτύχθηκε ωστόσο με κύριο στόχο τον προσδιορισμό ασθενών με βαρεία ΠΚ που απαιτούν νοσηλεία σε ΜΕΘ, αλλά για τη διάκριση ασθενών που απαιτούν νοσοκομειακή νοσηλεία από εκείνους οι οποίοι μπορούν να νοσηλευθούν στο σπίτι. Σε πρόσφατη μελέτη, μόλις 23 από τους 105 ασθενείς με PSI V χρειάστηκε να νοσηλευθούν σε ΜΕΘ, ενώ υπήρχαν και μερικοί ασθενείς με χαμηλότερο PSI που απαιτήσαν νοσηλεία σε ΜΕΘ¹⁶.

Άσχετα από το ποιο σύστημα κριτηρίων χρησιμοποιείται, αυτό που έχει μεγαλύτερη σημασία είναι η ευαισθητοποίηση των ιατρών του τμήματος επειγόντων περιστατικών, ώστε να εξασφαλίζεται έγκαιρη αναγνώριση, στενή παρακολούθηση και επιθετική αντιμετώπιση των ασθενών με βαρεία πνευμονία της κοινότητας, πριν αρχίσει έκπτωση λειτουργίας ζωτικών οργάνων. Υπενθυμίζεται ότι ο κλινικά σταθερός ασθενής με βαρεία πνευμονία της κοινότητας, ο οποίος απαιτεί υψηλά μείγματα οξυγόνου, μπορεί μέσα σε λίγες ώρες να εμφανίζει shock, ανουρία ή να χρειάζεται διασωλήνωση. Οι πρώτες ώρες από την υποδοχή του ασθενούς ως την είσοδο στη ΜΕΘ έχουν μεγάλη σημασία. Σε ασθενείς που συγκεντρώνουν χαρακτηριστικά βαρείας πνευμονίας της κοινότητας και δεν μεταφέρονται άμεσα σε ΜΕΘ επιβάλλεται, πλην του ολοκληρωμένου διαγνωστικού ελέγχου και της έγκαιρης διόρθωσης τυχόν φυσιολογικών εκτροπών (π.χ. με χορήγηση όγκου), η άμε-

ση έναρξη αντιβίωσης, η τακτική και συχνή επαναξιολόγηση της κατάστασης από τον θεράποντα και η εκτίμηση από εντατικόλόγο. Ίσως ο καταλληλότερος χώρος για την αρχική τουλάχιστον αντιμετώπιση ασθενών με βαρεία πνευμονία κοινότητας, που δεν απαιτούν άμεση έναρξη μηχανικού αερισμού ή αιματηρό αιμοδυναμικό monitoring, θα ήταν ένα τμήμα αυξημένης φροντίδας (ΜΑΦ)⁷.

Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν έλλειψη ευαισθητοποίησης των ιατρών όσον αφορά τη βαρεία πνευμονία της κοινότητας. Σε μία μελέτη στην Αγγλία, με 60 ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας που απαιτήσαν εισαγωγή σε ΜΕΘ, στις 8 περιπτώσεις η εισαγωγή έγινε μετά από καρδιοαναπνευστική ανακοπή στο τμήμα. Αναδρομικά διαπιστώθηκε ότι οι 6 από τους 8 ασθενείς συγκεντρώναν τα κριτήρια βαρείας πνευμονίας της κοινότητας και θα έπρεπε να νοσηλεύονται εξ αρχής σε ΜΕΘ¹⁷. Σε μία αναδρομική μελέτη που αφορούσε σε θανάτους που σχετιζόνταν με πνευμονία της κοινότητας σε άτομα κάτω των 65 ετών, διαπιστώθηκε ότι σε αρκετές περιπτώσεις είχε προηγηθεί ανεπαρκούς φροντίδας, που περιλάμβανε μεταξύ άλλων υποεκτίμηση της βαρύτητας της κατάστασης, καθώς και παράλειψη απαραίτητων εξετάσεων¹⁸. Για την Ελλάδα δυστυχώς δεν υπάρχουν στοιχεία.

ΥΠΕΥΘΥΝΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ

Πληροφορίες για τα παθογόνα που ενέχονται στη βαρεία ΠΚ παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Πρέπει να τονιστούν τα ακόλουθα σημεία^{2,3,16,17,19-31}:

- Το συχνότερο αίτιο παραμένει ο πνευμονιόκοκκος (*S. pneumoniae*).
- Υπάρχουν πολύ μεγάλες διαφορές στη συχνότητα των υπόλοιπων αιτιών από τόπο σε τόπο και από μελέτη σε μελέτη. Έτσι η συμμετοχή της *Legionella* ποικίλει από 3% μέχρι 30%, των Gram (-) εντεροβακτηριοειδών από 2% μέχρι 11-34%, της *P. Aeruginosa* από 1-5%, του αιμόφιλου από 2-15% και του μυκοπλάσματος από 1-7%.
- Αρκετές περιπτώσεις βαρείας πνευμονίας οφείλονται σε μάλλον ασυνήθη παθογόνα.
- Είναι αυξημένη η εκπροσώπηση των Gram (-), περιλαμβανόμενης - σε ορισμένες ομάδες ασθενών - και της *P. aeruginosa*. Αποτελούν συχνά αίτια της πνευ-

Πίνακας 3. Η βαρεία πνευμονία της κοινότητας - υπεύθυνα παθογόνα. *MV* = μηχανικός αερισμός, *mp* = μυκόπλασμα πνευμονίας. Τα ποσοστά για τα επιμέρους παθογόνα είναι επί τοις εκατό του συνόλου των διαγνωσμένων πνευμονιών. *αποκλειστικά ασθενείς με “λοβώδη” πνευμονία, ** η μελέτη αυτή δεν περιλαμβάνει ασθενείς που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ αλλά ασθενείς με *PSI* (*pneumonia severity index*) *V*.

Αναφορά	n	<i>MV</i> (%)	<i>S. pneumoniae</i> (%)	<i>L. Pneumophila</i> (%)	Άλλα άτυπα (%)	<i>Haemophilus</i> (%)	<i>S. aureus</i> (%)	Gram(-) βάκιλλοι (%)	Άλλα (%)	Αγνωστο (%)	Θνητότητα (%)
19	50	88	39	36,6	2%mp, 4% ιοί		12	0		18	50
20	73*	86,3	45,5	0	0		5,3	40,3 <i>K. Pneumoniae</i> 1,8 <i>E. coli</i> , 1,8 <i>Serratia</i> , 1,8 <i>Proteus</i>		22	53
21	36		46	12	4 ιοί	12	12	0	8 <i>P. Carinii</i> , 4 <i>M. Tuberculosis</i>	19	
22	67		37,5	21,8	3,1 γρίπη	6,3	3,1	25 <i>K. pneumoniae</i> , 3,1 <i>Serratia</i> , 3,1 <i>Salmonella</i> sp, 3,1 <i>Acinetobacter</i> sp 3,1 <i>P. multocida</i> 6,3 <i>μύκητες</i> , 3,1 <i>M. Tuberculosis</i> 3,1 <i>P. Carinii</i>		52,3	20,8
23	44		16	25	14 <i>Chl. pneumoniae</i>	15		10			
24	92		29	27	13 mp	0	2	19		48	
25	196		32				8,7	14,3			
17	60	88	31,4	20	11 mp 2,9 γρίπη	20	14,3	2,9 <i>E. coli</i>		58	53
26	58	72,4	37,1	22,8	2,8 ιός γρίπης	0	0	11,4 (<i>K. pneumoniae</i> / <i>E. coli</i> / <i>Serratia</i> / <i>P. Multocida</i>)	11 <i>M. Tuberculosis</i> 8,5 <i>P. Carinii</i> 10	39,7	22,4
27	132		45	4,3	1,1 mp, 1,1 <i>Chlamydia psittacosis</i> , 2,1 <i>Coxiella Burnetti</i> , 7,5 ιοί	15	5,3	15 (7,5 <i>E. coli</i> , 6,4 <i>K. pneumoniae</i> , 1,1 <i>P. Multocida</i>)	<i>Streptococcus</i> sp. 3,2 <i>Moraxella</i>	28	24
28	299	49,8	40,6	0	2,5 <i>χλαμύδια</i> 1 mp	13,2	28,9	7,1 <i>E. coli</i> , 4,06 <i>Proteus</i> , 11,1 <i>K. pneumoniae</i> / <i>Enterobacter</i> / <i>Serratia</i> 4,06 <i>P. Aeruginosa</i> 1,5 <i>Acinetobacter</i> sp 2,8 <i>E. coli</i> , 1,9 <i>K. Pneumoniae</i> , 2,8 <i>P. Aeruginosa</i>	6,6 <i>Strepto-</i> <i>coccus</i> sp, 6,1 <i>Moraxella</i>	34,1	28,5
29	262		28	19,6	7,4 mp, 4,6 ιοί, 3,7 <i>Chlamydia psittacosis</i>	9,3	9,3	27,1 6,3 <i>E. Coli</i> , 2,1 <i>Serratia</i> , 2,1 <i>Proteus</i> , 8,5 <i>P. Aeruginosa</i> 5,1	3,7	59	
30	335	46,9	40,7			14	29,9			36,1	40
31	89	57	44,7	4,2	6,2 mp, 12,8 <i>χλαμύδια</i> , 8 <i>Coxiella Burnetti</i> , 10,5 ιοί	10,5	4,2		53	29	
16**	105	18,1	55,9	13,6		5,1				41,9	29,5

μονίας της κοινότητας που συνοδεύεται από σηπτικό shock⁴. Σε μία πρόσφατη μελέτη η θνητότητα της βαρειάς πνευμονίας της κοινότητας από Gram (-) βακίλλους ανερχόταν σε 55,5%³¹.

- Φαίνεται ότι, σε σχέση με τις πνευμονίες της κοινότητας εν γένει, η συμβολή των ατύπων παθογόνων στη βαρεία πνευμονία της κοινότητας είναι πολύ μικρότερη – με εξαίρεση τη *Legionella*. Η συμβολή της τελευταίας ποικίλλει πολύ από μελέτη σε μελέτη και φαίνεται ότι σχετίζεται με συγκεκριμένες γεωγραφικές και επιδημιολογικές εστίες.
- Το μυκόπλασμα συνήθως προκαλεί ήπιας έως μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις, δεν είναι αδύνατο όμως να προκαλέσει νόσο που να απαιτεί εισαγωγή σε ΜΕΘ. Σε τέτοιες περιπτώσεις η θνητότητα φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με εξωπνευμονικές εκδηλώσεις της νόσου χωρίς να αποκλείεται ωστόσο και η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια
- Ο αδενοϊός, οι ιοί της γρίπης Α και Β, ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός αλλά και η ανεμευλογιά και η ιλαρά μπορούν να προκαλέσουν βαρεία πνευμονία που να απαιτεί διασωλήνωση.
- Μερικές φορές, στη βαρεία πνευμονία της κοινότητας, είναι δυνατό να ενέχονται περισσότερα του ενός παθογόνα (π.χ. ταυτόχρονα πνευμονιόκοκκος και αιμόφιλος).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Παρά τις επιφυλάξεις που υπάρχουν για τη σκοπιμότητα της αναζήτησης του υπεύθυνου παθογόνου στην πνευμονία της κοινότητας, όλοι οι ασθενείς με βαρεία πνευμονία κοινότητας πρέπει να υποβάλλονται σε^{2,3,13,15}:

- Gram χρώση πτυέλων και καλλιέργειες αίματος και πτυέλων. Υπενθυμίζεται ότι η απουσία *S. aureus* ή Gram (-) μικροβίων σε αξιόπιστο δείγμα πτυέλων, που λαμβάνεται προ της έναρξης αντιβίωσης, κάνει απίθανο το ενδεχόμενο, αυτά να ευθύνονται για την πνευμονία. Η κυριαρχική παρουσία λογχόσχημων Gram (+) διπλόκοκκων σε Gram χρώση αξιόπιστου δείγματος πτυέλων είναι πολύ ισχυρή ένδειξη υπέρ πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας.
- Επί σημαντικής πλευριτικής συλλογής πρέπει να γίνεται διαγνωστική θωρακοκέντηση και εξετάσεις του πλευριτικού υγρού.

- Έλεγχος στα ούρα για αντιγόνο έναντι της *Legionella*, ιδίως αν ο ασθενής υπερβαίνει το 40ό έτος, είναι ανοσοκατασταλμένος, δεν ανταποκρίνεται στις β-λακτάμες, έχει συμβατή κλινική εικόνα ή υπάρχει σχετική επιδημία.
- Τα τελευταία χρόνια στο διαγνωστικό οπλοστάσιο έχει προστεθεί μία νέα μέθοδος για τη διάγνωση πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων, η ταχεία (εντός 15 λεπτών) ανίχνευση με ανοσοχρωματογραφική μέθοδο στα ούρα πολυσακχαριδικού αντιγόνου για τον πνευμονιόκοκκο. Σε ασθενείς με βακτηριακή πνευμονιοκοκκική πνευμονία, η ευαισθησία της μεθόδου είναι στην περιοχή του 70-80%. Σε ασθενείς με πιθανή πνευμονιοκοκκική πνευμονία (πνευμονιόκοκκος στα πτύελα), η ευαισθησία είναι αρκετά χαμηλότερη (40-60%). Ενδιαφέρον είναι ότι στο 25,7% των ατόμων με πνευμονία, χωρίς ανίχνευση κάποιου παθογόνου με άλλα μέσα, ανιχνεύεται αντιγόνο για τον πνευμονιόκοκκο στα ούρα. Η ειδικότητα της μεθόδου είναι πολύ υψηλή (97,2%)³²⁻³⁴.
- Ορολογικός, (έλεγχος δύο δείγματα με διαφορά δύο εβδομάδων) για *Legionella*, μυκόπλασμα, χλαμύδια πνευμονίας, πυρετό Q, ιούς γρίπης Α και Β, ιούς παραινφλουέντσας 1 – 3, αναπνευστικό συγκυτιακό ιό και αδενοϊούς. Τα δείγματα μπορούν να διατηρηθούν σε ψύξη και να εξετασθούν σε δεύτερο χρόνο αν η πορεία της πνευμονίας εγείρει ερωτηματικά.
- Στον μη διασωληνωμένο ασθενή μπορεί να συζητηθεί διαθωρακική αναρρόφηση με λεπτή βελόνα, εφόσον ο ασθενής είναι συνεργάσιμος.
- Στον διασωληνωμένο ασθενή μπορούν να γίνουν ποσοτικές καλλιέργειες υλικού που έχει ληφθεί με βρογχοσκοπικές τεχνικές (προστατευμένη βούρτσα ή BAL). Μία άλλη προσέγγιση είναι οι ποσοτικές καλλιέργειες υλικού που αναρροφάται από την τραχεία^{35,36}.

Πρέπει να τονιστεί ότι η απόπειρα ταυτοποίησης του υπεύθυνου παθογόνου δεν δικαιολογεί σημαντική καθυστέρηση της έναρξης αγωγής.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΕΠΙΛΟΓΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΣΧΗΜΑΤΟΣ

Η άμεση έναρξη αντιβίωσης και η επιλογή κατάλληλου αντιβιοτικού έχουν μεγάλη σημασία για την καλή έκβαση της ΠΚ^{2,13-15}. Η σημασία της εξ αρχής κατάλλη-

λης αγωγής στη βαρειά ΠΚ, τονίζεται από τα ευρήματα των Leroy et al σε μεγάλη σειρά ασθενών που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ: Ενώ όταν η αρχική εμπειρική αγωγή της πνευμονίας ήταν επαρκής η θνητότητα ήταν 10%, σε ακατάλληλη αρχική αγωγή και με απουσία κλινικής βελτίωσης στις πρώτες 72 ώρες, η θνητότητα εξαπλασιαζόταν. Επιπλέον, ακόμα και αν γινόταν σε δεύτερο χρόνο τροποποίηση της αγωγής βάσει καλλιέργειών, η κακή έκβαση δεν άλλαζε (ανάλογη εμπειρία υπάρχει και σε ασθενείς με VAP)²⁸.

Η αρχική αγωγή στην ΠΚ είναι, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, κατ' ανάγκη εμπειρική, καθώς είναι πλέον σαφές ότι η κλινική και ακτινολογική εικόνα δεν επιτρέπει να πιθανολογήσει κανείς με ασφάλεια το υπεύθυνο παθογόνο. Σε ασθενείς στους οποίους η Gram χρώση ή άλλη ταχεία διαγνωστική εξέταση υποδηλώνει συγκεκριμένο παθογόνο (π.χ. όταν έχουμε κυριαρχική παρουσία ενός μικροβίου με χαρακτηριστική μορφολογία σε αξιόπιστο δείγμα πτυέλων), είναι δυνατός ο περιορισμός του αντιμικροβιακού φάσματος και η χορήγηση αγωγής εστιασμένης στο παθογόνο. Ωστόσο στις περισσότερες περιπτώσεις ΠΚ τέτοιες πληροφορίες απουσιάζουν και επομένως, η πλειοψηφία των ασθενών αντιμετωπίζεται αρχικά με μία "επιδημιολογική" προσέγγιση. Τα υπεύθυνα παθογόνα πιθανολογούνται με βάση την κλινική βαρύτητα της πνευμονίας και την παρουσία παραγόντων κινδύνου και χορηγείται αγωγή που να καλύπτει όλα τα πιθανά για τον συγκεκριμένο ασθενή μικρόβια, χωρίς να λαμβάνονται υπόψη τα ιδιαίτερα κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά της νόσου. Στην περίπτωση της βαρειάς ΠΚ, αυτό σημαίνει κάλυψη για *S. pneumoniae*, Gram (-) βάκιλλους, και *Legionella*. Σε ασθενείς με σοβαρή πιθανότητα εισρόφησης συστήνεται κάλυψη και για αναερόβια (όπως π.χ. β-λακτάμη με αναστολέα λακταμάσης, κλινδαμυκίνη ή και ιμιπενέμη)^{2,13,15}.

Την τελευταία δεκαετία έχουν εμφανιστεί σημαντικές αλλαγές στην αντιμετώπιση της ΠΚ. Οι αλλαγές αυτές είναι αποτέλεσμα της αυξανόμενης γνώσης για τα υπεύθυνα παθογόνα, για την επιδημιολογία και τους παράγοντες κινδύνου της νόσου, των μεταβολών στην ευαισθησία των υπεύθυνων μικροοργανισμών, καθώς και της εμφάνισης νεότερων αντιβιοτικών. Οι μεταβολές αυτές αποτυπώνονται και στις οδηγίες που έχουν διατυπώσει διάφορες επιστημονικές εταιρείες για την

αγωγή της πνευμονίας της κοινότητας. Πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι οι διάφορες συστάσεις και οδηγίες παρέχουν μεν κατευθύνσεις αλλά έχουν απλώς ενδεικτική αξία. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να προσαρμόζονται στα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα καθώς και στα τοπικά στοιχεία αντιμικροβιακής αντοχής. Υπενθυμίζεται ότι δεν υπάρχουν διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες που να τεκμηριώνουν ότι η εφαρμογή κάποιων από αυτές τις συστάσεις συνοδεύεται από βελτιωμένη έκβαση σε ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας. Στον πίνακα 4 παρατίθενται οι πιο πρόσφατες συστάσεις για τη θεραπεία της βαρειάς ΠΚ.

Στις πρόσφατες οδηγίες της ATS ιδιαίτερα συζητήσιμη είναι η χρήση της Gram χρώσης¹³. Όπως ήδη αναφέρθηκε, όταν η Gram χρώση υποδηλώνει συγκεκριμένο παθογόνο συστήνεται περιορισμός του φάσματος¹⁵. Ωστόσο η ATS, ακόμα και όταν η Gram χρώση επιβεβαιώνει με μεγάλη πιθανότητα την παρουσία συγκεκριμένου μικροβίου, διστάζει να περιορίσει το εμπειρικό αντιμικροβιακό φάσμα - και ειδικότερα να διακόψει την αγωγή για άτυπα. Ο λόγος είναι ο φόβος μεικτής λοίμωξης. Αντίθετα, αξιολογεί και την απλή ανεύρεση ενός μικροβίου στη Gram χρώση χωρίς να θεωρεί απαραίτητη την κυριαρχική παρουσία του στο πλακάκι και διευρύνει την εμπειρική αγωγή ώστε να καλύπτει και το εν λόγω μικρόβιο, παρά τη μικρή πιθανότητα να είναι πραγματικά παθογόνο. Δεν είναι τεκμηριωμένο το όφελος από μία τέτοια προσέγγιση, όπως άλλωστε δεν είναι ξεκάθαρες και οι όποιες συνέπειες της παρουσίας ενός άτυπου ως συμπαθογόνου σε μικροβιακή λοίμωξη. Η πρακτική αυτή είναι σαφές πάντως ότι ενέχει τον κίνδυνο περαιτέρω επέκτασης φαινομένων ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά.

Κοινό σημείο όλων των οδηγιών για τη θεραπεία της ΠΚ, είναι η εμπειρική κάλυψη και για τα άτυπα όταν το υπεύθυνο παθογόνο δεν είναι γνωστό. Αρκετές αναδρομικές μελέτες τα τελευταία χρόνια διαπιστώνουν βελτίωση της έκβασης της ΠΚ με αυτή την προσέγγιση³⁷⁻⁴¹, αυτή δε η διαπίστωση αφορά και τη βαρειά ΠΚ⁴².

Ενώ η σκοπιμότητα της εμπειρικής κάλυψης και για τα άτυπα σε ασθενείς με ΠΚ, στην οποία δεν έχουμε ταυτοποίηση του παθογόνου, γίνεται πλέον γενικά αποδεκτή, πρόσφατα δυο αναδρομικές μελέτες σε ασθενείς με βακτηριακή πνευμονιοκοκκική πνευμονία συμπεραίνουν ότι η χορήγηση συνδυασμένης αγωγής (β-λακτά-

Πίνακας 4. Συστάσεις για εμπειρική αγωγή στη βαρειά πνευμονία της κοινότητας^{9,13-15}.

ERS ¹⁴	Κεφαλοσπορίνη 2ης γενιάς (κεφουροξίμη) ή 3ης γενιάς κεφοταξίμη (2gr x 3) ή κεφτριαξόνη (2gr x 1). Συγχωρηγείται οφλοξασίνη ή σιπροφλοξασίνη (ή εναλλακτικά μακρολίδη, π.χ. ερυθρομυκίνη 1 gr x 4 iv), ενώ μπορεί να προστεθεί και ριφαμπικίνη (600 mg x 2 iv)
IDSA ¹⁵	• β-λακτάμη (κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη ή συνδυασμό β-λακτάμης με αναστολέα λακταμασών) μαζί με ερυθρομυκίνη ή αζιθρομυκίνη ή νεότερη κινολόνη • Σε υποψία εισρόφησης, η αγωγή πρέπει να περιλαμβάνει: α) κλινδαμυκίνη ή μετρονιδαζόλη ή β) β-λακτάμη με αναστολέα λακταμασών • Σε ασθενείς με υποψία νόσου από <i>P. aeruginosa</i> (βρογχεκτασίες): αντιψευδομοναδική πενικιλίνη (τικαρσιλλίνη ή πιπερακιλλίνη σε συνδυασμό με αναστολέα β-λακταμασών) ή καρβαπενέμη ή κεφιπίμη. Συνδυάζεται: α) με αμινογλυκοσίδη μαζί με μακρολίδη ή β) με νεότερη κινολόνη
ATS ¹³	• Κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη iv MAZI με νεότερη μακρολίδη iv ή κινολόνη iv • Σε υποψία <i>P. aeruginosa</i> (Παράγοντες κινδύνου: δομική νόσος του πνεύμονα/βρογχεκτασίες, θεραπεία με > 10 mg πρεδνιζόνης ημερησίως, αντιβίωση ευρέως φάσματος για πάνω από 7 ημέρες τον τελευταίο μήνα, υποσιτισμός, υποψία HIV λοίμωξης): Α) IV αντιψευδομοναδική β-λακτάμη (πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, κεφιπίμη, ιμιπενέμη) μαζί με iv αντιψευδομοναδική κινολόνη (σιπροφλοξασίνη). Β) IV αντιψευδομοναδική β-λακτάμη μαζί με iv αμινογλυκοσίδη και iv νεότερη μακρολίδη ή νεότερη κινολόνη
BTS ⁹	β-λακτάμη iv (αμοξυσιλίνη - κλαβουλανικό 1,2 gr x 3 iv ή κεφουροξίμη 1,5 gr x 3 iv ή κεφτριαξόνη 2 gr x 1 iv) μαζί με μακρολίδη (ερυθρομυκίνη 500 mg x 4 iv ή κλαριθρομυκίνη 500 mg x 2 iv) και ενδεχομένως και ριφαμπικίνη (600 mg 1 x 2 iv). Εναλλακτικά μπορεί να δοθεί νεότερη κινολόνη iv σε συνδυασμό με β-λακτάμη (π.χ. πενικιλίνη iv)

μη με μακρολίδη), σχετιζόταν και σε αυτή την περίπτωση με βελτιωμένη έκβαση. Η εξήγηση αυτού του παράδοξου ευρήματος έγκειται ίσως σε ανοσορρυθμιστικές δράσεις της μακρολίδης ή στο ενδεχόμενο της παρουσίας κάποιου άτυπου συμπαθογόνου^{43,44}. Υπάρχουν πάντως σημαντικές μεθοδολογικές επιφυλάξεις για τα αποτελέσματα αυτών των δύο μελετών. Δεν μπορεί με βάση αυτά τα δεδομένα να συστήνεται προς το παρόν η μη μείωση του εύρους της αντιμικροβιακής αγωγής επί ταυτοποίησης του υπεύθυνου παθογόνου⁴⁵.

Οσον αφορά το φάρμακο που θα προτιμηθεί για κάλυψη των άτυπων στη βαρειά ΠΚ, πρέπει να στοχεύει κυρίως σε άριστη κάλυψη κατά της *L. pneumophila*. Ιστορικά για αυτό το μικρόβιο, φάρμακο εκλογής ήταν η ερυθρομυκίνη (1 gr iv ανά 6ωρο μέχρις απυρεξίας και ακολουθώς po, 500 mgr ανά 6ωρο). Ωστόσο η αζιθρομυκίνη και οι κινολόνες (παλαιότερες και αναπνευστικές), εμφανίζουν πολύ ανώτερη in vitro δράση και μεγαλύτερη διείσδυση ενδοκυττάρια και στους πνευμονικούς ιστούς, ενώ δεν έχουν τα σοβαρά μειονεκτήματα της iv ερυθρομυκίνης (γαστρεντερική δυσανεξία, ανάγκη χορήγησης μεγάλων όγκων υγρών, ερεθισμό φλεβών και ωτοτοξικότητα). Χωρίς να υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η μέχρι σήμερα εμπειρία με αυτά τα

φάρμακα δείχνει ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά^{46,47}. Στα πλεονεκτήματά των κινολονών πρέπει να προστεθούν η βακτηριοκτόνος δράση (ενώ οι μακρολίδες έχουν μόνο βακτηριοστατική δράση) και το ισχυρό μετααντιβιοτικό αποτέλεσμα (post-antibiotic effect). Καθώς οι νεότερες κινολόνες είναι τα δραστικότερα έναντι της *Legionella* φάρμακα αποτελούν ίσως την προτιμότερη κάλυψη για άτυπα σε βαρειά ΠΚ, ιδίως σε άτομα με έκπτωση άμυνας^{48,49}.

Αν και υπάρχουν κλινικοί που χορηγούν νεότερη κινολόνη μαζί με αζιθρομυκίνη σε βαρειά νόσο από *L. pneumophila*, δεν υπάρχουν στοιχεία που να δικαιολογούν τη σκοπιμότητα μίας τέτοιας προσέγγισης, καθώς μάλιστα δεν παρατηρείται αντοχή του μικροβίου στα ειδικά για *Legionella* αντιμικροβιακά. Επίσης, η προσθήκη ριφαμπικίνης σήμερα, με την ύπαρξη νεότερων ιδιαίτερα δραστικών φαρμάκων, δεν πιστεύεται ότι προσφέρει κάποιο όφελος. Η προσθήκη ριφαμπικίνης μπορεί εξάλλου να μειώσει τις στάθμες της κινολόνης, αν και η κλινική σημασία μίας τέτοιας δράσης δεν είναι σαφής. Ριφαμπικίνη μπορεί ενδεχομένως να προστεθεί στην αγωγή σε άτομα με βαρειά νόσο ή ανοσοκαταστολή εφόσον για κάποιο λόγο δεν λαμβάνουν αζιθρομυξίνη ή νεότερη κινολόνη⁴⁶⁻⁴⁹.

Αν και μεταξύ των διαφόρων συστάσεων και προτάσεων ομοφωνίας υπάρχουν διαφοροποιήσεις ως προς την κάλυψη για τα Gram (-) μικρόβια, οι Gram (-) βάκιλλοι πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψιν στη βαρεια ΠΚ. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για ασθενείς με σοβαρά χρόνια υποκείμενα νοσήματα και συχνές νοσηλείες (π.χ. χρόνιοι αναπνευστικοί ασθενείς με σοβαρή μείωση της FEV₁), ασθενείς που έχουν λάβει αντιβίωση για πάνω από 48 ώρες κ.λπ. Σε αυτές τις περιπτώσεις, μία κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς (κεφτριαξόνη, κεφοταξίμη) προσφέρει κάλυψη και για Gram (-) εντεροβακτηριοειδή. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις πρέπει να χορηγείται διπλή αντιβίωση για *P. aeruginosa* (Πίνακας 5). Μία καλή προσέγγιση σε τέτοιες περιπτώσεις, καθώς καλύπτει και για άτυπα, είναι η χορήγηση αντιψευδομοναδικής β-λακτάμης μαζί με κινολόνη. Όσον αφορά τη χρήση αμινογλυκοσίδης, αντί της κινολόνης ως δεύτερου αντιβιοτικού, υπάρχει η πιθανότητα συνέργειας με τις β-λακτάμες έναντι της *P. aeruginosa* και το πλεονέκτημα του χαμηλότερου κόστους. Υπάρχουν ωστόσο δυο σοβαρά μειονεκτήματα: Νεφροτοξικότητα και χαμηλά επίπεδα της αμινογλυκοσίδης στις βρογχικές εκκρίσεις, μειονέκτημα σοβαρό σε ασθενείς με βρογχεκτασίες, ενώ επιπλέον απαιτείται προσθήκη και τρίτου φαρμάκου για τα άτυπα^{2,13,15}.

Σοβαρά ερωτήματα όσον αφορά στη θεραπευτική αγωγή της βαρείας ΠΚ θέτει η μεγάλη διάδοση των ανθεκτικών στην πενικιλίνη στελεχών *S. pneumoniae* τα τελευταία χρόνια. Για την Ελλάδα τα δεδομένα είναι σχετικά φτωχά αλλά αφήνουν την εντύπωση ότι και στη χώρα μας υφίσταται πλέον πρόβλημα και μάλιστα με ανξιοτικές τάσεις, αν και η ακριβής ποσοτικοποίησή του είναι προς το παρόν μάλλον δυσχερής. Ας σημειωθεί πάντως ότι στοιχεία για το 1999 από το Alexander Project ανεβάζουν την αντοχή του πνευμονιόκοκκου στην

πενικιλίνη στην Ελλάδα στο 48,4% και στις μακρολίδες στο 11%⁵⁰.

Φαίνεται ότι ορισμένα β-λακταμικά αντιβιοτικά (πενικιλίνη G σε μεγάλες δόσεις, κεφτριαξόνη) διατηρούν την αποτελεσματικότητά τους στην πνευμονία της κοινότητας εφόσον το MIC της πενικιλίνης για τον *S. pneumoniae* παραμένει ≤ 4 . Ευτυχώς μέχρι σήμερα μεγαλύτερα επίπεδα αντοχής παραμένουν ασυνήθιστα⁵¹. Έτσι, η εμπειρική χρήση της βανκομυκίνης δεν μπορεί με τα σημερινά επίπεδα αντοχής να δικαιολογηθεί στη βαρεία πνευμονία της κοινότητας (εκτός αν συνυπάρχει μηνιγγίτιδα ή αν από το αντιβιογράμμο προκύπτει MIC > 4).

Από τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, την καλύτερη in vitro δραστηριότητα για στελέχη *S. pneumoniae* με ενδιάμεση ή υψηλή αντοχή στην πενικιλίνη έχουν οι κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς (κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη). Η τρίτη κατά σειρά in vitro δραστηριότητας έναντι του πνευμονιόκοκκου β-λακτάμη είναι η αμοξυσιλίνη⁵². Η χορήγηση κεφοταξίμης (1gr x 4) ή κεφτριαξόνης (1gr x 2 ή 2gr x 1) αποτελεί έτσι σήμερα για πολλούς το φάρμακο εκλογής για την πνευμονία της κοινότητας που απαιτεί νοσοκομειακή νοσηλεία, και ακόμα περισσότερο για τη βαρεία πνευμονία της κοινότητας (όπου οι κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς προσφέρουν και κάλυψη έναντι των Gram (-) μικροβίων). Αρκετά αξιόπιστη εναλλακτική λύση για τον *S. pneumoniae* φαίνεται να παραμένει και η χορήγηση αμοξυσιλίνης/κλαβουλανικού, ιδίως σε αυξημένες δόσεις. Σε πρόσφατη προοπτική μελέτη σε ασθενείς με μέτρια έως βαρεία ΠΚ, που αντιμετωπίστηκαν είτε με αμοξυσιλίνη/κλαβουλανικό (2gr/200mg ανά 8 ώρες) ή με κεφτριαξόνη (1gr/24ωρο) δεν υπήρχαν διαφορές στην έκβαση⁵³. Η μέχρι πρόσφατα συνήθης εμπειρική αγωγή της ΠΚ με κεφουροξίμη φαίνεται να υστερεί με βάση τα in vitro και φαρμακοδυναμικά δεδομένα ως προς την κάλυψη για πνευμονιόκοκκο σε σχέση με τα δύο προηγούμενα σχήματα^{15,51,52}.

Οι αναπνευστικές κινολόνες που θεωρητικά θα μπορούσαν να αποτελέσουν μία καλή επιλογή με δεδομένη την καλή τους δραστηριότητα έναντι ανθεκτικού *S. pneumoniae*, Gram (-) βακίλλων και ατύπων, δεν έχουν δοκιμαστεί ως μονοθεραπεία στη βαρεία πνευμονία της κοινότητας. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η προσθήκη κινολόνης (είτε δεύτερης γενιάς είτε νεότερης) στο θεραπευτικό σχήμα αποτελεί μία πολύ καλή επιλογή στη βαρεία ΠΚ καθώς καλύπτει ταυτόχρονα Gram(-) βάκιλλους

Πίνακας 5. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από *P. Aeruginosa*

- δομική νόσος του πνεύμονα (π.χ. βρογχεκτασίες)
- θεραπεία με στεροειδή (> 10 mg πρεδνιζόνης ημερησίως)
- αντιβίωση ευρέως φάσματος για πάνω από 7 ημέρες κατά τον τελευταίο μήνα
- υποσιτισμός
- υποψία HIV λοίμωξης

(και *P. aeruginosa*) και *Legionella pneumophila*^{13,15}.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ - Η ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗΝ ΑΓΩΓΗ

Η ύφεση του πυρετού αποτελεί το πρώτο και σημαντικότερο κριτήριο κλινικής ανταπόκρισης. Αν και σε επιτυχή αγωγή αναμένεται συνήθως υποχώρηση του πυρετού μετά τις 48-72 ώρες, σε ηλικιωμένα άτομα, σε ασθενείς με βαρεία νόσο (π.χ. βακτηριακή πνευμονιοκοκκική πνευμονία) ή σε πνευμονία από *Legionella*, η διάρκεια του πυρετού μπορεί να είναι μεγαλύτερη (5 ή και περισσότερες ημέρες)^{13,15,54}. Σύμφωνα με τη μελέτη PORT⁵⁵, μέχρι την κλινική σταθεροποίηση (απυρεξία, αποκατάσταση διανοητικών διαταραχών και ζωτικών σημείων, δυνατότητα από του στόματος σίτισης), απαιτούνται 3 ημέρες σε ασθενείς με PSI I-III, 4 ημέρες σε ασθενείς με PSI IV και 5 ημέρες σε ασθενείς με PSI V.

Επί βακτηριακής πνευμονίας, οι αιμοκαλλιέργειες γίνονται συνήθως αρνητικές μετά από 24-48 ώρες αγωγής. Το ίδιο περίπου διάστημα απαιτείται για εξαφάνιση του παθογόνου από τις βρογχικές εκκρίσεις. Εξαιρέσεις αποτελούν το μυκόπλασμα της πνευμονίας που μπορεί να επιμένει παρά την κλινικά επιτυχή αγωγή και η *P. aeruginosa*. Επί κλινικής ανταπόκρισης δεν συστήνεται νέος έλεγχος για μικροβιολογική εκρίζωση^{13,15,54}. Θα πρέπει σε αυτό το σημείο να παρατηρήσουμε ότι αν και η βακτηριολογική ίαση δεν αποτελεί κριτήριο ανταπόκρισης στην κλινική πράξη, η βακτηριολογική αποτυχία συνεπάγεται κινδύνους (ανάπτυξη αντοχής, αποικισμό με ανθεκτικά στελέχη, υποτροπές). Επομένως, σε κλινικές μελέτες, η βακτηριολογική ίαση αποτελεί σημαντική παράμετρο της αξιολόγησης ενός αντιβιοτικού και τέτοιες διαφορές καλό είναι να λαμβάνονται υπόψη στην επιλογή αντιβιοτικών⁵⁶.

Η ακτινολογική επιδείνωση, με επέκταση των διηθημάτων ή εμφάνιση πλευριτικής συλλογής υγρού δεν είναι ασυνήθιστη τις πρώτες ημέρες από την έναρξη αγωγής και σε ασθενή που ανταποκρίνεται κλινικά ή έχει ήπια ή μέτριας βαρύτητας πνευμονία, δεν δημιουργεί ιδιαίτερη ανησυχία. Ωστόσο, η ακτινολογική επιδείνωση σε ασθενείς με βαρεία πνευμονία της κοινότητας αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο, ενδεικτικό αυξημένης θνητότητας^{13,15}. Παρακολούθηση της ακτινολογικής εξέλιξης στη διάρκεια της νοσηλείας ενδείκνυται επί υποψίας επιπλοκών ή σε έλλειψη κλινικής ανταπόκρισης^{14,54}.

Γενικά στην ΠΚ, κατά τις πρώτες 72 ώρες, δεν γίνεται τροποποίηση της αγωγής, εκτός αν το επιβάλλουν βακτηριολογικά δεδομένα ή αν υπάρχει θεαματική επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς. Αυτή η προσέγγιση νομιμοποιείται κυρίως στη βαρεία πνευμονία της κοινότητας, όταν επιδεινώνεται περαιτέρω κλινικά και ακτινολογικά. Αν και τα ισχυρά δεδομένα είναι φτωχά, η ATS σε αυτή την περίπτωση θεωρεί θεμιτή επιθετική διαγνωστική αξιολόγηση και ενδεχομένως και τροποποίηση της αντιβίωσης προ της συμπλήρωσης 72 ωρών¹³.

Σε περίπτωση που υπάρχει βακτηριολογική διάγνωση, πρέπει να γίνεται τροποποίηση της αρχικής εμπειρικής αγωγής βάσει αντιβιογράμματος με στόχο τον περιορισμό του εύρους της αντιβίωσης. Η κλινική ανταπόκριση στην αρχική εμπειρική αγωγή δεν αποτελεί επαρκή λόγο για μη τροποποίησή της¹⁵.

Αν ο ασθενής δεν έχει σταθεροποιηθεί κλινικά ως την τρίτη ημέρα, επιβάλλεται προσεκτική κλινική επανεκτίμηση, ιδίως εφόσον δεν υπάρχουν παράγοντες που να δικαιολογούν την καθυστέρηση της ανταπόκρισης ή αν υπάρχει κλινική επιδείνωση μετά το πρώτο 24ωρο της αγωγής. Η επαναξιολόγηση περιλαμβάνει νέες καλλιέργειες, ενώ σε διασωληνωμένους ασθενείς μπορεί να βοηθήσει η εφαρμογή βρογχοσκοπικών τεχνικών. Σημαντικές πληροφορίες μπορούν επίσης να δοθούν σε επιλεγμένες περιπτώσεις με CT θώρακα ή υπερηχοτομογραφικό έλεγχο¹³.

Σε ασθενείς με βαρεία ΠΚ που δεν ανταποκρίνονται ή που μετά από αρχική ανταπόκριση εμφανίζουν όψιμη επιδείνωση, πρέπει ειδικότερα να εξετάζονται τα ακόλουθα ενδεχόμενα^{13,15}:

- Αναποτελεσματικότητα της χορηγούμενης αγωγής. Μπορεί π.χ. να πρόκειται για ΠΚ που οφείλεται σε συνήθη μικροβιακά παθογόνα αλλά με πρόβλημα αντοχής (π.χ. *S. pneumoniae* με υψηλή αντοχή στην πενικιλίνη, *S. aureus* ανθεκτικός στη μεθικιλίνη, πολυανθεκτικοί Gram (-) βάκιλλοι). Μπορεί επίσης να έχουμε νόσο που οφείλεται σε μη βακτηριακά παθογόνα (μύκητες, ιοί) ή σε μικρόβια που απαιτούν ειδική αγωγή (μυκοβακτηρίδια, νοκάρδια, άτυπα).
- Ανεπαρκής δόση φαρμάκου ή λανθασμένη οδός χορήγησης.
- Τοπικοί παράγοντες που δυσχεραίνουν την ανταπόκριση στην αγωγή (απόφραξη, ξένο σώμα).
- Πνευμονικές επιπλοκές (διαπύηση πνεύμονος ή υπε-

ζωκότα, ARDS).

- Εξωπνευμονικές επιπλοκές (μηνιγγίτις, ενδοκαρδίτις). Για παράδειγμα, σε σταφυλοκοκκική λοίμωξη υφίσταται πιθανότητα ενδοκαρδίτιδας ή μεταστατικών αιματογενών εντοπίσεων, ενώ αναφέρεται ότι μέχρι και 10% των ασθενών με βακτηριακή πνευμονιοκοκκική πνευμονία μπορούν να εμφανίσουν μεταστατικές λοιμώξεις (μηνιγγίτιδα, αρθρίτιδα, περικαρδίτιδα, περιτονίτιδα, εμπύημα).
- Μη λοιμώδες νόσημα που εσφαλμένα εκλαμβάνεται ως πνευμονία. Νοσήματα που θα μπορούσαν να μιμηθούν ή - σε μερικές περιπτώσεις - να επιπλέξουν πνευμονία είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, νεοπλασία, αιμορραγία, φαρμακευτική αντίδραση, ατελεκτασία, BOOP, ARDS, αγγειίτις, ακτινική πνευμονίτις κ.λπ.
- Ανεπαρκής άμυνα του ξενιστή (π.χ. HIV λοίμωξη που είχε διαφύγει).
- Ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις ή αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων.
- Νοσοκομειακές επιλοιμώξεις (παραρρίνιοι κόλποι, φλεβικές γραμμές, πνευμονία σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα). Σε αυτό το σημείο είναι σκόπιμο να αναφερθεί ότι στο 24% των ασθενών με πνευμονία κοινότητας που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο έχει αναφερθεί αποικισμός του αναπνευστικού από Gram (-) βάκιλλους. Ο αποικισμός αυτός αποτελεί σε δυσμενή προγνωστικό παράγοντα, αν και σπάνια τεκμηριωνόταν αληθής δευτεροπαθής λοίμωξη⁵⁷. Μία άλλη μελέτη διαπιστώνει ότι το 8,64% των ασθενών που νοσηλεύεται σε ΜΕΘ για βαρεία πνευμονία κοινότητας εμφανίζει εντός της μονάδας επιλοίμωξη και νοσοκομειακή πνευμονία, που αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα επιδείνωσης της έκβασης. Το ποσοστό εμφάνισης νοσοκομειακής πνευμονίας αυξάνεται σε 14,4% σε ασθενείς που απαιτούν μηχανικό αερισμό και γίνεται 23,4% σε ασθενείς που απαιτούν μηχανικό αερισμό για 5 ή περισσότερες ημέρες⁵⁸.

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΓΩΓΗΣ

Τα ισχυρά δεδομένα για τη βέλτιστη διάρκεια αγωγής στην ΠΚ είναι λίγα. Πρόσφατη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σε 52 ηλικιωμένους ασθενείς με μέτριας

βαρύτητας πνευμονία της κοινότητας συμπεραίνει ότι μπορεί να βραχυνθεί η διάρκεια της αγωγής από δέκα σε επτά ημέρες χωρίς συνέπειες⁵⁹. Για τη βαρεία ΠΚ δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες.

Πάντως σε ΠΚ από κοινά μικρόβια (πνευμονιόκοκκος) συστήνεται θεραπεία μέχρι συμπλήρωσης 72 ωρών απυρεξίας ή για 7-10 ημέρες συνολικά^{13,15} ενώ η παρουσία βακτηριαμίας δεν φαίνεται να δικαιολογεί παρατεταμένη αγωγή σε βακτηριαμικούς ασθενείς με καλή κλινική ανταπόκριση¹³. Ωστόσο, ορισμένοι παρατείνουν για 10-14 ημέρες τη διάρκεια αγωγής σε βαρεία ΠΚ². Πιο παρατεταμένη διάρκεια αγωγής είναι επιβεβλημένη σε βαρείες νεκρωτικές πνευμονίες από Gram (-) ή σταφυλόκοκκο². Για μυκόπλασμα, χλαμύδια πνευμονίας και Λετξιονέλα συστήνεται διάρκεια αγωγής 10-14 ημερών^{13,15} αν και ασθενείς που κάνουν χρόνια χρήση στεροειδών και εμφανίζουν πνευμονία από λετξιονέλλα μπορεί να απαιτήσουν περισσότερες από 14 ημέρες αγωγής¹³.

Η ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΒΑΡΕΙΑΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ

Ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός αποτελεί σήμερα καθιερωμένη πρακτική στην αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας τύπου II. Ωστόσο η θέση του σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I είναι υπό συζήτηση, ενώ η παρουσία πνευμονίας αποτελεί στοιχείο που δημιουργεί επιφυλάξεις για την επιτυχία του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού. Υπάρχουν πάντως αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός σε ασθενείς, με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I ή πνευμονία, βελτιώνει την ανταλλαγή των αερίων και μειώνει την αναπνευστική συχνότητα και τη δύσπνοια των ασθενών. Παρ' όλα αυτά είναι αμφίβολο κατά πόσον ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση στη βαρεία ΠΚ⁶⁰⁻⁶². Σε μία μελέτη, 58 διαδοχικοί ασθενείς με βαρεία πνευμονία της κοινότητας τυχαιοποιήθηκαν όσον αφορά την εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού. Με τον μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό μειώθηκε σημαντικά η συχνότητα διασωλήνωσης (από 50% σε 21%) καθώς και η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (από 6 σε 1,8 ημέρες). Ωστόσο, μόνο στην υποομάδα ασθενών με ΧΑΠ υπήρχε σημαντική βελτίωση

στην επιβίωση στους δύο μήνες (88,9% έναντι 37,5%)⁶³.

Σε μία μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη, που αφορούσε στην εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με βαρεία πνευμονία στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, διαπιστώθηκε μεγαλύτερη θνητότητα στην ομάδα που υποβαλλόταν σε μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Ο πιθανότερος λόγος είναι ότι στους ασθενείς με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό στις συνθήκες των επειγόντων, καθυστερούσε η διασωλήνωση⁶⁴.

Συνολικά φαίνεται ότι δεν υπάρχουν προς το παρόν ισχυρά στοιχεία που να επιβάλλουν την εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με βαρεία πνευμονία εφόσον δεν έχουν και ΧΑΠ ή υποκείμενη ανοσοκαταστολή. Σε ασθενείς με βαρεία πνευμονία της κοινότητας, ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός μπορεί να δοκιμασθεί, αλλά μόνο σε χώρους με ικανοποιητική παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και ικανοποιητική κάλυψη με εκπαιδευμένο νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό (ΜΕΘ ή ΜΑΦ). Ο ενθουσιασμός για τον μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό δεν θα πρέπει να οδηγεί σε καθυστερήσεις όσον αφορά στη διασωλήνωση¹⁵.

Η ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΒΑΡΕΙΑΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ

Η θνητότητα της βαρείας πνευμονίας της κοινότητας ποικίλει, ανάλογα με τη μελέτη, από 21-54%². Σε πρόσφατη μεταανάλυση, η θνητότητα της πνευμονίας της κοινότητας που απαιτούσε νοσηλεία σε ΜΕΘ ανερχόταν σε 36,5%⁶⁵. Σε ασθενείς που διασωληνώνονται, η θνητότητα βρίσκεται στην περιοχή του 50%⁶⁶, ενώ σε ασθενείς με σηπτικό shock υπερβαίνει το 50%.

Ως ανεξάρτητοι παράγοντες πρόγνωσης στη βαρεία ΠΚ μετά την είσοδο στο νοσοκομείο/ΜΕΘ, έχουν αναφερθεί: α) Η εμφάνιση σηπτικού σοκ^{24,36,52}, β) η ακτινολογική επέκταση της πνευμονίας³⁶, γ) η παρουσία προϋπάρχουσας σοβαρής χρόνιας νόσου³⁶, δ) η εμφάνιση εξωπνευμονικών επιπλοκών²⁴, ε) η αναποτελεσματική αρχική αγωγή²⁴. Δεν υπάρχει ομοφωνία κατά πόσον η μεγάλη ηλικία ή εμφάνιση ARDS ή η ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής αποτελούν ανεξάρτητους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες στη βαρεία πνευμονία της κοινότητας².

Στην πρόσφατη μεγάλη μελέτη των Leroy O. et al⁶⁷,

η θνητότητα της πνευμονίας της κοινότητας που νοσηλευόταν σε ΜΕΘ ανερχόταν σε 22,9%. Από την αρχική εκτίμηση των ασθενών κατά την εισαγωγή μπορούσαν να προσδιοριστούν 6 ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου: α) Ηλικία ≥ 40 ετών, β) προσδόκιμο επιβίωσης < 5 ετών, γ) πνευμονία μη σχετιζόμενη με εισρόφηση, δ) ακτινολογική προσβολή περισσότερων του ενός λοβών, ε) ανάγκη μηχανικού αερισμού, στ) σηπτικό shock. Ακολούθως, έγινε βαθμονόμηση των παραπάνω παραγόντων κινδύνου με βάση τη σχετική συμβολή τους στην κακή έκβαση και με εξαίρεση το σηπτικό shock, που βαθμολογήθηκε με 3 βαθμούς, κάθε παράγοντας κινδύνου βαθμολογήθηκε με μία μονάδα. Με βάση το άθροισμα των βαθμών οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις κατηγορίες βαρύτητας με προοδευτικά αυξανόμενη θνητότητα: α) Κατηγορία Ι (0-2 βαθμοί, θνητότητα 4%), β) κατηγορία ΙΙ (3-5 βαθμοί, θνητότητα 25%) και γ) κατηγορία ΙΙΙ (6-8 βαθμοί, θνητότητα 60%). Μετά την είσοδο στη ΜΕΘ, από τα συμβάματα κατά τη νοσηλεία τα παρακάτω αποτελούσαν ανεξάρτητους επιπλέον κακούς παράγοντες πρόγνωσης: α) Νοσοκομειακή επιλοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού, β) μη ειδικές επιπλοκές σχετιζόμενες με την πνευμονία της κοινότητας, γ) επιπλοκές απότοκες της σήψης που συνόδευε βαρεία πνευμονία της κοινότητας. Τα συμβάματα αυτά ασκούσαν ιδιαίτερη επίδραση στην έκβαση σε ασθενείς κατηγορίας ΙΙ.

Έχει συζητηθεί κατά πόσον η εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας μπορεί να βελτιώσει την έκβαση σε ασθενείς με βαρεία πνευμονία της κοινότητας. Ο Niederman MS συστήνει, σε ασθενείς με χαρακτηριστικά βαρείας νόσου, εισαγωγή στη ΜΕΘ σε πρώιμη φάση, πριν υπάρξει ανάγκη διασωλήνωσης ή εμφανιστεί σηπτικό shock⁶⁸. Παλαιότερη μελέτη ωστόσο διαπίστωνε ότι η νοσηλεία σε ΜΕΘ για βακτηριακή πνευμονιοκοκκική πνευμονία, απλώς καθυστερεί την επέλευση του θανάτου χωρίς να τροποποιεί τη θνητότητα⁶⁹. Μία πιο πρόσφατη μελέτη συμπεραίνει ότι έγκαιρη και κατάλληλη εκτίμηση που είχε ως αποτέλεσμα την εισαγωγή στη ΜΕΘ σε πιο πρώιμη φάση οδηγούσε σε μείωση της θνητότητας της πνευμονιοκοκκικής βακτηριαμίας⁷⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η βαρεία πνευμονία της κοινότητας αποτελεί νόσο

με υψηλή θνητότητα. Έγκαιρη αναγνώριση της βαρύτητας από τον θεράποντα, άμεση έναρξη κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής και μεταφορά σε χώρο με αυξημένες δυνατότητες παρακολούθησης (ΜΑΦ ή ΜΕΘ), πριν

ακόμα ο ασθενής εμφανίσει αιμοδυναμική αστάθεια ή χρειαστεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, μπορούν να βελτιώσουν την έκβαση.

SUMMARY

Severe Community Acquired Pneumonia

N. Markou, A. Damianos

*Severe community acquired pneumonia (CAP) is defined as CAP that has to be treated in an Intensive Care Unit (ICU). Treatment in the ICU may be needed because of: a) acute respiratory failure, b) hemodynamic instability, c) monitoring and treatment of dysfunction of other organs or systems. Thus severe CAP is CAP that results in severe sepsis or multiple organ failure. Severe CAP is a syndrome with high mortality (20-50%), that demands early recognition and immediate and aggressive treatment. At the same time an effort should be made to isolate responsible pathogens, utilizing in selected cases, invasive diagnostic techniques. Objective criteria can help to recognize these high risk patients. Empirical treatment should provide adequate coverage for *S. pneumoniae*, Gram (-) bacilli and *Legionella pneumophila*. **Pneumon 2003, 16(2):126-141.***

Key words: Community-acquired pneumonia, Intensive Care Unit, severity criteria, diagnosis, treatment, prognosis, pathogens, sepsis, multiple organ failure.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ortqvist A. Initial investigation and treatment of the patient with severe community-acquired pneumonia. *Sem Respir Infect* 1994; 9: 966-82.
2. Ewig S, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Clin in Chest Med* 1999; 20: 575-87.
3. Chastre J, Fagon JY, Trouillet JL. Severe community-acquired pneumonia. In Shoemaker W, et al (eds). *Textbook of Critical Care*. WB Saunders 2000; 1561-1572.
4. Marik PE. The clinical features of severe community-acquired pneumonia presenting as septic shock. *J Crit Care* 2000; 15: 85-90.
5. Cuhna BA. Severe community acquired pneumonia. In, Cuhna BA (Ed) *Infectious Diseases in Critical Care Medicine*. Marcell Dekker Inc 1998; 233-45.
6. Perlino CA, Rimland D. Alcoholism, leukopenia and pneumococcal sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 757-60.
7. Baudouin SV. Critical care management of community-acquired pneumonia. *Thorax* 2002; 57: 267-71.
8. British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service: Community acquired pneumonia in adults in British Hospitals in 1982-3: A survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 1987; 239: 195.
9. BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonias in adults. *Thorax* 2001; 56: iv1-iv64.
10. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell CJ, et al. Study of community-acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 56: 296-301.
11. American Thoracic Society: Guidelines for the initial management of adults with community – acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418.
12. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1102-1108.
13. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-1754.
14. European study of community-acquired pneumonia committee. Guidelines for the management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998; 11: 986-91.
15. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TN Jr. Practice

- guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-82.
16. Roson B, Carratala J, Dorca J, et al. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 158-165.
 17. British Thoracic Society Research Committee and the Public Health Laboratory Service. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. *Respir Med* 1992; 86: 7-13.
 18. Tang CM, Macfarlane JT. Early management of younger adults dying of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1993; 87: 289-94.
 19. Woodhead MA, McFarlane JT, Rodgers FG, et al. Aetiology and outcome of severe community-acquired pneumonia. *J Infect* 1985; 10: 204-10.
 20. Feldman C, Kallenbach JM, Levy H, et al. Community-acquired pneumonia of diverse aetiology: prognostic features in patients admitted to an intensive care unit and a "severity of illness" score. *Intens Care Med* 1989; 15: 302-7.
 21. Sorensen J, Forsberg P, Hakason E, et al. A new diagnostic approach to the patient with severe community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 33-42.
 22. Pachon J, Prados MD, Capote F, et al. Severe community-acquired pneumonia - biology, prognosis and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 369-73.
 23. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990; 69: 307-16.
 24. Torres A, Serra - Battles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 312-8.
 25. Potgieter PD, Hammond MJ. Etiology and diagnosis of pneumonia requiring ICU admission. *Chest* 1991; 101: 199-203.
 26. Rello J, Quintana E, Ausina V, et al. A three year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 1993; 103: 232-5.
 27. Moine P, Vercken JV, Chevret S, et al. Severe community-acquired pneumonia. *Chest* 1994; 105: 1487-95.
 28. Leroy O, Santre C, Beuscart C, et al. A five -year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21: 24-31.
 29. Olachea PM, Quintana MM, Gallardo MS, et al. A predictive model for the treatment approach to community-acquired pneumonia in patients needing ICU admission. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1294-1300.
 30. Leroy O, Georges H, Beuscart C, et al. Severe community-acquired pneumonia in intensive care units: prospective validation of a prognostic score. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1307-14.
 31. Ruiz M, Ewig S, Torres A, et al. Severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 346-8.
 32. Dominguez J, Gali N, Blanco S, et al. Detection of streptococcus pneumoniae antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001; 119: 243-9.
 33. Pesola GR. The urinary antigen test for the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Chest* 2001; 119: 9-11.
 34. Gutierrez F, Masia M, Carlos Rodriguez J, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 286-92.
 35. Jimenez P, Saldias F, Meneses M, et al. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in patients with community-acquired pneumonia. Comparison between bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter cultures. *Chest* 1993; 103: 1023.
 36. Orqvist A, kalin M, Leideborn L, et al. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community - acquired pneumonia. *Chest* 1990; 97: 576.
 37. Gleeson PP, Kapoor WN, Stone RA, et al. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1997; 278: 32-39.
 38. Gordon GS, Throop D, Berberian L, et al. Validation of the therapeutic recommendations of the American Thoracic Society (ATS) guidelines for community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Chest* 1996; 110: S55.
 39. Gleason PP, Meehan TP, File JM, et al. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2562-72.
 40. Houck PM, MacLehose RF, Niederman MS, Lowery JK. Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 western states: 1993, 1995, and 1997. *Chest* 2001; 119: 1420-6.
 41. Malone DC, Shaban HM. Adherence to ATS guidelines for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1180-5.

42. Rello J, Catalan M, Diaz E, et al. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intens Care Med* 2002; 28: 1030-5.
43. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1837-42.
44. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, et al. Addition of a macrolide to a β -lactam-based antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389-95.
45. File TM, Mandell LA. What is optimal antimicrobial therapy for bacteremic pneumococcal pneumonia? *Clin Infect Dis* 2003; 36: 396-8.
46. Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaire's disease: time for a change. *Ann Intern Med* 1998; 129: 328-330.
47. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 682-687.
48. File TM, Tan JS, Plouffe JF. The role of atypical pathogens: mycoplasma pneumoniae, chlamydia pneumoniae, and legionella pneumophila in respiratory infection. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 569-592.
49. Vergis EN, Akbas E, Yu VL. Legionella as a cause of severe pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21: 295-304.
50. Craig WA. Respiratory Infections. Introduction. *Respir Med* 2001; 95(Supplement A): S2-S4.
51. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399-1408.
52. Felmingham D, Gruneberg RN and the Alexander Project Group. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 191-203.
53. Roson B, Carratala J, Tubau F, et al. Usefulness of beta-lactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a randomized study of amoxicillin-clavulanate and ceftriaxone. *Microb Drug Resist* 2001; 7: 85-96.
54. El-Ebiary M. Community-acquired pneumonia: assessment of therapy. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 295-8.
55. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
56. Ball P, Baquero F, Cars O, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 31-40.
57. Ortqvist A, Hammers – Berggren S, Kalin M. Respiratory tract colonisation and incidence of secondary infection during treatment of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 725-31.
58. Leroy O, Guille J, Georges H, et al. Effect of hospital-acquired ventilator-associated pneumonia on mortality of severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care* 1999; 14: 12-9.
59. Siegel RE, Alicea M, Lee A, Blaiklock R. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: a prospective, randomized, double-blind study. *Am J Ther* 1999; 6: 217-22.
60. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive positive pressure ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intens Care Med* 2001; 27: 812-21.
61. International consensus conferences in intensive care medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 283-291.
62. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 2352-60.
63. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1585-91.
64. Wood KA, Lewiss L, Von Harz B, et al. The use of non-invasive positive pressure ventilation in the emergency department: results of a randomized clinical trial. *Chest* 1998; 113: 1339-46.
65. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-141.
66. Ewig S. Community-acquired pneumonia: epidemiology, risk and prognosis. *Eur Respir Mon* 1997; 3: 13-35.
67. Leroy O, Devos P, Guery B, et al. Simplified prediction rule for prognosis of patients with severe community-acquired pneumonia in ICUs. *Chest* 1999; 116: 157-65.
68. Niederman MS. How do we optimize outcomes for patients with severe community-acquired pneumonia? *Intensive Care Med* 2002; 28: 1003-5.

69. Hook EW, Horton CA, Shaberg DR. Failure of intensive care unit support to influence mortality from pneumococcal pneumonia. JAMA 1983; 249: 1055-7.
70. Franklin C, Hendrickson K, Weil MH. Reduced mortality of pneumococcal bacteremia after early intensive care. J Intensive Care 1994; 6: 302-7.

Αναδιαμόρφωση των αεραγωγών (Remodeling) στο άσθμα

Ν. Αναστασίου,
Σ. Λουκίδης

Πνευμονολογική Κλινική 401 Στρατιωτικού Νοσοκομείου

Λέξεις κλειδιά: Άσθμα, αεραγωγοί, αναδιαμόρφωση, remodeling

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το άσθμα παριστά μια χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία των αεραγωγών της οποίας μέρος αποτελεί η διαδικασία της επούλωσης που μπορεί να καταλήξει σε δομικές αλλαγές και οι οποίες αναφέρονται ως αναδιαμόρφωση (remodeling). Το remodeling χαρακτηρίζεται από βλάβη του επιθηλίου, υπερτροφία/υπερπλασία λείων μυικών ινών, αύξηση των αδένων που παράγουν βλέννα, πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης, αγγειογένεση και εναπόθεση εξωκυτταρίου ουσίας. Ως μηχανισμοί που συμμετέχουν στη διαδικασία του remodeling θεωρούνται η παρουσία αυξητικών παραγόντων, οι κυτταροκίνες Th2, οι κυτταροκίνες συμπλέγματος IL-6, η πιθανή γενετική προδιάθεση, η παρουσία μυοινοβλαστών και κυστεϊνικών λευκοτριενίων, η σχέση πρωτεασών αντιπρωτεασών, η χρόνια αντιγονική έκθεση και οι τρυπτάσες. Παρά τις βιβλιογραφικές αναφορές που υποστηρίζουν συσχέτιση του remodeling με δείκτες βαρύτητας της νόσου, η παρουσία του remodeling θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας στην όλη παθοφυσιολογία της νόσου. Η παρουσία χαμηλού δείκτη FEV₁/VC μετά από βρογχοδιαστολή επιβεβαιώνει την έναρξη του remodeling στην παιδική ηλικία. Φαίνεται ότι τα εισπνεόμενα στεροειδή αποτελούν την καλύτερη θεραπευτική παρέμβαση στη νόσο αν και καταστέλλουν μέρος της διαδικασίας του remodeling χωρίς όμως να πετυχαίνουν την πλήρη αναστολή του. Τελευταία συζητείται σε *in vivo* μελέτες και ο ρόλος των β2 διεγερτών μακράς δράσης. Τα ερωτήματα δε που παραμένουν και ζητούν περισσότερες τεκμηριωμένες μελέτες είναι η σχέση του με τη φυσική ιστορία της νόσου και κυρίως ποιοί είναι εκείνοι οι πρώιμοι δείκτες που μπορούν να προβλέψουν την εμφάνισή και εξέλιξή του. *Πνεύμων* 2003, 16(2):142-152.

Αλληλογραφία:
Σ. Λουκίδης
Σμόλικα 2, 16673 Βούλα, Αθήνα,
Τηλ.: 2108954603, Fax: 2107494095
E-mail: ssat@hol.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών στην οποία παίζουν ρόλο διάφορα κύτταρα και μεσολαβητές. Η χρόνια φλεγ-

μονή, σε συνδυασμό με τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα που αναπτύσσεται από αυτή, οδηγεί σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια συρίττουσας αναπνοής, δύσπνοιας, θωρακικής δυσφορίας και βήχα, κυρίως τις βραδινές και πρώτες πρωινές ώρες. Τα παραπάνω συνδυάζονται με διαβαθμισμένη απόφραξη των αεραγωγών που είναι αναστρέψιμη είτε αυτόματα ή μετά από θεραπευτική παρέμβαση¹. Είναι ωστόσο γνωστό ότι η αναστρεψιμότητα την οποία θεωρούσαμε δεδομένη δεν παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς με άσθμα. Σε πολλούς ασθενείς πάσχοντες από άσθμα διαπιστώθηκε παραμονή της απόφραξης των αεραγωγών, η οποία παρατηρήθηκε ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, μήνες μετά από την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων. Με βάση τα παραπάνω, δόθηκε μεγάλη σημασία στις δομικές αλλαγές που συμβαίνουν στους αεραγωγούς και που αναφέρονται ως αναδιαμόρφωση των αεραγωγών (remodeling) ευθυνόμενες σε μεγάλο ποσοστό για τις παραπάνω παθοφυσιολογικές διαταραχές. Γιατί λοιπόν δίνεται τόσο σημασία στο remodeling των αεραγωγών; Ίσως γιατί η διαδικασία της φλεγμονής και η λειτουργική έκπτωση των αεραγωγών δεν μπορούν πλέον να εξηγήσουν όλες τις παθοφυσιολογικές αλλαγές στο άσθμα.

Η οξεία φλεγμονή αντιπροσωπεύει μια ευεργετική, μη ειδική απάντηση των ιστών στην οξεία βλάβη που γενικά έχει ως αποτέλεσμα την επανόρθωση και αποκατάσταση των φυσιολογικών δομών και λειτουργιών. Το άσθμα αντιπροσωπεύει μια χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία των αεραγωγών, το αποτέλεσμα της οποίας μπορεί να είναι μια μεταβολή στην αρχιτεκτονική δομή των αεραγωγών, η οποία αναφέρεται ως remodeling². Χαρακτηριστικός προκλητός παράγων για το remodeling αποτελεί η απώλεια του επιθηλίου που έχει ως αποτέλεσμα την έναρξη της διαδικασίας επούλωσης. Κατά τη διαδικασία αυτή μπορεί να έχουμε πλήρη αποκατάσταση του κυβικού/κυλινδρικού επιθηλίου, μεταπλασία των επιφανειακών επιθηλιακών κύτταρων ή/και υπερπλασία των κυλινδρικών κύτταρων. Οι βλάβες του επιφανειακού επιθηλίου, συνοδεύονται από έντονη μιτωτική δραστηριότητα των παραμενόντων κύτταρων, ώστε να αποκατασταθεί το επιθήλιο της απογυμνωμένης από κύτταρα επιφάνειας. Η υπόθεση λοιπόν που επικρατεί είναι ότι η ελαττωματική επούλωση της επιφάνειας του επιθηλίου οδηγεί στη μόνιμη ενεργοποίηση της μιτωτικής διεργασίας και παράλληλα στη χρόνια έκλυση μιας

πλειάδας από επιθηλιακές κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες, που προάγουν τη χρόνια φλεγμονή και τη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών. Στη διαδικασία του remodeling συμμετέχουν δύο παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί: Η ανάπλαση, η οποία είναι η διαδικασία αντικατάστασης των ιστών που έχουν υποστεί βλάβη από παρεγχυματικά κύτταρα του ίδιου τύπου και η αντικατάσταση των ιστών από συνδετικό ιστό και εν συνεχεία ωρίμανση αυτού σε ουλώδη ιστό. Σε αρκετές περιπτώσεις οι δύο αυτές διαδικασίες συμβάλλουν στην εμμένουσα φλεγμονή παρά την εφαρμοζόμενη θεραπευτική αγωγή.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΤΩΝ ΑΕΡΑΓΩΓΩΝ ΣΤΟ ΑΣΘΜΑ

1. Υπερπλασία/υπερτροφία λείων μυϊκών ινών

Η αύξηση της μάζας των λείων μυϊκών ινών είναι ένα από τα πιο χαρακτηριστικά στοιχεία του remodeling, αυτή δε είναι δυσανάλογη της πάχυνσης των τοιχωμάτων των αεραγωγών. Άλλωστε ο βαθμός με το οποίο η υπερτροφία/υπερπλασία σχετίζεται με την πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών παραμένει αδιευκρίνιστος³.

Οι λείες μυϊκές ίνες συνήθως ανευρίσκονται αυξημένες στους μεγάλους ή/και στους μικρούς αεραγωγούς, τόσο στις θανατηφόρες, όσο και στις μη θανατηφόρες περιπτώσεις άσθματος⁴. Η αύξηση αυτή του μυϊκού όγκου δεν ανευρίσκεται συχνά στη ΧΑΠ αλλά αν είναι παρούσα, τότε αυτή αναφέρεται στους μικρούς αεραγωγούς. Η αύξηση του όγκου των λείων μυϊκών ινών σε ασθματικούς είναι 3 με 4 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα⁵. Σε μερικές περιπτώσεις ασθματικών οι μυϊκές ίνες μπορεί να καταλαμβάνουν έως και 20% του τοιχώματος των βρόγχων⁶. Η αύξηση της λείας μυϊκής μάζας δεν παρουσιάζει ομοιογένεια ούτε στη έκταση που καταλαμβάνει αλλά και ούτε στην

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών στο άσθμα.

Υπερπλασία/Υπερτροφία λείων μυϊκών ινών
Αύξηση αδένων που παράγουν βλέννα
Πάχυνση δικτυωτής μεμβράνης
Αγγειογένεση
Εναπόθεση εξωκυτταρίου ουσίας

υφή της^{5,7}. Στους περισσότερους ασθενείς η αύξηση της μυϊκής μάζας ήταν περισσότερο έκδηλη στους μεγάλους αεραγωγούς αλλά σε ορισμένους ασθενείς παρατηρήθηκε αύξηση της μυϊκής μάζας σε όλη την έκταση τού βρογχικού δένδρου, συμπεριλαμβανομένων και των βρογχιολίων. Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδηγούν στη διατύπωση θεωρίας που υποστηρίζει την ύπαρξη δύο διαφορετικών τύπων στην υπερπλασία/υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών. Ο τύπος 1 αφορά σε ασθενείς με αύξηση στη λεία μυϊκή μάζα κυρίως στους κεντρικούς αεραγωγούς με επικρατούσα κυρίως την υπερπλασία. Στο τύπο 2 υπάρχει διάχυτη αύξηση στη λεία μυϊκή μάζα με επικρατούσα την υπερτροφία. Στο τύπο 2 η υπερπλασία είναι ήπια και εστιάζεται στους βρόγχους. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι δεν υπάρχει δυνατότητα κλινικής διάκρισης των δύο τύπων.

Υπάρχουν αρκετές θεωρίες για τους υπεύθυνους μηχανισμούς της αύξησης της μάζας των λείων μυϊκών ινών. Οι κυριότερες από αυτές θεωρούν ως υποκείμενο μηχανισμό τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων που προκαλείται μέσω φλεγμονωδών μεσολαβητών⁸, κυτταροκινών⁹ και αυξητικών παραγόντων¹⁰. Άλλες λιγότερο ισχυρές βιβλιογραφικές απόψεις αφορούν σε μηχανισμούς που βασίζονται σε αυξημένο έργο, ως αποτέλεσμα των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων βρογχόσπασμου και συνεχών συμπτωμάτων που οδηγούν σε αυξημένη μυϊκή δραστηριότητα, συσσώρευση πλάσματος στο χώρο που περιβάλλει τις λείες μυϊκές ίνες και μιας πιθανής ενδογενούς δυσλειτουργίας των λείων μυϊκών ινών³.

Η υπερπλασία/υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών φαίνεται να συμμετέχει ενεργά στη φλεγμονώδη διαδικασία μέσω των συνθετικών και εκκριτικών δυνατοτήτων των λείων μυϊκών κυττάρων. Αυτές περιλαμβάνουν τη σύνθεση/απελευθέρωση κυτταροκινών όπως ο RANTES, τις αλληλεπιδράσεις τόσο με τις Th-1 όσο και με τις Th-2 προέλευσης κυτταροκίνες, με απώτερο σκοπό την ενεργοποίηση μηχανισμού που προάγει χημειοταξία για τα φλεγμονώδη κύτταρα των αεραγωγών (ηωσινόφιλα, ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα/μακροφάγα)¹¹, καθώς και τη δυνατότητα να τροποποιούν τη σύνθεση της εξωκυττάριας ουσίας (ECM) διαδραματίζοντας έτσι συντονιστικό ρόλο στη διαδικασία του remodeling³.

Οι λειτουργικές επιπτώσεις της αύξησης της μάζας

των λείων μυϊκών ινών είναι πολλές. Οι κυριότερες από αυτές αφορούν στην ελάττωση της διαμέτρου των αεραγωγών και στην περίπτωση της παρουσίας βρογχόσπασμου, της αύξησης των αντιστάσεων των αεραγωγών¹².

2. Αύξηση αδένων που παράγουν βλέννα

Η αύξηση στη παραγωγή βλέννας, η μεταπλασία της βλέννας και η υπερτροφία των αδένων που παράγουν βλέννα είναι χαρακτηριστικά στοιχεία της παθολογίας του άσθματος¹³. Οι αδένες που παράγουν βλέννα βρίσκονται κατανεμημένοι σε όλο το μήκος των αεραγωγών και σε ασθενείς με άσθμα αλλά και σε φυσιολογικά άτομα. Στο άσθμα όμως μπορεί να ανευρεθούν και στα περιφερικά βρογχιόλια, όπου στα φυσιολογικά άτομα απουσιάζουν, ενώ η παραγωγή της βλέννας είναι σαφώς μεγαλύτερη. Η κύρια πηγή βλέννας είναι οι υποβλεννογόνιοι αδένες.

Η παρουσία αυξημένης βλέννας καθώς και η μεταβολή στη σύστασή της αποτελούν χαρακτηριστικά που σχετίζονται με οξεία και σημαντική απώλεια στη αναπνευστική λειτουργία. Είναι χαρακτηριστικό ότι η μοναδική διαφορά που παρατηρείται στο remodeling αυτών που πέθαναν από άσθμα άμεσα έναντι αυτών που πέθαναν μετά από κάποιο χρονικό διάστημα, είναι ο αριθμός των υποβλεννογόνιων αδένων¹⁴. Η παραγωγή βλέννας στο σοβαρό άσθμα είναι πολύ μεγαλύτερη σε σχέση με το ήπιο άσθμα και τα φυσιολογικά άτομα⁴. Ένα επίσης χαρακτηριστικό των αδένων είναι η διάταση των εκκριτικών καναλιών (secretory ducts) που οδηγούν στους αεραγωγούς. Αυτή η κατάσταση μπορεί να συσχετιστεί με το διάμεσο εμφύσημα που αποδεικνύεται με τη χρήση αξονικής τομογραφίας σε μερικούς ασθματικούς ασθενείς και φυσικά με την εκσεσημασμένη πλήρωση των αεραγωγών από βλέννα¹⁵. Τα παραπάνω καταδεικνύουν το σημαντικό ρόλο της παραγωγής βλέννας στην παθοφυσιολογία του άσθματος.

Οι παράγοντες που σχετίζονται με την αυξημένη παραγωγή βλέννας είναι η αύξηση του αριθμού των επιθηλιακών καλυκοειδών κυττάρων¹⁶, η μειωμένη βλεννοκροσσωτή κάθαρση μέσω της αυξημένης παραγωγής ιξώδους της εκλυόμενης βλέννας¹⁷ και η αδυναμία πρόκλησης ικανοποιητικού βήχα λόγω πιθανής μεγάλης απόφραξης. Οι ασθενείς με εκσεσημασμένη παραγωγή βλέννας εμφανίζουν φτωχή απάντηση στα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά (ακόμη και σε υψηλές δόσεις)¹⁸ με

αποτέλεσμα πολλές φορές η αφαίρεση βλέννας να χρειάζεται θεραπευτική βρογχοκυψελιδική έκπλυση.

Οι μηχανισμοί υπερέκκρισης βλέννας στο άσθμα δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Πιθανολογούνται κυρίως δομικές αλλαγές που αφορούν τα καλυκοειδή κύτταρα, τα κύτταρα των βλεννωδών αδένων και τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα¹⁹, αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και μέσω αυτής εξίδρωση πλάσματος στην υποβλεννογόνια στοιβάδα με αποτέλεσμα την οξεία αλλά και τη χρόνια υπερέκκριση βλέννας²⁰ και τέλος σημαντική θέση έχει η θεωρία που υποστηρίζει την αύξηση του αριθμού των καλυκοειδών κύτταρων²¹. Ο αριθμός καλυκοειδών κυττάρων καθώς και η εξαρτώμενη από αυτά ποσότητα της αποθηκευμένης βλέννας είναι κατά 2.5-3 φορές υψηλότερος στους ασθματικούς σε σχέση με τους φυσιολογικούς. Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει μια διαδικασία που κινητοποιεί αυτές της αποθήκες όταν υπάρχει ο ανάλογος μηχανισμός πρόκλησης. Αυτή η διαδικασία είναι ταχεία στις κρίσεις του άσθματος και προοδευτική στη κατανομή της βαρύτητάς του.

Αυτός ο μηχανισμός αύξησης των καλυκοειδών κυττάρων είναι πιθανόν να συμβαίνει με τη μετατροπή των μη κοκκιοποιητικών εκκριτικών κυττάρων σε καλυκοειδή κύτταρα μέσω της ενεργοποίησης ή/και έκφρασης γονιδιακών στελεχών που εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 11 και κωδικοποιούν τη διαδικασία έκκρισης βλέννας²².

3. Πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης

Η πάχυνση της δικτυωτής μεμβράνης είναι ένα από τα πρώιμα χαρακτηριστικά του ασθματικού βρόγχου που προκαλείται από την εναπόθεση δικτυωτής ουσίας (reticulin)²³. Στο οπτικό μικροσκόπιο εμφανίζεται ως ομοιογενής και διαφανής, η δομική της σύσταση όμως συνίσταται σε ένα πλέγμα ινιδίων μέσα σ' ένα άμορφο πλαίσιο μεσοκυττάριας ουσίας.

Η πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης στο άσθμα και κυρίως στη διαδικασία του remodeling σχετίζεται με την εναπόθεση ανοσοσφαιρινών ή/και κολαγόνου τύπου I, III και ινωδονεκτίνης. Η πάχυνση της δικτυωτής μεμβράνης μέσω εναπόθεσης της δικτυωτής ουσίας οφείλεται κυρίως στην ενεργοποίηση των μυοινοβλαστών²⁴ εκείνων που εντοπίζονται υποεπιθηλιακά οδηγώντας σε αυτό που ονομάζουμε υποεπιθηλιακή ίνωση των αεραγωγών. Ενισχυτικό του παραπάνω ισχυρισμού αποτελεί παρατήρηση που δείχνει συσχέτιση της

πάχυνσης με τον αριθμό των υποεπιθηλιακά ευρισκόμενων μυοινοβλαστών²⁴. Μία άλλη σημαντική λειτουργία που σχετίζεται με την πάχυνση βασίζεται στη σύνδεση των δικτυωτών ινών της μεμβράνης με ουσίες όπως η ινωδονεκτίνη με αποτέλεσμα τη παγίδευση μορίων όπως οι αυξητικοί παράγοντες²⁵. Αυτό τελικά οδηγεί σε σημαντικές δομικές και λειτουργικές αλλαγές στο επιθήλιο των αεραγωγών, σε αύξηση της οσμωτικής πίεσης προκαλώντας περαιτέρω πάχυνση της μεμβράνης μέσω της προσρόφησης νερού και την αύξηση του όγκου της και τελικά σε καταστολή του προστατευτικού της ρόλου που αφορά τη μετακίνηση φλεγμονωδών κυττάρων²³. Η προκαλούμενη από τη πάχυνση της δικτυωτής μεμβράνης υποεπιθηλιακή ίνωση παρουσιάζει ετερογένεια που εκφράζεται με δύο τύπους: Ένα με υποεπιθηλιακή ίνωση και αύξηση των ηωσινοφίλων και έναν άλλο χωρίς ηωσινοφιλική διήθηση. Η κλινική σημασία των δύο αυτών τύπων είναι ότι ο μεν πρώτος παρουσιάζει διακύμανση στη βαρύτητα του άσθματος ενώ ο δεύτερος σχετίζεται με προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας των αεραγωγών²⁶.

Οι λειτουργικές και κλινικές συνέπειες της πάχυνσης αφορούν στην ισχυρή συσχέτιση του βαθμού της πάχυνσης με την υποκείμενη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και τη συχνότητα των ασθματικών κρίσεων²⁷. Αναφορές που υποστηρίζουν το αντίθετο επικεντρώνονται όχι στο να υποβαθμίσουν την αξία του ευρήματος της πάχυνσης αλλά στο να υποστηρίξουν τη πολυπαραγοντική συμμετοχή στη διαδικασία του remodeling^{3,23}.

Δύο τέλος σημαντικές θεωρίες που αφορούν στη πάχυνση της δικτυωτής μεμβράνης υποστηρίζουν τη παρουσία της σε αλλεργική ρινίτιδα χωρίς άσθμα (σημαίνει παρουσία φλεγμονής στο ατοπικό μη ασθματικό βλεννογόνο)²⁸ καθώς και τη παντελή απουσία της στη ΧΑΠ (ισχυρό παθολογοανατομικό διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο με το άσθμα)³.

4. Διάταση αγγείων – Αγγειογένεση

Η αύξηση της αγγείωσης θεωρείται βασικό στοιχείο των διαφόρων τύπων φλεγμονής. Σε ανθρώπους αλλά και σε πειραματικά μοντέλα ζώων παρατηρήθηκε αύξηση της αγγειακής ροής μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνο ταυτόχρονα με την αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών²⁹. Η αύξηση της αγγείωσης που οδηγεί σε πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών θεωρήθηκε

επίσης βασικό χαρακτηριστικό του άσθματος μετά από άσκηση³. Σε ασθενείς με άσθμα παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των μεγάλων αγγείων. Αυτή η αύξηση των αγγείων στο άσθμα οδηγεί σε πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών³⁰.

Επίσης έχει βρεθεί ότι στη μικροκυκλοφορία του βρογχικού βλεννογόνου υπάρχουν μεταξύ των αγγείων ενδοθηλιακά κενά που δεν παρατηρούνται σε φυσιολογικά άτομα³¹. Τα αγγεία αυτά χαρακτηρίζονται από αυξημένη διαπερατότητα και προκαλούν αύξηση του διάμεσου οιδήματος μέσω αυξημένης εξίδρωσης πλάσματος. Είναι χαρακτηριστικό ότι η αύξηση των αγγείων είναι μια απάντηση, μέσω της διαδικασίας της επούλωσης, στη καταστροφή των ιστών.

Στη διαδικασία της νεοαγγειογένεσης συμμετέχουν ποικίλοι ενδοθηλιακοί αυξητικοί παράγοντες³². Αυτοί προάγουν την αγγειογένεση αλλά και την αγγειακή διαπερατότητα³³. Σε αυτούς περιλαμβάνονται ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων (VEGF), η αγγειοποιητίνη-1, ο αιμοπεταλιακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων (PD-ECGF) και ο ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγων (HGF).

5. Εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας (ECM)

Τα κύτταρα του συνδετικού ιστού παράγουν και εκκλύουν ένα σύμπλεγμα μακρομορίων, τα οποία σχηματίζουν ένα περίπλοκο δίκτυο το οποίο βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο και αποτελεί την εξωκυττάρια ουσία (θεμέλια ουσία).

Η σύνθεση της ECM εξαρτάται από τον τύπο των κυττάρων που την αποτελούν, τη διαφοροποίησή τους και τη μεταβολική τους κατάσταση. Τα κυριότερα μόρια που αποτελούν την ECM είναι πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη διαδικασία της ίνωσης (κολλαγόνο, ελαστίνη), δομικές πρωτεΐνες, καθώς και πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε διαδικασίες συγκόλλησης (ινωδονεκτίνη). Η στερεότητα, σταθερότητα και ελαστικότητα που διακρίνει την ECM οφείλεται σε ένα ένυδρο και υψηλής γλοιότητας υλικό που σχηματίζεται από αδιάλυτες πρωτεΐνες όπως τα γλυκοαμινογλυκάνια, δομικές πρωτεΐνες και τα πρωτεογλυκάνια. Το κολλαγόνο είναι η κύρια συστατική πρωτεΐνη της ECM³⁴. Εκτός από το κολλαγόνο, η ECM περιέχει γλυκοπρωτεΐνες όπως η ινωδονεκτίνη οι οποίες συμμετέχουν στη διαδικασία ανάπτυξης των ιστών. Η αυξημένη δραστηριότητα των γλυκοπρωτεϊνών

αυτών σχετίζεται άμεσα με την παθολογοανατομικές αλλαγές της νόσου και κυρίως με τη διαδικασία του remodeling. Ένα άλλο συστατικό της ECM είναι τα γλυκοαμινογλυκάνια. Τα γλυκοαμινογλυκάνια δεσμεύουν νερό και κατιόντα, ανευρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες σε καταστάσεις επούλωσης, διευκολύνοντας, έτσι τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επούλωσης³⁵. Ένα από αυτά, το υαλουρινικό οξύ, βρίσκεται αυξημένο στο BAL ασθενειών και σχετίζεται με τη σοβαρότητα του άσθματος και την ενεργότητα της νόσου³⁶. Ο κύριος υποδοχέας για το υαλουρονικό οξύ είναι ο το T λεμφοκύτταρο 44(CD44) που επιπρόσθετα παρουσιάζει αυξημένη έκφραση στα επιθηλιακά κύτταρα στο άσθμα³⁵. Με δεδομένο ότι ο CD44 εμπλέκεται στη διαδικασία ανάπτυξης του επιθηλίου, είναι πιθανό το υαλουρονικό οξύ να είναι ο υποκινητής αυτής της λειτουργίας.

Η ελαστίνη, μια άλλη πρωτεΐνη της ECM, προσδίδει στους ιστούς την ελαστική δύναμη επαναφοράς με αποτέλεσμα η διάσπαση της στη διαδικασία ανάπτυξης να οδηγεί σε απώλεια της ελαστικότητας των αεραγωγών³⁷.

Η εξωκυττάρια ουσία λοιπόν παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της επούλωσης. Υπάρχει όμως η ανάγκη ισορροπίας μεταξύ της σύνθεσης και της ελεγχόμενης αποδόμησης των συστατικών της, ώστε να διατηρηθεί η ομοιοστάση της³⁴. Τρία κύρια στοιχεία σχετίζονται με τις παραπάνω διαδικασίες: Οι πρωτεάσες και οι αναστολείς πρωτεασών, η επίδρασή της στο πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών καθώς και στις συσπαστικές τους ιδιότητες μέσω της δυνατότητας που έχει να επηρεάζει τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό, και τη διαφοροποίηση των λείων μυϊκών ινών³ και ο ρόλος της ως αποθήκη φλεγμονωδών μεσολαβητών³⁸. Τα αίτια των αλλαγών της σύστασης της εξωκυττάριας ουσίας μπορεί να οφείλονται σε εξαγγείωση πλάσματος από την αγγειακή κυκλοφορία, στην αύξηση των φλεγμονωδών μεσολαβητών στις αποθήκες της, στην ελάττωση της δραστηριότητας των ενζύμων αποικοδόμησης δηλαδή των μεταλλοπρωτεασών (MMPs) ή στη μειωμένη λειτουργικότητα των ειδικών ιστικών αναστολέων των μεταλλοπρωτεασών (TIMPs)³⁹. Η εξωκυττάρια ουσία συμμετέχει μέσω κυρίως της μετανάστευσης και πολλαπλασιασμού των φλεγμονωδών κυττάρων καθώς και της υπερπλασίας των ινών του κολλαγόνου και εναπόθεσης αυτών υποεπιθηλιακά στην ίνωση που παρατηρείται στο

remodeling άσθματος. Η δημιουργούμενη ίνωση οδηγεί σε μεγαλύτερες λειτουργικές επιπλοκές σε σχέση με την πάχυνση της μεμβράνης⁴⁰.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΝ ΣΤΟ REMODELING

1. Αυξητικοί παράγοντες

Ο πιο σημαντικός παράγοντας-μεσολαβητής της ιστικής ίνωσης είναι ο αυξητικός παράγοντας TGF-β1 (Πίνακας 2). Ως κυτταρική πηγή του θεωρούνται διάφορα κύτταρα όπως τα επιθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα, τα ηωσινόφιλα, τα λεμφοκύτταρα και οι ινοβλάστες. Οι κύριες δράσεις τους συνίστανται σε αύξηση των λείας μυϊκής μάζας, σε πολλαπλασιασμό ινοβλαστών και σε παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας. Η σημασία του στη παθοφυσιολογία του άσθματος και κατ' επέκταση στο remodeling είναι μεγάλη. Ο TGF-β1 αυξάνεται σε μέτριο και σοβαρό άσθμα με τα επίπεδά του να σχετίζονται με την έκταση της υποεπιθηλιακής ίνωσης⁴¹. Εκτός από τον TGF-β1, πιστεύεται ότι και άλλοι αυξητικοί παράγοντες προκαλούν δομικές αλλαγές ανάλογες με remodeling με τη διαφορά όμως ότι οι μελέτες που τους εμπλέκουν είναι αποκλειστικά in vitro και όχι in vivo⁴². Ένας από αυτούς η ενδοθηλίνη ίσως παίζει τον σημαντικότερο ρόλο στη διαδικασία του remodeling που αναπτύσσεται σε χρόνια αντιγονική έκθεση.

2. Πρωτεάσες-αντιπρωτεάσες

Η εναπόθεση κολλαγόνου ελέγχεται από τις υπεύθυνες για την απελευθέρωσή του μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) και τους αναστολείς αυτών (TIMPs)⁴³. Φαίνεται ότι μειωμένα επίπεδα MMPs και αυξημένα TIMPs να σχετίζονται με σημαντική ίνωση. Έχει βρεθεί ότι στο

remodeling το σχετιζόμενο με άσθμα υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση της υποκείμενης ίνωσης και της μειωμένης έκφρασης TIMPs⁴⁴. Ένα επίσης σημαντικό εύρημα είναι ότι η σχέση πρωτεασών-αντιπρωτεασών που βιβλιογραφικά εμφανίζεται ως ο λόγος MMPs/TIMP1 είναι ένας από τους παράγοντες που συμμετέχει στη διαδικασία της αγγειογένεσης⁴⁵.

3. Th2 κυτταροκίνες

Η σημαντικότητα της Th2 απάντησης και των κυτταροκινών που εμπλέκονται σε αυτή στην παθοφυσιολογία του άσθματος είναι ευρέως γνωστή. Οι κυτταροκίνες που εμπλέκονται στην Th2 απάντηση φαίνεται να συμμετέχουν έμμεσα στη διαδικασία του remodeling. Η IL-4 προκαλεί πολλαπλασιασμό ινοβλαστών, εναπόθεση κολλαγόνου και ινωδοδεκτίνης, η αυξημένη έκφραση IL-13 σε διαγονιδιακό μοντέλο εμπλέκεται στην υποεπιθηλιακή ίνωση, η IL-5 προκαλεί μεταπλασία της βλέννας με αποτέλεσμα αύξηση της ποσότητας της και τέλος η αυξημένη έκφραση IL-5 και IL-9 σε διαγονιδιακό μοντέλο οδηγεί σε ίνωση των αεραγωγών^{3,45}.

4. Κυτταροκίνες του συμπλέγματος της IL-6

Η ομάδα της IL-6 έχει ως εκπροσώπους την IL-6 και την IL-11. Αν και η IL-6 έχει κυτταροπροστατευτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, η παρουσία της στους αεραγωγούς προκαλεί περιβρογχική ίνωση με συσσωρευση μυοινοβλαστών αλλά όχι σημαντική αύξηση της λείας μυϊκής μάζας⁴⁵. Δεν φαίνεται να προκαλεί βρογχική υπεραντιδραστικότητα παρ' όλη τη σημαντική σε ποσότητα παρουσία της στους αεραγωγούς ασθενών με βρογχικό άσθμα. Αντίθετα με την IL-6, η IL-11 -που έχει τον ίδιο υποδοχέα με την IL-6, προκαλεί βρογχική υπεραντιδραστικότητα και παράγεται κυρίως από επιθηλιακά κύτταρα, κύτταρα λείων μυϊκών ινών και ινοβλάστες ως απάντηση σε ερεθίσματα όπως ιοί που σχετίζονται με παροξύνσεις άσθματος, ισταμίνη και ηωσινοφιλική βασική πρωτεΐνη⁴⁶. Η αυξημένη παρουσία IL-11 στους αεραγωγούς προκαλεί περιβρογχική ίνωση, εναπόθεση κολλαγόνου τύπου III, αύξηση της λείας μυϊκής μάζας και των μυοινοβλαστών. Η αυξημένη έκφραση IL-11 σχετίζεται με σοβαρού βαθμού remodeling στο βρογχικό άσθμα ενώ ανάλογη συσχέτιση απουσιάζει σε φυσιολογικά άτομα και ηπιότερες μορφές άσθματος^{3,45}.

Πίνακας 2. Μηχανισμοί της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών στο άσθμα.

Αυξητικοί παράγοντες
Πρωτεάσες-αντιπρωτεάσες
Th2 κυτταροκίνες
Κυτταροκίνες συμπλέγματος IL-6
Μυοινοβλάστες-λευκοτριένια
Χρόνια αντιγονική έκθεση
Τρυνπάσες
Γενετική-γονιδιακή λειτουργία

5. Μυοινοβλάστες-Λευκοτριένια

Οι μυοινοβλάστες είναι ειδικού τύπου κύτταρα με χαρακτηριστικά ινοβλαστών και μυοκυττάρων. Συμμετέχουν στην παραγωγή ινοβλαστών και κατ' επέκταση της εξωκυττάριας ουσίας, είναι δε γνωστό ότι αυξάνονται στην αναδιαμόρφωση ιστών. Στο άσθμα έχει βρεθεί αύξησή τους στην υποβλεννογόνια στοιβάδα και συσχέτιση τους με την υποεπιθηλιακή πάχυνση της δικτυωτής μεμβράνης και την εναπόθεση κολλαγόνου²⁴. Τα κυστεινικά λευκοτριένια παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη διαδικασία του remodeling μιάς και αυξάνουν τα καλυκοειδή κύτταρα και κατ' επέκταση την παραγωγή βλέννας, προάγουν την αγγειογένεση, αυξάνουν τη μυϊκή μάζα και τέλος προκαλούν ίνωση των αεραγωγών⁴⁷.

6. Χρόνια αντιγονική έκθεση

Το προκαλούμενο remodeling αεραγωγών από χρόνια αντιγονική έκθεση έχει μελετηθεί *in vitro* σε πειραματικά μοντέλα ζώων. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι παθολογοανατομικές αλλαγές συμβαίνουν 4-6 εβδομάδες μετά την έναρξη της έκθεσης και αφορούν στην αύξηση της λείας μυϊκής μάζας και του αριθμού των υποβλεννογονίων αδένων⁴⁸.

7. Τρυπτάσες

Οι β-τρυπτάσες είναι τα κύρια ισοένζυμα που εκλύονται κατά τη διάρκεια της αποκοκκιοποίησης των ματοκυττάρων και απομονώνονται από τους ιστούς των πνευμόνων και του δέρματος⁴⁹. Οι τρυπτάσες έχουν την ικανότητα να οδηγούν σε μια ποικιλία διεργασιών που σχετίζονται με τη φλεγμονή των αεραγωγών και την αναδιαμόρφωση. Αυτές περιλαμβάνουν την ίνωση των αεραγωγών, την αναδιοργάνωση της εξωκυττάριας ουσίας, τη νεοαγγειογένεση και την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών. Ο ρόλος τους στη διαδικασία του remodeling έγκειται στην ικανότητα να ενεργοποιούν τον πολυπλασιασμό και τη χημειοταξία των ινοβλαστών αυξάνοντας τη σύνθεση και τη έκκριση του κολλαγόνου τύπου I⁴⁹.

8. Γενετική – γονιδιακή λειτουργία

Είναι ευρέως γνωστό ότι πολυμορφισμοί γονιδίων ευθύνονται για ειδικούς φαινοτύπους άσθματος. Ο ρόλος όμως της γενετικής προδιάθεσης στη διαδικασία του

remodeling παραμένει σκοτεινός και οι υπάρχουσες απόψεις ουσιαστικά αφορούν σε έμμεσα συμπεράσματα. Ο πολυμορφισμός στο γονίδιο της IL-4 που βρίσκεται στο χρωματόσωμα 5q- και η υπερέκφραση ενός φαινοτύπου αυτού, οδηγεί στις δομικές εκείνες αλλαγές που σχετίζονται με την επίδραση της IL-4 στο remodeling⁵⁰. Η γονιδιακή έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα και των υποδοχέων αυτού φαίνεται να προάγει την αγγειογένεση στο βρογχικό άσθμα⁵¹. Πολυμορφισμοί που αφορούν στα γονίδια των υποδοχέων της IL-4 και των ενζύμων που ρυθμίζουν την παραγωγή κυστεινικών λευκοτριενίων δείχνουν ότι η υπερέκφρασή τους ή και η αυξημένη κωδικοποίησή τους μέσω των παραγόντων μεταφοράς (transcription factors) σχετίζεται με αύξηση των μυοινοβλαστών και δομικές αλλαγές στο επιθήλιο ανάλογες του remodeling⁵⁰.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ REMODELING

Παρά τις βιβλιογραφικές αναφορές που υποστηρίζουν συσχέτιση του remodeling με δείκτες βαρύτητας της νόσου, η παρουσία του remodeling θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας στην όλη παθοφυσιολογία της νόσου. Ως βασικό παράδειγμα θεωρείται η σχέση του remodeling με τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Η παρουσία σοβαρού βαθμού βρογχικής υπεραντιδραστικότητας δεν συμβαδίζει με ανάλογη παρουσία remodeling^{3,45}. Υπάρχουν όμως και μελέτες που υποστηρίζουν ότι η βρογχική υπεραντιδραστικότητα μπορεί να σχετίζεται με μέρος των δομικών αλλαγών (υποεπιθηλιακή πάχυνση) που απαρτίζουν το remodeling⁵². Ένα άλλο χαρακτηριστικό του άσθματος που έχει απασχολήσει τη βιβλιογραφία είναι η μη αναστρεψιμότητα της απόφραξης ή η παραμονή λειτουργικής έκπτωσης, ανεξάρτητα της θεραπευτικής παρέμβασης ή/και της παρουσίας συμπτωμάτων. Ποια όμως είναι η σχέση του remodeling των αεραγωγών με τη βαρύτητα του άσθματος και, σε τελική ανάλυση, ποια η κλινική σημασία του remodeling σε ασυμπτωματικούς ασθενείς; Οι πιο αξιόπιστες βιβλιογραφικές παρατηρήσεις αμφισβητούν τη σχέση μεταξύ remodeling και μη αναστρέψιμης απόφραξης αποδίδοντας την αποκλειστικά στη μη έγκαιρη έναρξη αντιφλεγμονώδους αγωγής⁵³, πιστεύουν ότι ο πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης του remodeling στη παιδική ηλικία είναι ο χαμηλός δείκτης FEV₁/VC μετά από

βρογχοδιαστολή⁵³, θεωρούν ως πιο αξιόπιστο δείκτη από τις συνιστώσες του remodeling που σχετίζεται με την αναπνευστική λειτουργία την υποεπιθηλιακή ίνωση⁵⁴ και τέλος πιστεύουν ότι η έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας σχετίζεται άμεσα με τη σχέση πρωτεασών-αντιπρωτεασών, κυρίως όταν ο υποκείμενος μηχανισμός του remodeling είναι η χρόνια πρόκληση με αντιγόνο⁵⁵.

Ένα άλλο στοιχείο που απασχολεί τη βιβλιογραφία είναι κατά πόσον υπάρχει απεικονιστική μέθοδος που μπορεί να προβλέψει remodeling αεραγωγών. Η HRCT θεωρείται ως η μέθοδος εκλογής. Έμμεσα ευρήματα μπορεί να είναι η πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων (υπερτροφία λείων μυϊκών ινών), μικροατελεκτασίες (συσχέτιση με αύξηση βλέννας) εμφανισματικές αλλοιώσεις⁵⁶.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Τα εισπνεόμενα στεροειδή παραμένουν η πιο αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση στο βρογχικό άσθμα. Τα τελευταία έτη, με την ευρεία χρησιμοποίηση των β_2 διεγερτών μακράς δράσης, υπάρχει αυξημένο βιβλιογραφικό ενδιαφέρον για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους. Το μεγάλο ερώτημα όμως της βιβλιογραφίας που παραμένει αναπάντητο είναι αν η έγκαιρη και μακροχρόνια αντιφλεγμονώδης θεραπεία θα αναστείλει την έναρξη πιθανής διαδικασίας του remodeling ή αν έχει τη δυνατότητα να σταματήσει και να αναστρέψει την εξέλιξη του ήδη εγκατεστημένου⁵⁷.

Οι απόψεις ως προς την αποτελεσματικότητα των εισπνεομένων στεροειδών ποικίλλουν βιβλιογραφικά. Τα εισπνεόμενα στεροειδή φαίνεται να μειώνουν την πάχυνση του δικτυωτού στρώματος της μεμβράνης, την έκφραση αυξητικών παραγόντων, μη όμως απόλυτα σχετιζόμενους με τη διαδικασία του remodeling, τον αριθμό των μυοινοβλαστών, την έκφραση ενδοθηλίνης σε βιοψίες ασθματικών ασθενών, τον αριθμό των αγγείων, την έκφραση κυτταροκινών και χημειοκινών από τα διάφορα φλεγμονώδη κύτταρα και τέλος να μειώνουν ή και να αναστρέφουν την υποεπιθηλιακή ίνωση^{55,58}.

Υπάρχουν αναφορές που υποστηρίζουν ότι τα εισπνεόμενα στεροειδή καταστέλλουν μέρος της διαδικασίας του remodeling χωρίς όμως να πετυχαίνουν την πλήρη αναστολή του⁵⁹.

Εναλλακτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις σε πειραματικά μοντέλα ζώων αφορούν την κυκλοσπορίνη που μειώνει τις δομικές αλλαγές που σχετίζονται με το remodeling μετά από χρόνια έκθεση σε αντιγόνο⁶⁰, τη σαλμετερόλη η οποία ως μονοθεραπεία φαίνεται να επηρεάζει μέρος των δομικών αλλαγών που σχετίζονται με το remodeling, όπως η μείωση του συνολικού αριθμού των αγγείων, του αριθμού των ινοβλαστών και της λείας μυϊκής μάζας⁵⁵. Ο συνδυασμός της με τη φλουτικαζόνη παρεμβαίνει θετικά σε μέρος της φλεγμονώδους διαδικασίας του remodeling όπως η μείωση των καλυκοειδών κυττάρων και κατ' επέκταση η μείωση της ποσότητας της βλέννας⁶¹. Ανάλογη μελέτη, πάντα σε πειραματικό μοντέλο ζώου, αφορά και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων των κυστεϊνικών λευκοτριενίων οι οποίοι καταστέλλουν τη διαδικασία του remodeling μέσω μείωσης των κυτταροκινών Th2, της υπερπλασίας των αδένων που παράγουν βλέννα, της υπερπλασίας των λείων μυϊκών ινών, της εναπόθεσης κολλαγόνου και της υποεπιθηλιακής ίνωσης⁶². Μια εναλλακτική θεραπευτική παρέμβαση που αφορά καταστολή Th2 κυτταροκινών και κατ' επέκταση Th2 απάντησης αφορά στη χορήγηση αντι IgE και αντι-IL-5^{63,64}.

Η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών στο βρογχικό άσθμα παραμένει μια σύνθετη διαδικασία σε όλους τους τομείς που την αφορούν και κυρίως στη παθογένειά της, στους μηχανισμούς που την προκαλούν και στη θεραπευτική της παρέμβαση. Τα ερωτήματα που παραμένουν και ζητούν περισσότερες τεκμηριωμένες μελέτες είναι η σχέση της με τη φυσική ιστορία της νόσου, η ανίχνευση πρώιμων δεικτών που μπορούν να προβλέψουν την εμφάνισή και εξέλιξή της, η σχέση της με τις λειτουργικές δοκιμασίες, τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και τα κλινικά σημεία της νόσου, η γενετική της προδιάθεση και τέλος, κατά πόσον η παρουσία της εκφράζει ένα διαφορετικό από τα ήδη γνωστά στάδια της νόσου.

SUMMARY

Airway remodeling in asthma

N. Anastasiou, S. Loukides

*Asthma represents a chronic inflammatory process of the airways followed by healing whose end result may be an altered structure referred to as remodeling of the airways. Remodeling in asthma is characterized by the following structural changes: Hypertrophy/hyperplasia of airway smooth muscle, increase in mucus glands, thickening of the reticular basement membrane, vascular dilation/angiogenesis and ECM deposition. Mechanisms of airway remodeling involve growth factor expression, protease/antiprotease balance, chronic antigen challenge, Th2 cytokines, myofibroblast hyperplasia, leukotrienes, IL-6 group cytokines, tryptases and possible genetic susceptibility. Despite the evidence that supports a close relationship between remodeling and clinical severity, the presence of airway remodeling is considered as an independent factor in the whole pathophysiological process of the disease. Low postbronchodilator FEV₁/VC ratio in early life confirms the start of airway remodeling in childhood. The efficacy of anti-inflammatory treatment on the natural course of remodeling is still debated. Inhaled corticosteroids seemed to be the ideal treatment although they suppress part of the whole remodeling process without reversing it. Recent in vivo evidence supports the beneficial effect of long acting β_2 agonists. We still need further research in order to better understand the relationship between remodeling, the natural history of the disease and the early relevant markers that might predict its appearance and its progress. **Pneumon 2003, 16(2):142-152.***

Key words: Asthma, airways, remodeling

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002; Publication No. 02-3659A.
2. Rennard, S. Repair mechanisms in asthma. J Allergy Clin Immunol 1996; 98:S278-S286.
3. Homer RJ, Elias JA. Airway remodeling. Clinics in Chest Medicine 2000; 21: 331-43.
4. Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 405-10.
5. Hogg JC. Pathology of asthma. J Allergy Clin Immunol 1993; 92:1-5.
6. Sobonya RE. Quantitative structural alterations in long-standing allergic asthma. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 289-92.
7. Ebina M, Yaegashi H, Takahashi T, Motomiya M, Tanemura M. Distribution of smooth muscles along the bronchial tree: a morphometric study of ordinary autopsy lungs. Am Rev Respir Dis 1990; 141:1322-26.
8. Noveral JP, Grunstein MM. Role and mechanism of thromboxane-induced proliferation of cultured airway smooth muscle cells. Am J Physiol 1992; 263: 555-61.
9. De S, Zelazny ET, Souhrada JF. IL-1 beta and IL-6 induce hyperplasia and hypertrophy of cultured guinea pig airway smooth muscle cells. J Appl Physiol 1995; 78: 1555-63.
10. Stewart AG, Grigoriadis G, Harris T. Mitogenic actions of endothelin-1 and epidermal growth factor in cultured airway smooth muscle. Clin Exp Pharmacol Physiol 1994; 21: 277-85.
11. JohnMS Hirst SJ, Jose PJ, Robichaud A, Berkman N, Witt C, Twort CH, Barnes PJ, Chung KF. Human airway smooth muscle cells express and release RANTES in response to T helper 1 cytokines: regulation by T helper 2 cytokines and corticosteroids. J Immunol 1997; 158: 1841-47.
12. Wiggs BR, Moreno R, Hogg JC, Hilliam C, Pare PD. A model of the mechanics of airway narrowing. J Appl Physiol 1990; 69: 849-60.
13. Aikawa T, Shimura S, Sasaki H, Ebina M, Takishima T. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma. Chest 1992; 101: 916-21.
14. Carroll N, Carello S, Cooke C, James A. Airway struc-

- ture and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 709-15.
15. Cluroe AD, Holloway L, Thomson K, Purdie G, Beasley R. Bronchial gland duct ectasia in fatal bronchial asthma: association with interstitial emphysema. *J. Clin. Pathol* 1989; 42: 1026-31.
 16. Shimura S, Andoh Y, Haraguchi M, Shirato K. Continuity of airway goblet cells and intraluminal mucus in the airways of patients with bronchial asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 1395-01.
 17. Pavia DJ, Bateman R, Sheahan NF, Agnew JE, Clarke SW. Tracheobronchial mucociliary clearance in asthma: impairment during remission. *Thorax* 1985; 40: 171-5.
 18. Reid LM. The presence or absence of bronchial mucus in fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 415-6.
 19. Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 229-33.
 20. Chung KF, Rogers DF, Barnes PJ, Evans TW. The role of increased airway microvascular permeability and plasma exudation in asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 329-337.
 21. Ordoñez CL, Khashayar R, Wong HH, Ferrando RE, Wu R, Hyde DM, Hotchkiss JA, Zhang Y, Novikov A, Dolganov G, Fahy JV. Mild and moderate asthma is associated with goblet cell hyperplasia and abnormalities in mucin gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 517-23.
 22. Vinall LE, Fowler JC, Jones AL, Kirkbride HJ, de Boles C, Laine C, Laine A, Porchet N, Gum J, Kim YS. Polymorphisms of human mucin genes in chest disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 678-86.
 23. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989; 1: 520-24.
 24. Brewster CEP, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3: 507-11.
 25. Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ. Expression of growth factors and remodeling of the airway wall in bronchial asthma. *Thorax* 1998; 53: 21-7.
 26. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, Chu HW. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1001-8.
 27. Chetta A, Foresi A, Del Donno M, Bertorelli G, Pesci A, Olivieri D. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest* 1997; 111: 852-7.
 28. Chakir J, Laviolette R, Boutet M, Laliberte R, Dube J, Boulet LP. Lower airways remodeling in non asthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab. Invest* 1996; 75: 735-44.
 29. Kumar SD, Emery MJ, Atkins ND, Danta I, Wanner A. Airway mucosal blood flow in bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 153-6.
 30. Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 229-33.
 31. McDonald DM, Thurston G, Baluk P. Endothelial gaps as sites for plasma leakage in inflammation. *Microcirculation* 1999; 6: 7-22.
 32. Brown LF, Detmar M, Claffey K, Nagy JA, Feng D, Dvorak AM, Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine. *J Histochem Cytochem* 1997; 79: 233-69.
 33. Roberts WG, Palade GE. Neovasculture induced by vascular endothelial growth factor is fenestrated. *Cancer Res* 1997; 57: 765-72.
 34. McGowan SE. Extracellular matrix and the regulation of lung development and repair. *FASEB J* 1992; 6: 2895-904.
 35. Hamann KJ, Dowling TL, Neeley SP, Grant JA, Leff AR. Hyaluronic acid enhances cell proliferation during eosinopoiesis through the CD44 surface antigen. *J Immunol* 1995; 154: 4073-80.
 36. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, Bousquet J. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 403-9.
 37. Bousquet J, Lacoste JY, Chanez P, Vic P, Godard P, Michel FB. Bronchial elastic fibers in normal subjects and asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1648-54.
 38. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Pace E, Rizzo A, La Rocca AM, Bellia V, Bonsignore G, Bousquet J. Transforming growth factor-expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 591-9.
 39. Johnson PRA, Black JL, Perruchoud AP, Tamm M, Roth M. Atopic asthmatic serum alters expression of matrix metalloproteinases in human bronchial smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A260.

40. Wilson J, Li X. The measurement of reticular basement membrane and submucosal collagen in the asthmatic airway. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 363-71.
41. Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, Song YL, Cameron L, Ernst P, Hamid Q. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 326-33.
42. Vachier I, Vignola AM, Bousquet J, Godard P, Chanez P. Growth factors in the remodeling of asthma. *Eur Respir Rev* 2000; 73: 319-23.
43. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol* 1997; 74: 111-22.
44. Hoshino M, Nakamura Y, Sim J, Shimojo J, Isogai S. Bronchial subepithelial fibrosis and expression of matrix metalloproteinase-9 in asthmatic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 783-8.
45. Elias JA. Airway remodeling in asthma: Unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S168-71.
46. Einarsson O, Geba GP, Zhu Z. Interleukin-11: stimulation in vitro and in vivo by respiratory viruses and induction of airway hyperresponsiveness. *J Clin Invest* 1996; 97: 915-24.
47. Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson WR Jr. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S18-36.
48. Padrid P, Snook S, Finucane T, Shiue P, Cozzi P, Solway J, Leff AR. Persistent airway hyperresponsiveness and histologic alterations after chronic antigen challenge in cats. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 184-93.
49. Sommerhoff CP. Mast cells tryptases and airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S52-9.
50. Sanford AJ, Paré PD. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 160: S202-6.
51. Hoshino M, Nakamura Y, Hamid QA. Gene expression of vascular endothelial growth factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1034-8.
52. Lee SY, Kim SJ, Kwon SS, Kim YK, Moon HS, Song JS, Park SH. Relation of airway reactivity and sensitivity with bronchial pathology in asthma. *J Asthma* 2002; 39: 537-44.
53. Konig P. Irreversible airway obstruction in childhood asthma? A clinician's viewpoint. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 307-10.
54. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, Sears MR. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low post-bronchodilator FEV₁/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1480-8.
55. Beckett PA, Howarth PH. Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma? *Thorax* 2003; 58: 163-74.
56. Nakano Y, Muller NL, King GG, Niimi A, Kalloger SE, Mishima M, Pare PD. Quantitative assessment of airway remodeling using high-resolution CT. *Chest* 2002; 122: S271-5.
57. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Kerrebijn KF. Remission of childhood asthma after long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide): can it be achieved? Dutch Chronic Nonspecific Lung Disease Study Group. *Eur Respir J* 1994; 7: 63-8.
58. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma From Bronchoconstriction to Airways Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720-45.
59. Vanacker NJ, Palmans E, Kips JC, Pauwels RA. Fluticasone inhibits but does not reverse allergen-induced structural airway changes. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 674-9.
60. Padrid PA, Cozzi P, Leff AR. Cyclosporine A inhibits airway reactivity and remodeling after chronic antigen challenge in cats. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1812-8.
61. Vanacker NJ, Palmans EL, Pauwels RA, Kips JC. Effect of Combining Salmeterol and Fluticasone on the Progression of Airway Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1128-34.
62. Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson WR. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S18-36.
63. Hart TK, Cook RM, Zia-Amirhosseini P, Minthorn E, Sellers TS, Maleeff BE, Eustis S, Schwartz LW, Tsui P, Appelbaum ER, Martin EC, Bugelski PJ, Herzyk DJ. Preclinical efficacy and safety of mepolizumab (SB-240563), a humanized monoclonal antibody to IL-5, in cynomolgus monkeys. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 250-7.
64. Blyth DI, Wharton TF, Pedrick MS, Savage TJ, Sanjar S. Airway subepithelial fibrosis in a murine model of atopic asthma: suppression by dexamethasone or anti-interleukin-5 antibody. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 241-6.

Τα επίπεδα της Ιντερλευκίνης-6 σχετίζονται με την κινητική του οξυγόνου κατά τη μέγιστη κόπωση και την πρώιμη ανάκαμψη σε ασθενείς με σαρκοείδωση

Β. Διονυσιοπούλου¹,
Α. Παπαμιχαλάπουλος¹,
Ειρ. Μαύρου²,
Ε Στεφανάτου¹,
Π. Φουντά¹,
Α. Σαμακοβλή²,
Ε. Παππά²,
Ε. Πούλιου²,
Σ. Νανάς²,
Χ. Ρούσσοις²

¹10η Πνευμονολογική κλινική Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, ²Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών

Λέξεις κλειδιά: Σαρκοείδωση, Ιντερλευκίνη-6, Καρδιοαναπνευστική Δοκιμασία Κοπώσεως, Κινητική του Οξυγόνου

Αλληλογραφία:
Βασιλική Διονυσιοπούλου,
Εργαστήριο Εργοσπιρομετρίας, Μονάδα Νοσημάτων Θώρακος, Κλινική Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημίου Αθηνών, "Ευγενίδειο" Θεραπευτήριο, Παπαδιαμαντοπούλου 20, 11528 Αθήνα,
Τηλ: 210 7236743, FAX: 210 7242785,
e-mail: vasodion@otenet.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Σκοπός: Η διερεύνηση της συσχέτισης των επιπέδων της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) του ορού με την κινητική του οξυγόνου κατά τη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως (ΚΑΔΚ) και την πρώιμη φάση της ανάκαμψης, σε ασθενείς με σαρκοείδωση. Υλικό-μέθοδος: Εικοσιέξι διαδοχικοί ασθενείς με σαρκοείδωση (11 άνδρες/15 γυναίκες, 42±11ετών) και 11 υγιείς μάρτυρες (3 άνδρες ± 8 γυναίκες, 29±5 ετών), υποβλήθηκαν σε μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα. Υπολογίσθηκαν η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO₂), ο αναερόβιος ουδός (AT) και η κλίση της καμπύλης κατανάλωσης του οξυγόνου σε σχέση με το χρόνο στη φάση ανάκαμψης (κλίση VO₂/t). Προσδιορίσθηκαν τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 με υψηλής ευαισθησίας μέθοδο ELISA, πριν την άσκηση, στο μέγιστο της άσκησης, και δεκαπέντε λεπτά μετά το τέλος της άσκησης. Αποτελέσματα: Οι σαρκοειδικοί ασθενείς σημείωσαν σημαντικά χαμηλότερη κατανάλωση οξυγόνου στη μέγιστη άσκηση VO₂ peak % προβλ. 80±17 vs 90±19, p < 0,05) και βραδύτερη ανάκαμψη (1±0.289 lt/min/min vs 1.24±0.166, p = 0,003) σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Τα επίπεδα της Ιντερλευκίνης-6 ήταν σημαντικά υψηλότερα στον ορό των ασθενών από εκείνα των υγιών μαρτύρων και παρουσίασαν αρνητική συσχέτιση με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, τον αναερόβιο ουδό και την κλίση VO₂/t. Οι σαρκοειδικοί ασθενείς με βραδεία ανάκαμψη (κλίση VO₂/t < 0.8 lt/min/min) είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-6 από τους ασθενείς με ταχεία ανάκαμψη (κλίση VO₂/t ≥ 0.8 lt/min/min) (p < 0,05). Οι παραπάνω συσχετίσεις δεν παρατηρήθηκαν στην ομάδα των υγιών μαρτύρων. Συμπέρασμα: Τα αποτελέσματα είναι ενδεικτικά της συμμετοχής της φλεγμονώδους απόκρισης στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της μειωμένης ανοχής στην άσκηση στους ασθενείς με σαρκοείδωση. *Πνεύμων* 2003, 16(2):153-162.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Σαρκοείδωση είναι συστηματική κοκκιωματώδης νόσος, άγνωστης αιτιολογίας, η οποία χαρακτηρίζεται παθολογοανατομικά από την παρουσία μη τυροειδοποιημένων επιθηλιοειδών κοκκιωμάτων στα προσβεβλημένα όργανα.

Παθολογική κινητική του οξυγόνου και αναπνευστική απόκριση κατά την άσκηση¹⁻³ έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σαρκοείδωση, ενώ μειωμένη ανοχή στην κόπωση έχει αναφερθεί ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογικές τις λειτουργικές παραμέτρους της αναπνοής^{3,4}.

Παρά το γεγονός ότι τόσο η διαταραχή της μηχανικής του πνεύμονα όσο και η διαταραχή της ανταλλαγής των αερίων αποτελούν στοιχεία της παθοφυσιολογικής έκφρασης της νόσου, άλλες διαταραχές, όπως η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση πιθανόν να παίζουν κάποιο ρόλο σε αυτήν.

Η βασική παθολογοανατομική βλάβη της σαρκοείδωσης, το μη τυροειδοποιημένο επιθηλιοειδές γιγαντοκυτταρικό κοκκίωμα “ρυθμίζεται” από ένα σύμπλεγμα αλληλεπίδρασης μεταξύ Τ-λεμφοκυττάρων και μακροφάγων μέσω κυτταροκινών που εκκρίνονται από διάφορα ανοσοδραστικά κύτταρα⁵. Αυτή η φλεγμονώδης απόκριση επιφέρει παθολογικές μεταβολές στη λειτουργικότητα των οργάνων-στόχων μέσω τοπικής βλάβης των ιστών, διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής και

παραγωγή κυτταροκινών και άλλων χυμικών μεσολαβητών με τοπική και συστηματική δράση⁶. Η Ιντερλευκίνη-6 (IL-6) συμμετέχει στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης⁶. Η άσκηση διεγείρει την έκκριση ιντερλευκίνης-6, που συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων της επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης⁷.

Υποθέσαμε ότι τα επίπεδα της Ιντερλευκίνης-6 σχετίζονται με την κινητική του οξυγόνου κατά τη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως και την πρώιμη φάση της ανάκαμψης. Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η διερεύνηση της σχέσεως της φλεγμονώδους απόκρισης, όπως αυτή εκφράζεται από τα επίπεδα της Ιντερλευκίνης-6 του ορού, με την κινητική του οξυγόνου κατά τη μέγιστη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως και την πρώιμη φάση της ανάκαμψης, σε ασθενείς με σαρκοείδωση.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς και υγιείς μάρτυρες

Στη μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 26 διαδοχικοί ασθενείς με σαρκοείδωση (11 άνδρες/15 γυναίκες, ηλικίας 42 ± 11 ετών), που παρακολουθούνται στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο της 10ης Κλινικής του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών και 11 υγιείς εθελοντές (3 άνδρες/8 γυναίκες, ηλικίας 29 ± 4 ετών) με φυσιολογική ΚΑΔΚ για την ηλικία και το φύλο τους. Στον πίνακα 1

Πίνακας 1. Κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά 26 ασθενών με σαρκοείδωση και 11 υγιών μαρτύρων.

	Ασθενείς mean $\pm$ SD	Υγιείς μάρτυρες mean $\pm$ SD	P
Ηλικία (χρ.)	43 $\pm$ 11	29 $\pm$ 4***	P <0,001
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)	11/15	3/8	NS
BMI (kg/m ²)	29 $\pm$ 4	23.4 $\pm$ 3.4***	P <0,001
BSA (m ²)	1.85 $\pm$ 0.17	1.73 $\pm$ 0.16	NS
Στάδιο (I, II, III, IV)	5/10/11/0	ME	ME
FEV ₁ (% προβλ.)	92 $\pm$ 15	103 $\pm$ 16	NS
FEV ₁ /FVC	79 $\pm$ 8	86 $\pm$ 6**	P <0,01
FVC (% προβλ.)	99 $\pm$ 15	103 $\pm$ 15	NS
f _b (αναπνοές/λεπτό) (ηρεμίας)	21 $\pm$ 5	19 $\pm$ 3	NS
Καρδιακή συχνότητα (σφύξεις/λεπτό) (ηρεμίας)	97 $\pm$ 16	90 $\pm$ 8	NS
DL _{CO} (% προβλ)	92 $\pm$ 25	98 $\pm$ 21	NS
Καρδιακός δείκτης (l/min/m ²)	2.92 $\pm$ 0.76	3.3 $\pm$ 0.82	NS
SpO ₂ (%) ηρεμίας	97 $\pm$ 2	99 $\pm$ 0.3***	P <0,001

ME: μη εφαρμόσιμο, *: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001, SpO₂: κορεσμός αιμοσφαιρίνης

φαίνονται τα κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων. Από τους ασθενείς, 5 βρίσκονταν στο στάδιο I, 10 στο στάδιο II και 11 στο στάδιο III. Η μελέτη έγινε στο Εργαστήριο Εργοφυσιολογίας της Μονάδας Νοσημάτων Θώρακος της Κλινικής Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο πλαίσιο της τακτικής παρακολούθησης των ασθενών, η οποία περιλαμβάνει και την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως. Όλοι οι ασθενείς κατά τον χρόνο της μελέτης ήταν σε σταθερή κατάσταση. Ασθενείς με συνυπάρχον νόσημα ή άλλες καταστάσεις που επηρεάζουν την ικανότητα για άσκηση αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η διάγνωση έγινε με την ανεύρεση του χαρακτηριστικού σαρκοειδικού κοκκιώματος με βιοψία λεμφαδένα, δέρματος ή διαβρογχική βιοψία πνεύμονος, αφού αποκλείστηκαν άλλα κοκκιωματώδη νοσήματα⁴.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε ακτινογραφία θώρακος, λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας, προσδιορισμός του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης στον ορό, καθώς και προσδιορισμός του ασβεστίου αίματος και ούρων 24ώρου. Κανένας ασθενής δεν ήταν υπό θεραπεία με κορτικοειδή.

Οι υγιείς μάρτυρες ήταν εθελοντές χωρίς σημεία καρδιολογικού ή αναπνευστικού νοσήματος σύμφωνα με το ιστορικό και την κλινική εξέταση.

Λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων

Σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη μετρήθηκαν ο βιαίως εκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο (FEV_1), η βιαίως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FVC), ο λόγος FEV_1/FVC και η διαχυτική ικανότητα (DL_{CO}) με τη μέθοδο intra breath DL_{CO} .

Ο FEV_1 των ασθενών ήταν 92 ± 15 (% προβλ.) και των υγιών μαρτύρων ήταν 103 ± 16 (% προβλ.). Η FVC των ασθενών ήταν 99 ± 16 (% προβλ.) και των υγιών μαρτύρων 103 ± 15 (% προβλ.). Ο FEV_1/FVC των ασθενών ήταν 78 ± 9 και των υγιών μαρτύρων 86 ± 6 . Η DL_{CO} των ασθενών ήταν 96 ± 23 (% προβλ.), ενώ των υγιών ήταν 98 ± 21 (% προβλ.).

Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως

Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως (ΚΑΔΚ) έγινε σε κυλιόμενο τάπητα (Marquette Electronics 2000) κατά το πρωτόκολλο Bruce ή τροποποιη-

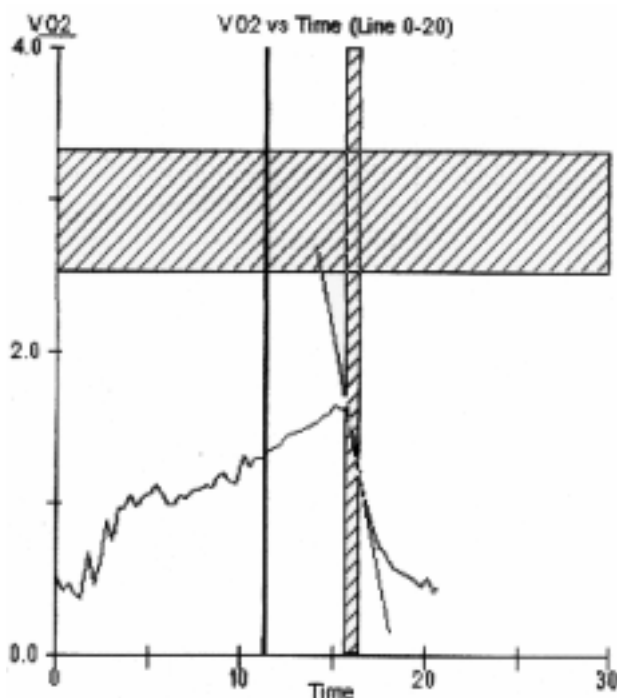
μένο Naughton. Γινόταν καταγραφή ανά λεπτό 12 ΗΚΓ-Γφικών απαγωγών με χρήση του συστήματος MAX 1 (Marquette Electronics). Μέτρηση της αρτηριακής πίεσεως γινόταν κάθε δύο λεπτά με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο και συνεχής καταγραφή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με οξύμετρο. Η κατανάλωση του οξυγόνου (VO_2), η αποβολή διοξειδίου (VCO_2) και η ροή μετρήθηκαν με τη μέθοδο αναπνοή-αναπνοή με το σύστημα μεταβολικών μετρήσεων Vmax 229 (Sensormedics). Το σύστημα ήταν βαθμονομημένο με πρότυπο αέριο γνωστής συγκέντρωσης πριν από κάθε δοκιμασία.

Οι μετρήσεις έγιναν στην όρθια θέση πριν την άσκηση, κατά τη διάρκεια της άσκησης και τα πρώτα 10 λεπτά μετά το πέρας της δοκιμασίας, κατά τη φάση της ανάκαμψης σε καθιστή θέση. Ως βασική VO_2 θεωρήθηκε ο μέσος όρος των τιμών που μετρήθηκαν για δύο λεπτά προ της ενάρξεως της δοκιμασίας. Ως VO_{2peak} θεωρήθηκε η μέση τιμή των μετρήσεων που έγιναν για 20 δευτερόλεπτα πριν από το τέλος της δοκιμασίας. Ο αναερόβιος ουδός (AT) υπολογίστηκε με τη μέθοδο V-slope^{8,9} και το αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε με ταυτόχρονη γραφική παράσταση του αναπνευστικού ισοδυνάμου για το διοξείδιο (VE/VCO_2) και το οξυγόνο (VE/VO_2) σε σχέση με τον χρόνο. Για την εκτίμηση της κινητικής του οξυγόνου κατά την ανάκαμψη υπολογίστηκε με γραμμική παλινδρόμηση, χρησιμοποιώντας κατάλληλο λογισμικό, η κλίση της καμπύλης κατανάλωσης του οξυγόνου για το πρώτο λεπτό της ανάκαμψης^{10,11} όπως φαίνεται στο σχήμα 1.

Από όλους τους ασθενείς και τους υγιείς μάρτυρες ζητήθηκε να συνεχίσουν την άσκηση μέχρι εξαντλήσεως των δυνάμεών τους.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν ως μέσες τιμές $\pm$ σταθερά απόκλιση. Η σύγκριση των επιπέδων των φλεγμονωδών κυτταροκινών και των καρδιοαναπνευστικών παραμέτρων μεταξύ των δύο ομάδων έγινε με το students' t-test. Η σύγκριση των επιπέδων των φλεγμονωδών κυτταροκινών στα τρία στάδια της άσκησης έγινε με ANOVA test για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Για τη σύγκριση των μέσων τιμών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία ελαχίστων τετραγώνων (LSD post hoc test).



Σχήμα 1. Για την εκτίμηση της κινητικής του οξυγόνου κατά την ανάκαμψη υπολογίσθηκε με γραμμική παλινδρόμηση, χρησιμοποιώντας κατάλληλο λογισμικό, η κλίση της καμπύλης κατανάλωσης του οξυγόνου σε σχέση με το χρόνο για το πρώτο λεπτό της ανάκαμψης.

Η ανίχνευση συσχέτισης μεταξύ των παραμέτρων έγινε με το συντελεστή συσχέτισης του Pearson.

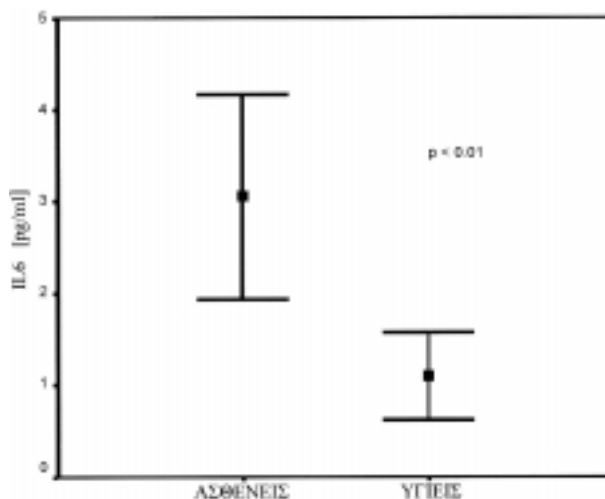
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-6

Τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) στον ορό των σαρκοειδικών ασθενών, πριν τη δοκιμασία κοπώσεως, ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα από εκείνα των υγιών μαρτύρων: (3.05 ± 2.82 pg/ml vs 1.098 ± 0.77 pg/ml, $p = 0,003$) (Σχήμα 2).

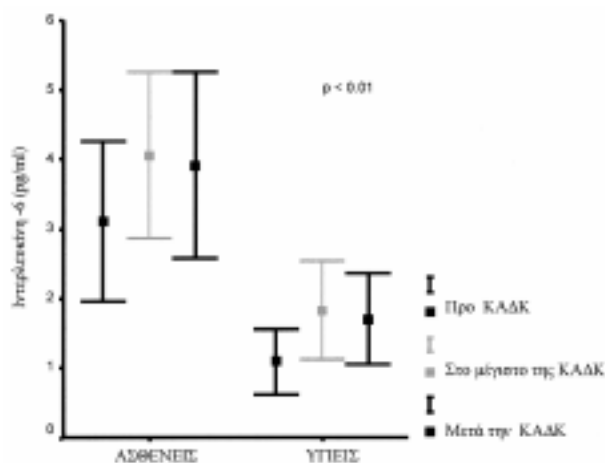
ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-6 ΚΑΙ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΕΩΣ

Τα επίπεδα της IL-6 αυξήθηκαν κατά το μέγιστο της κοπώσεως (4.075 ± 0.596 pg/ml vs 3.108 ± 0.574 pg/ml, $p < 0,001$) και παρέμειναν αυξημένα κατά την ανάκαμψη (3.909 ± 0.669 pg/ml vs 3.108 ± 0.574 pg/ml, $p < 0,001$) (Σχήμα 3). Στους φυσιολογικούς μάρτυρες τα επίπεδα της IL-6 αυξήθηκαν επίσης κατά το μέγιστο της κόπω-



Σχήμα 2. Η μέση τιμή της IL-6 $\pm$ SE πριν τη δοκιμασία κοπώσεως, είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς από ότι στους υγιείς μάρτυρες.

σης (1.826 ± 0.353 pg/ml vs 1.099 ± 0.234 pg/ml, $p = 0,012$) και παρέμειναν αυξημένα κατά την ανάκαμψη (1.706 ± 0.324 pg/ml vs 1.099 ± 0.234 pg/ml, $p = 0,025$) (Σχήμα 3). Ανάλυση διακυμάνσεων έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της IL-6 τόσο κατά το μέγιστο της κόπωσης όσο και κατά την ανάκαμψη και στις δύο ομάδες. Πολυπαραμετρική ανάλυση παράγοντος έδειξε ότι οι μεταβολές αυτές δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.



Σχήμα 3. Μέση τιμή $\pm$ SE της IL-6 σε κάθε στάδιο της καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως, σε ασθενείς και υγιείς μάρτυρες.

ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Οι σαρκοειδικοί ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη τιμή μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου (VO_2 peak % προβλ.: 80 ± 17 vs 94 ± 19 , $p < 0,05$) και βραδύτερη φάση ανάκαμψης (κλίση- VO_2/t : 1.002 ± 0.289 vs 1.24 ± 0.166 lt/min/min, $p = 0,003$) σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι δείκτες καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως στους ασθενείς με σαρκοείδωση και στους υγιείς μάρτυρες.

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-6 ΚΑΙ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της IL-6 και της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου (VO_2 peak) ($r = -0.483$, $p = 0,013$) (Σχήμα 4).

Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της IL-6 και του αναερόβιου ουδού ($r = -0.507$, $p = 0,008$).

Στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε επίσης μεταξύ της IL-6 και της κλίσης- VO_2/t ($r = -0.412$, $p = 0,036$) (Σχήμα 5).

Η ομάδα των σαρκοειδικών ασθενών χωρίστηκε σε δύο ομάδες: Η ομάδα Α περιελάμβανε ασθενείς, που παρουσίαζαν βραδεία ανάκαμψη (κλίση- $\text{VO}_2/\text{t} < 0.8$ lt/min/min) και η ομάδα Β περιελάμβανε άτομα με ταχεία

ανάκαμψη (κλίση- $\text{VO}_2/\text{t} \geq 0.8$ lt/min/min). Διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με βραδεία ανάκαμψη είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-6 στον ορό από ότι οι ασθενείς με ταχεία ανάκαμψη ($p < 0,05$) (Σχήμα 6). Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται οι δείκτες καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης και τα επίπεδα της IL-6 του ορού, σε ασθενείς με βραδεία (κλίση- $\text{VO}_2/\text{t} < 0.8$ lt/min/min) και ταχεία ανάκαμψη (κλίση- $\text{VO}_2/\text{t} \geq 0.8$ lt/min/min).

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Μεταξύ των ασθενών, οκτώ άτομα ήταν καπνιστές και δεκαοκτώ άτομα ήταν μη καπνιστές. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, στον αναερόβιο ουδό, στην κλίση VO_2/t slope και στα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών ασθενών. Η ομάδα των υγιών αποτελούνταν από μη καπνιστές. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών μη καπνιστών και υγιών στις παραπάνω καρδιοαναπνευστικές παραμέτρους και στα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6.

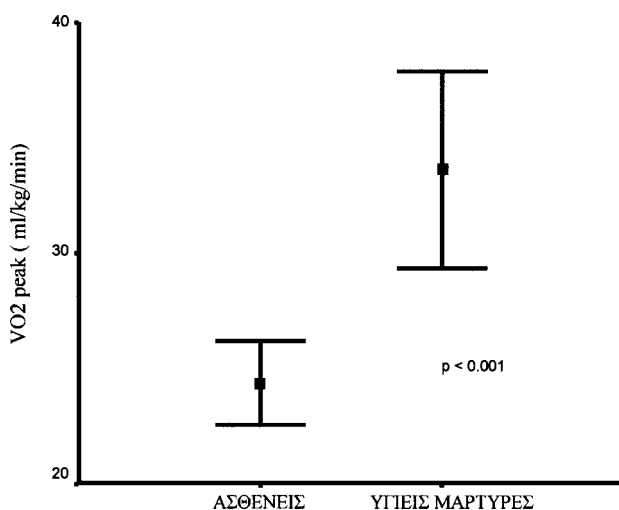
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι, στους ασθενείς

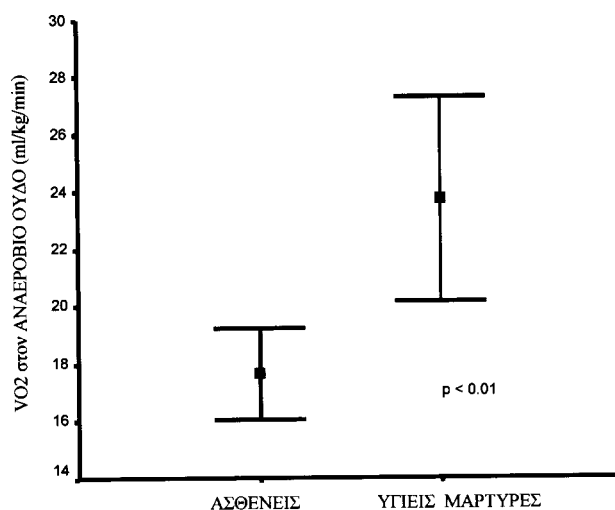
Πίνακας 2. Δείκτες καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως στους 26 ασθενείς με σαρκοείδωση και 11 υγιείς μάρτυρες.

	Ασθενείς $x \pm SD$	Υγιείς μάρτυρες $x \pm SD$	
Αριθμός	26	11	
VO_2 peak (L/min)	1.88 ± 0.38	2.1 ± 0.42	NS
VO_2 peak (ml/kg/min)	24.34 ± 4.6	$33.6 \pm 7.1^{***}$	$P < 0,001$
VO_2 peak (%pred)	80 ± 17	$94 \pm 19^*$	$P < 0,05$
AT (ml/kg/min)	17.64 ± 4	$23.72 \pm 5.9^{**}$	$P < 0,01$
Καρδιακή συχνότητα peak (σφύξεις/min)	161 ± 30	$184 \pm 11^*$	$P < 0,05$
VE peak (L/min)	67.44 ± 14.57	76.3 ± 16.4	NS
Αναπνευστική συχνότητα peak (αναπνοές/min)	36 ± 7	41 ± 7	NS
Αναπνευστική εφεδρεία (%)	29 ± 15	36 ± 13	NS
VE/ VCO_2 slope	32.84 ± 7.2	$26.0 \pm 3.36^{**}$	$P < 0,001$
VE/ VO_2 slope	29.73 ± 9.5	$17 \pm 3.3^{***}$	$P < 0,001$
VO_2/t slope	1.002 ± 0.289	$1.24 \pm 0.166^{**}$	$P < 0,01$
IL-6 πριν την ΚΑΔΚ (pg/ml)	3.05 ± 2.82	$1.098 \pm 0.77^{**}$	$P < 0,01$
IL-6 στο peak της ΚΑΔΚ (pg/ml)	4.04 ± 2.9	$1.826 \pm 1.17^{**}$	$P < 0,01$
IL-6 μετά τη ΚΑΔΚ (pg/ml)	3.9 ± 3.34	$1.7 \pm 1.07^{**}$	$P < 0,01$

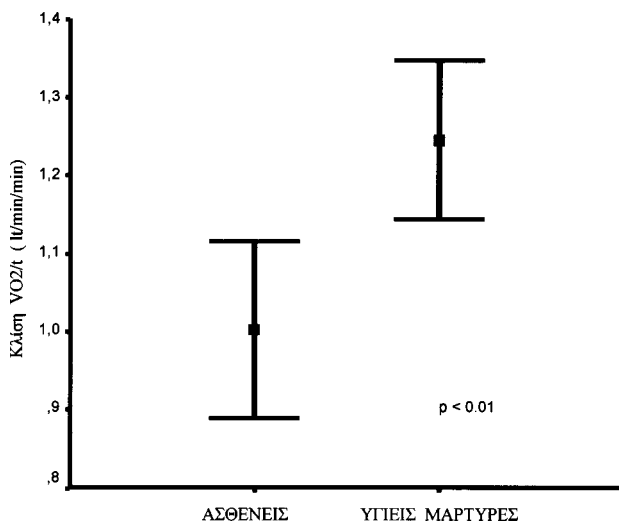
AT = anaerobic threshold (αναερόβιος ουδός), * : $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, *** : $p < 0,001$, Αναπνευστική εφεδρεία: $(\text{MVV} - \text{VE peak})/\text{MVV} * 100$, $\text{MVV} = \text{FEV}_1 * 35$



Σχήμα 4. Συσχέτιση της κατανάλωσης οξυγόνου στη μέγιστη άσκηση (VO_2 peak) με την ιντερλευκίνη-6 προ της δοκιμασίας κοπώσεως, στους ασθενείς με σαρκοείδωση. (πριν: σχήμα 7)



Σχήμα 5. Συσχέτιση της κλίσης VO_2/t με την ιντερλευκίνη-6 προ της δοκιμασίας κοπώσεως, στους ασθενείς με σαρκοείδωση. (πριν: σχήμα 9)



Σχήμα 6. Μέση τιμή ιντερλευκίνης-6 $\pm$ SE προ της ΚΑΔΚ στις δύο ομάδες των ασθενών με ταχεία/βραδεία ανάκαμψη. Ασθενείς με βραδεία ανάκαμψη (κλίση VO_2/t $0.8 < \text{lt/min/min}$) έχουν υψηλότερα κατά μέσο όρο επίπεδα IL-6 από ό,τι ασθενείς με ταχεία ανάκαμψη (κλίση VO_2/t $\geq 0.8 \text{ lt/min/min}$). (πριν: σχήμα 10)

με σαρκοείδωση, τα επίπεδα της IL-6 στον ορό κατά την ηρεμία, ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα από εκείνα των υγιών μαρτύρων. Τα επίπεδα της IL-6 αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια της άσκησης και παρέμειναν αυξημένα δεκαπέντε λεπτά μετά το τέλος της δοκιμασίας,

κατά τη φάση της ανάκαμψης.

Οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές από εκείνες των υγιών μαρτύρων, στη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου και στον αναερόβιο ουδό καθώς και βραδύτερη ανάκαμψη σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Τα επίπεδα της IL-6 στο ορό των ασθενών παρουσίασαν αρνητική συσχέτιση με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, τον αναερόβιο ουδό (ΑΤ) και την κλίση- VO_2/t . Ανάλογες συσχετίσεις μεταξύ της IL-6 και των παραπάνω καρδιοαναπνευστικών παραμέτρων δεν διαπιστώθηκαν στην ομάδα των υγιών μαρτύρων.

INTERLEUKIN-6

Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNF- α , IL-1 β και IL-6 είναι σημαντικοί παράγοντες για τη δημιουργία κοκκωμάτος όπως προκύπτει από in vivo και in vitro πειραματικά μοντέλα^{12,13}. Οι Sahashi και συν.¹⁴ μελέτησαν τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 στον ορό ασθενών με σαρκοείδωση και υγιών μαρτύρων. Η IL-6 ανιχνεύθηκε στον ορό 4 από τους 30 ασθενείς αλλά σε κανένα από τους 20 μάρτυρες. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, αν η ευαισθησία της μεθόδου βελτιωνόταν, η διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες θα ήταν εμφανέστερη.

Πράγματι, στη δική μας μελέτη, χρησιμοποιώντας μία μέθοδο υψηλής ευαισθησίας διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της IL-6 του ορού των ασθενών σε σύγκριση με εκείνα των υγιών μαρτύρων.

Πίνακας 3. Δείκτες καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κοπώσεως σε σαρκοειδικούς ασθενείς με $\text{slope} < 0.8 \text{ lt/min/min}$ και $\text{slope} \geq 0.8 \text{ lt/min/min}$.

	<i>Slope < 0.8 lt/min/min</i> <i>x$\pm$SD</i>	<i>Slope $\geq 0.8 \text{ lt/min/min}$,</i> <i>x$\pm$SD</i>	<i>P</i>
Αριθμός	8	18	
Ηλικία (χρ)	49 $\pm$ 9	39 $\pm$ 10*	P <0.05
VO ₂ peak (L/min)	1.5 $\pm$ 0.2	2 $\pm$ 0.3***	P <0.001
VO ₂ peak (ml/kg/min)	20.5 $\pm$ 2.5	26 $\pm$ 4.3**	P <0.01
VO ₂ peak (% pred)	73 $\pm$ 15	83 $\pm$ 17	NS
AT (ml/kg/min)	14.56 $\pm$ 4	19 $\pm$ 3.26**	P <0.01
T1/2	61 $\pm$ 19	56 $\pm$ 9	NS
FEV ₁ (% προβλ)	89 $\pm$ 9	93 $\pm$ 17	NS
FVC (% προβλ)	91 $\pm$ 13	103 $\pm$ 16	NS
FEV ₁ /FVC (%)	78 $\pm$ 7	78 $\pm$ 10	NS
IL-6 πριν την ΚΑΔΚ (pg/ml)	5.35 $\pm$ 3.62	2 $\pm$ 1.64*	P <0.05
IL-6 στο peak της ΚΑΔΚ (pg/ml)	6.56 $\pm$ 3.48	2.92 $\pm$ 1.78*	P <0.05
IL-6 μετά την ΚΑΔΚ (pg/ml)	6.63 $\pm$ 4.4	2.62 $\pm$ 1.66*	P <0.05
VE ηρεμίας (L/min)	11.9 $\pm$ 2.6	11.5 $\pm$ 3.6	NS
Αναπνευστική εφεδρεία (%)	28 $\pm$ 13	30 $\pm$ 16	NS
T ½	61 $\pm$ 19	56 $\pm$ 9	NS
VE peak (L/min)	55.8 $\pm$ 6.13	72.6 $\pm$ 14.3***	P <0.001
VE/VCO ₂ slope	34.36 $\pm$ 4.64	32 $\pm$ 8	NS
VE/VO ₂ slope	31.38 $\pm$ 6	29 $\pm$ 11	NS
VT peak	1.55 $\pm$ 0.329	2.1 $\pm$ 0.41**	P <0.01
Καρδιακή συχνότητα peak (σφύξεις/min)	139 $\pm$ 44	170 $\pm$ 17*	P <0.05

AT= anaerobic threshold (αναερόβιος ουδός), *: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001, Αναπνευστική εφεδρεία: (MVV-VE-peak/MVV)*100, MVV= FEV1*35

Οι Homolka και συν.¹⁵ αναφέρουν αυξημένη παραγωγή IL-6 από τα κυψελιδικά μονοκύτταρα ασθενών με ενεργό σαρκοειδωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με ανενεργό νόσο και τους υγιείς μάρτυρες.

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-6 ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

Τα επίπεδα της Ιντερλευκίνης-6 του ορού αυξήθηκαν σημαντικά στο μέγιστο της κόπωσης, τόσο στους ασθενείς όσο και στους υγιείς, και παρέμειναν αυξημένα και μετά το τέλος της, κατά τη φάση της ανάκαμψης. Πολυπαραμετρική ανάλυση παράγοντος έδειξε ότι η μεταβολή δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Έχει αναφερθεί επανειλημμένως ότι η IL-6 αυξάνεται¹⁶⁻¹⁹ ως αποτέλεσμα της αντίδρασης οξείας φάσης που πυροδοτεί η βλάβη των μυικών ινών κατά τη διάρκεια της άσκησης. Οι Vassilakopoulos και συν.²⁰ έδειξαν ότι το έντονο έργο των εισπνευστικών μυών κατά την αναπνοή, σε αντίθεση με το μέτριας έντασης έργο,

προκαλεί την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1β, IL-6) και διεγείρει τον υποθάλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακό άξονα (YYEA), κυρίως μέσω της IL-6. Οι Παππά και συν.²¹ έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 στη σαρκοειδωση δεν συνοδεύονται από διέγερση του YYEA, ο οποίος όμως διεγείρεται κατά την άσκηση ακολουθώντας την αύξηση της IL-6.

ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Οι ασθενείς με σαρκοειδωση παρουσίασαν σημαντικά μειωμένες τιμές μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου και αναερόβιου ουδού σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Η εξάντληση της αναπνευστικής εφεδρείας αποτελεί έναν από τους ενοχοποιούμενους μηχανισμούς περιορισμού της άσκησης²². Άλλοι μηχανισμοί στους οποίους μπορεί να αποδοθεί η μειωμένη ανοχή στην άσκηση που παρατηρείται στους σαρκοειδικούς ασθενείς είναι η αύξηση της κυψελιδοαρτηριακής διαφοράς

οξυγόνου που παρατηρείται κατά την άσκηση σε ασθενείς με σημαντική προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος και οφείλεται κατά κύριο λόγο σε διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης και σε shunt. Η μείωση του κορεσμού του αρτηριακού αίματος κατά την άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή οξυγόνωση των αναπνευστικών μυών (ίσως και του μυοκαρδίου), οι οποίοι παρουσιάζουν λόγω της άσκησης αυξημένες απαιτήσεις, και σε περιορισμό της ικανότητας για μέγιστη άσκηση²².

Στη σαρκοείδωση η προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος χαρακτηρίζεται είτε από λεμφοκυτταρική κυψελιδίτιδα, είτε από κοκκιωματώδη φλεγμονή, είτε από την ίνωση²³, με αποτέλεσμα να διαταράσσονται σε άλλοτε άλλο βαθμό οι ελαστικές ιδιότητες του πνεύμονα καθώς και οι σχέσεις αερισμού-αιμάτωσης. Τα κύτταρα που συμμετέχουν σε αυτές τις διεργασίες, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, ινοβλάστες αποτελούν μερικές από τις κύριες πηγές παραγωγής της IL-6¹⁷. Πιθανόν έτσι να εξηγείται ως ένα βαθμό η αρνητική συσχέτιση που διαπιστώσαμε μεταξύ της IL-6 και της VO₂ peak, του αναερόβιου ουδού και της κλίσης VO₂/t.

Στη σαρκοείδωση έχει διαπιστωθεί παθολογοανατομικά προσβολή του μυοκαρδίου στο 30% των περιπτώσεων αν και η κλινική προσβολή είναι εμφανής μόνο στο 5%²⁴. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι η IL-6 είναι δυνατόν να ασκεί αρνητική ινότροπο δράση στην καρδιά, όταν συνδεδεμένη με τη διαλυτή μορφή του υποδοχέα της συνδεθεί στο μόριο gp130, που φυσιολογικά αποτελεί τμήμα του διαμεμβρανικού υποδοχέα που υπάρχει πάνω στα κύτταρα στόχους, των οποίων επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία. Το μόριο gp-130 έχει εντοπισθεί και στη μεμβράνη των μυοκαρδιακών κυττάρων^{25,26}.

Οι ασθενείς με σαρκοείδωση παρουσίασαν βραδυ-

τερή ανάκαμψη σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Το ίδιο φαινόμενο έχει περιγραφεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια,²⁷ χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια,²⁸ κακή φυσική κατάσταση,²⁹ και στην κυστική ίνωση³⁰.

Ο ρυθμός ανασύνθεσης της φωσφοκρεατίνης επηρεάζεται από την παροχή οξυγόνου στους ιστούς καθώς και από την οξειδωτική ικανότητα των ίδιων των ιστών³¹. Η προσβολή του συστήματος μεταφοράς του οξυγόνου – πνεύμονες ή/και καρδιαγγειακό σύστημα – στη σαρκοείδωση εξηγεί τη μειωμένη αερόβια ικανότητα, τη μείωση του αναερόβιου ουδού και τη βραδύτερη ανάκαμψη στους σαρκοειδικούς ασθενείς. Είναι επίσης πιθανό η IL-6 να επηρεάζει την οξειδωτική ικανότητα των ιστών και να συμβάλλει με αυτόν τον τρόπο στη μειωμένη αερόβια ικανότητα και στην παράταση της ανάκαμψης.

Ένας άλλος μηχανισμός στον οποίο θα μπορούσε να αποδοθεί εν μέρει η παρατεταμένη ανάκαμψη, είναι το αυξημένο έργο της αναπνοής³²⁻³⁴, που οφείλεται τόσο στην αύξηση του νεκρού χώρου, λόγω διαταραχών αερισμού αιμάτωσης, όσο και στις αυξημένες ελαστικές ιδιότητες του πνευμονικού παρεγχύματος. Οι Williams και Horvath³⁵ παρατήρησαν ότι το κόστος οξυγόνου της άσκησης, όπως αυτό εκφράζεται από τη σχέση του αερισμού με το καταναλισκόμενο οξυγόνο και το αποβαλλόμενο CO₂ (VE/VO₂ και VE/VCO₂), συσχετιζόταν με την αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου κατά την ανάκαμψη³⁵. Συμπερασματικά τα αποτελέσματα είναι ενδεικτικά της συμμετοχής της φλεγμονώδους απόκρισης στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της μειωμένης ανοχής στην άσκηση στους ασθενείς με σαρκοείδωση.

SUMMARY

Interleukin-6 levels are related to oxygen kinetics during maximal cardiopulmonary exercise testing and early recovery in patients with sarcoidosis

V. Dionissopoulou¹, A. Papamichalopoulos¹, Ir. Mavrou², E. Stefanatou¹, P. Founda¹, A. Samakovli², E. Pappa², E. Pouliou², S. Nanas², Ch. Roussos²

Study objectives: To determine if interleukin-6 (IL-6), which contributes to the regulation of inflammation is related to oxygen kinetics during maximal CPET and early recovery in patients with sarcoidosis. Participants: Twenty-six patients with sarcoidosis (11 male/15 female, aged 42±11) and 11 healthy volunteers (3 male/8 female, aged 29±5) underwent maximal CPET on a treadmill. Breath by

breath analysis was used for measuring oxygen consumption (VO_2), anaerobic threshold (AT) and first degree slope at the early phase of recovery. Serum levels of IL-6 were measured before, at peak of exercise, and 15 minutes after exercise with a high sensitivity ELISA method. Results: Patients with sarcoidosis had significantly higher IL-6 serum levels, lower values for VO_2 at peak of exercise (VO_2 peak % pred 80 ± 17 vs 90 ± 19 , $p < 0,05$), and slower recovery (1 ± 0.289 lt/min/min vs 1.24 ± 0.166 , $p = 0,003$) when compared to healthy subjects. A negative correlation was found between IL-6 serum levels and VO_2 peak (lt/min) ($r = -0,483$, $p = 0,013$) and anaerobic threshold (ml/kg/min) ($r = -0,507$, $p = 0,008$). There was also found that the mean value of IL-6 serum levels in patients with VO_2 slope < 0.8 lt/min/min were significantly higher compared to patients with VO_2 slope ≥ 0.8 lt/min/min ($p < 0,05$). Conclusion: These data may indicate an important role of the inflammatory process in the pathophysiological mechanisms of exercise limitation in patients with sarcoidosis. *Pneumon* 2003, 16(2):153-162.

Key Words: Sarcoidosis, Interleukin-6, Cardiopulmonary Exercise Testing, Oxygen Kinetics.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sietsema KE, Kraft M, Ginzton L, Sharma OP. Abnormal Oxygen Uptake Responses in Patients with Mild Pulmonary Sarcoidosis. *Chest* 1992; 102: 838-45.
2. Young RL, Loudon RE, Krumholz LE, Harkleroad LE, Branand GE, Weg JG. Pulmonary sarcoidosis: pathophysiologic correlations. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 997-1008.
3. Matthews JI, Hooper RG. Exercise testing in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1983; 83:75-81.
4. Moller DR. Systemic sarcoidosis. In Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1998; pp1055-1068.
5. Daniele RP, Dauber JH, Rossman MD. Immunologic abnormalities in sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 406-416.
6. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. A review article *Biochem J* 1990; 265: 621-636.
7. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, Bina S, Kalogeras KT, Wilder R, Gold PW, Deuster PA, Chrousos GP. Exercise stimulates interleukin-6 secretion inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol* 1996; 271(Endocrinol. Metab. 34): E 601.
8. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986; 60(6): 2020-2027.
9. Sue DY, Wasserman K, Morrica RB, Casaburi R. Measurement of anaerobic threshold by V-slope method in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1988; 94: 931-938.
10. Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, Alexopoulos G, Samakovli A, Kanakakis J, Tsolakis E, Roussos Ch. Respiratory muscles performance is related to oxygen kinetics during maximal exercise and early recovery in patients with heart failure. *Circulation* 1999; 100: 503-508.
11. Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, Nikolaou C, Tsagalou E, Sakelleriou I, Terovitis I, Papazachou O, Drakos S, Papanichalopoulos A, Roussos C. Early recovery of oxygen kinetics after submaximal exercise predicts functional capacity in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(6): 685-692.
12. Kasahara K, Kobayashi K, Shikama Y, Yoneya Y, Suezima K, Ide H, et al. Direct evidence for granuloma-inducing activity of interleukin-1. *Am J Pathol* 1988; 130: 629-38.
13. Dunn C, Gibbons A. Human recombinant interleukin-1 induces chronic granulomatous inflammation. *J Leukoc Biol* 1987; 42: 615.
14. Sahashi K, Ina Y, Katsutoshi T, Sato T, Yamamoto M, Morishita M. Significance of interleukin-6 in patients with sarcoidosis. *Chest* 1994; 106: 156-60.
15. Homolka J, Muller-Quernheim J. Increased Interleukin-6 production by bronchoalveolar lavage cells in patients with active sarcoidosis. *Lung* 1993; 171: 173-183.
16. Ullum H, Haahr PM, Diamant M, Palmo J, Halkjaer-Kristensen J, Pedersen BK. Bicycle exercise enhances plasma IL-6 but does not change IL-1 α , IL-1 β , IL-6 or TNF- α pre-mRNA in BMNC. *J Appl Physiol* 1994; 77: 93-7.
17. Drenth JP, van Hum SHM, van Deuren M, Pesman GJ, van Der VenJongekrijg J, van Der Meer JWM. Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but down-

- regulates ex vivo TNF- α and IL-1 β production. *J Appl Physiol* 1995; 79: 1497-03.
18. Nieman DC. Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1385-94.
 19. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, Bina S, Kalogeras KT, Wilder R, Gold PW, Deuster PA, Chrousos GP. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol* 1996; 271(Endocrinol Metabol 34): E601-E605.
 20. Vassilakopoulos T, Zakynthinos S, Roussos C. Strenuous resistive breathing induces proinflammatory cytokines and stimulates the HPA axis in humans. *Am J Physiol* 1999; 277 (Regulatory Integrative Comp Physiol 46): R1013-1019.
 21. Παππά Ε, Νανάς Σ, Παπαμιχαλόπουλος Α, Σαμακοβλή Α, Κυπριανού Θ, Μαστοράκος Γ, Τριανταφυλλοπούλου Μ, Κωνσταντίνου Κ, Κοτσοβούλου Β, Οικονομίδου Ι, Ρούσσος Χ. Μεταβολές της ιντερλευκίνης-6 και της κορτιζόλης κατά τη δοκιμασία κόπωσης σε ασθενείς με σαρκοείδωση. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 1999; 16(1): 56-61.
 22. Marciniuk DD, Gallagher CG. Clinical exercise testing in interstitial lung disease in *Clinics in Chest Medicine* W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, June 1994; Vol 15, No 2: 287-303.
 23. American Thoracic Society. Postgraduate course: Sarcoidosis as a systemic disease. San Francisco 1997.
 24. Gibbons WJ, Levy RD, Nava S, et al. Subclinical cardiac dysfunction in sarcoidosis. *Chest* 1991; 100: 44-50.
 25. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Tada T. Interleukin-6 family of cytokines and gp-130. *Blood* 1995; Vol 86, No 4: 1243-1254.
 26. Pennica D, King K, Shaw KJ, Luis E, Rullamas J, Luoh S-M, Darbonne WC, Knutson DS, Yen R, Chien KR, Baker JB, Wood W. Expression cloning of cardiotrophin 1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1142.
 27. Cohen-Solal A, Laperche T, Morvan D, Geneves M, Caviezel B, Gourgon R. Prolonged kinetics of recovery of oxygen consumption after maximal graded exercise in patients with chronic heart failure: analysis with gas exchange measurements and NMR spectroscopy. *Circulation* 1995; 91: 2924-2932.
 28. Chick TW, Cagle TG, Vegas FA, et al. Recovery of gas exchange variables and heart rate after maximal in COPD. *Chest* 1990; 97: 276-279
 29. Convertino VA, Goldwater DJ, Sandder H. VO₂ kinetics of constant-load exercise after bed-rest-induced deconditioning. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1545-1550.
 30. Poulou E, Nanas S, Papamichalopoulos A, Kyprianou T, Perpati G, Mavrou I, Roussos C. Prolonged oxygen kinetics during early recovery from maximal exercise in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 2001; 119: 1073-98.
 31. Sapega AA, Sokolow DP, Graham TJ, Chance B. Phosphorus nuclear magnetic resonance: a non-invasive technique for the study of muscle bioenergetics during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1987; 19: 410-20.
 32. Bye PTP, Farkas GA, Roussos C. Respiratory factors limiting exercise. *Ann Rev Physiol* 1983; 45: 439-441.
 33. Field S, Kelly SM, Macklem PT. The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 9-13.
 34. Welch HG, Faulkner JA, Barclay JK, et al. Ventilatory response during recovery from muscular work and its relation with O₂ debt. *Med Sci Sports* 1970; 2: 15-19.
 35. Williams RE, Horvath SM. Recovery from dynamic exercise. *Am J Physiol* 1995; 268: H2311-H2320.

Η εργαστηριακή διάγνωση της νόσου των λεγεωναριών σε ασθενείς με εξωνοσοκομειακή πνευμονία

Σ. Καναβάκη¹,
Σ. Καράμπελα²,
Μ. Μακαρώνα²,
Σ. Τριανταφύλλου³,
Ε. Ευσταθιάδου⁴,
Π. Κουμαντάκης⁵,
Μ. Παναγή³,
Ε. Αναστασάκου²

Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο “Σωτηρία”,
Αθήνα

Λέξεις κλειδιά: πνευμονία από *Legionella*, αντι-
γόνο *Legionella* στα ούρα, ταχεία μέθοδος ανο-
σοχρωματογραφίας μεμβράνης, μικροβιολογικές
μέθοδοι διάγνωσης *Legionella*

Αλληλογραφία:
Σοφία Καναβάκη,
Αναπλ. Διευθύντρια Μικροβιολογικού Εργαστη-
ρίου, Νοσοκομείο “Σωτηρία”, Λ. Μεσογείων 152,
115 27 Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η επιτυχής αντιμετώπιση της νόσου των λεγεωναριών εξαρτάται σημαντικά από την ταχύτητα των εργαστηριακών αποτελεσμάτων, ώστε να καταστεί δυνατή η άμεση έναρξη κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής. Μεταξύ των διαφόρων μικροβιολογικών διαγνωστικών μεθόδων, η καλλιέργεια αποτελεί θεωρητικά τη μέθοδο αναφοράς, όμως στην πράξη παρουσιάζει αρκετά μειονεκτήματα, σημαντικότερο των οποίων είναι ο παράγοντας “χρόνος”. Πράγματι, το μεγάλο χρονικό διάστημα το οποίο απαιτείται για την απομόνωση του μικροβίου συντελεί ουσιαστικά στην καθυστέρηση εφαρμογής σωστής θεραπευτικής αγωγής, με δυσμενείς συνέπειες ακόμα και για τη ζωή του ασθενούς. Για τους λόγους αυτούς, στη μελέτη μας, η οποία αφορά στη διερεύνηση 88 περιπτώσεων βαρειάς εξωνοσοκομειακής πνευμονίας για πιθανή συμμετοχή της *Legionella*, δεν εφαρμόστηκε καλλιεργητική μέθοδος, αλλά επιλέχθηκαν οι σύγχρονες μικροβιολογικές διαγνωστικές μέθοδοι. Οι μέθοδοι αυτές πλεονεκτούν διότι παρέχουν τη δυνατότητα άμεσης εφαρμογής σε κλινικά εργαστήρια ρουτίνας, εξασφαλίζοντας συγχρόνως γρήγορα και αξιόπιστα εργαστηριακά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκαν ο άμεσος ανοσοφθορισμός (Direct Fluorescent Antigen-DFA) για την ανίχνευση της *Legionella* σε πτύελα, ο ορολογικός έλεγχος, με εφαρμογή της μεθόδου ELISA και του έμμεσου ανοσοφθορισμού (Indirect Fluorescent Antibody-IFA) καθώς και μέθοδοι ανίχνευσης του αντιγόνου της *Legionella* στα ούρα, με την ανοσοενζυμική μέθοδο (Biotest-EIA) και με τη νέα ταχεία μέθοδο της ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης (Binax-NOW). Ο ορολογικός έλεγχος και ο έλεγχος για την ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella* στα ούρα εφαρμόστηκαν στο σύνολο των 88 ασθενών της μελέτης μας. Παρότι και οι δύο αυτές μέθοδοι έδωσαν θετικά αποτελέσματα στους ίδιους 6 ασθενείς (6,8%), επισημαίνεται σε σύγκριση μεταξύ των δύο, ο έλεγχος για την ανίχνευση του αντιγόνου στα ούρα έδωσε ταχύτερα αποτελέσματα, παρέχοντας τη δυνατότητα άμεσης διάγνωσης στην οξεία φάση της νόσου. Αντίθετα, για τον ορολογικό

έλεγχο απαιτήθηκε χρόνος 15, τουλάχιστον, ημερών. Η μέθοδος DFA έδωσε θετικά αποτελέσματα σε 2 μόνο ασθενείς με θετικό ορολογικό έλεγχο (ευαισθησία 33%). Αναφορικά με τις δύο μεθόδους για την ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella* στα ούρα, αν και οι δύο έδωσαν αντίστοιχα αποτελέσματα, η ταχεία μέθοδος της ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης υπερέχει στο ότι είναι απλούστερη, ταχύτερη, και δεν απαιτεί ειδικό εξοπλισμό και εμπειρία προσωπικού. Για τους λόγους αυτούς δύναται να αποτελέσει πολύ καλή εναλλακτική λύση για εργαστήρια μικρών νοσοκομείων τα οποία στερούνται σύγχρονης και επαρκούς τεχνολογικής υποστήριξης. *Πνεύμων 2003, 16(2):173-180.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος των Λεγεωναρίων αποτελεί βαρεία άτυπη πνευμονία για την οποία ευθύνονται τα βακτήρια του γένους *Legionella*. Ειδικότερα η *Legionella pneumophila* οροτύπου I είναι υπεύθυνη για το 70-90% των περιπτώσεων. Από την περιγραφή της νόσου, το 1976, καταγράφεται μια προϊούσα αύξηση στη συχνότητα απομόνωσης του βακτηριδίου, σε περιπτώσεις εξωνοσοκομειακής, αλλά και νοσοκομειακής πνευμονίας. Η συχνότητα της νόσου ποικίλλει στις διάφορες χώρες από 1,5-4,5%, ενώ η συμμετοχή της *Legionella pneumophila* ως αιτίου πνευμονίας της κοινότητας κυμαίνεται από 2-15%. Στις ΗΠΑ, η *Legionella* αναφέρεται ως υπεύθυνη για 8000-17000 περιπτώσεις εξωνοσοκομειακής πνευμονίας ετησίως, από τις οποίες ένας σημαντικός αριθμός απαιτεί νοσοκομειακή περίθαλψη. Στην Ελλάδα, από δεδομένα του Εθνικού Κέντρου Αναφοράς για τη νόσο των λεγεωναρίων, φαίνεται ότι η γεωγραφική κατανομή της νόσου είναι ευρεία, αφορά δε κυρίως ξενοδοχοϋπαλλήλους και πελάτες ξενοδοχείων. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε υψηλός τίτλος αντισωμάτων για τη νόσο, σε ποσοστό περίπου 10%, μεταξύ υπαλλήλων ξενοδοχείων, σε αντίθεση με κατοίκους περιοχών κοντά σε ξενοδοχεία, οι οποίοι παρουσίασαν θετικό τίτλο σε ποσοστό 2,7%. Στοιχεία, επίσης, του ίδιου κέντρου αναφέρουν ότι η συμμετοχή της *Legionella* σε λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος είναι <1%¹⁻⁴.

Η νόσος των Λεγεωναρίων περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων πνευμονικών και εξωπνευμονικών, τα οποία στερούνται ειδικού χαρακτήρα, ώστε η διάγνωση με βάση την κλινική εικόνα είναι αδύνατη, όπως αδύνατη είναι και η διαφοροδιάγνωση από πνευμονίες που οφείλονται σε άλλα κοινά παθογόνα αίτια. Γι' αυτό απαιτείται εγρήγορση, ώστε η *Legionella* να μην παραλείπεται από το φάσμα των μικροβιακών παραγόν-

των που ευθύνονται για τη βαρεία εξωνοσοκομειακή, αλλά και νοσοκομειακή πνευμονία⁵.

Η νόσος δεν απαντά σε συνήθη εμπειρικά σχήματα, αλλά απαιτεί άμεση και ειδική φαρμακευτική αγωγή, από την οποία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό η τελική έκβαση. Η θνητότητα είναι αρκετά υψηλή, κυμαινόμενη στο 10%, αλλά υπερβαίνει το 25% σε περιπτώσεις ανοσοκαταστολής. Για τους λόγους αυτούς, συνιστάται η προσθήκη μιας μακρολίδης σε συνδυασμό με β-λακτάμες, ή ακόμα και η χρήση νεότερων κινολονών, στις περιπτώσεις εξωνοσοκομειακής πνευμονίας οι οποίες χρήζουν νοσοκομειακής περίθαλψης⁶.

Ο ρόλος του μικροβιολογικού εργαστηρίου στην αντιμετώπιση της νόσου είναι πρωταγωνιστικός διότι οφείλει να εξασφαλίσει το πλέον αξιόπιστο εργαστηριακό αποτέλεσμα στο μικρότερο χρόνο. Με δεδομένες τις απαιτήσεις αυτές και προκειμένου να διερευνήσουμε τις πιθανότητες συμμετοχής της *Legionella* σε περιπτώσεις εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, εφαρμόσαμε αποκλειστικά σύγχρονες εργαστηριακές μεθόδους διάγνωσης και μελετήσαμε τις δυνατότητες που αυτές προσφέρουν στην πράξη.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό της μελέτης μας αποτέλεσαν 88 περιπτώσεις βαρείας εξωνοσοκομειακής πνευμονίας που αντιμετωπίστηκαν στο νοσοκομείο "Σωτηρία", κατά τη περίοδο μεταξύ Ιουνίου 2001-Ιουνίου 2002, για τις οποίες έγινε προσπάθεια διερεύνησης της συμμετοχής της *Legionella* ως υπεύθυνου αιτιολογικού παράγοντα. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν:

- Δείγματα πτυέλων**, για ανίχνευση του βακτηριδίου με τη μέθοδο του άμεσου ανοσοφθορισμού (Direct Fluorescent Antigen-DFA), με μονοκλωνικά αντισώματα, χρησιμοποιώντας το ανάλογο αντιδραστήριο

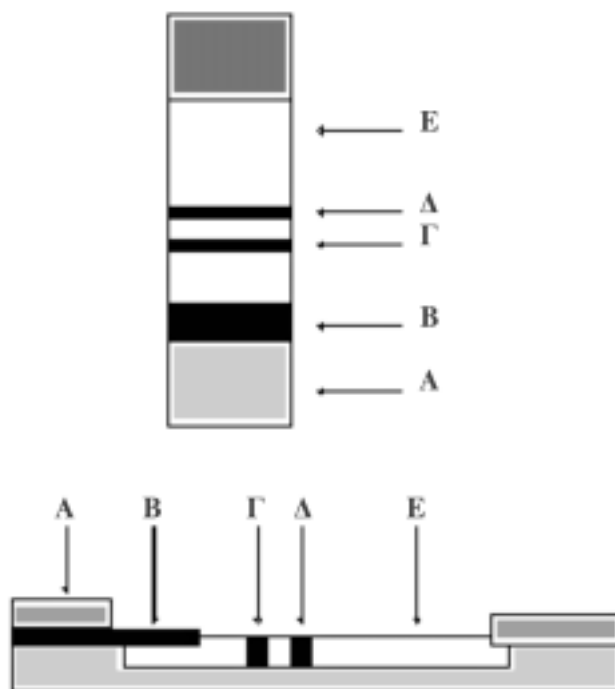
της εταιρείας Gull Laboratories. Ο έλεγχος αυτός εφαρμόστηκε σε μέρος του συνολικού αριθμού των ασθενών της μελέτης και συγκεκριμένα σε 46 ασθενείς.

- β) **Δείγματα ορού αίματος** για προσδιορισμό του τίτλου IgG και IgM αντισωμάτων έναντι της *Legionella*. Ελέγχθηκε το σύνολο των ασθενών (88/88), με ταυτόχρονη εφαρμογή της ανοσοενζυμικής μεθόδου ELISA, αλλά και της μεθόδου του έμμεσου ανοσοφθορισμού (Indirect Fluorescent Assay – IFA). Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκαν, για την μέθοδο ELISA, το αντιδραστήριο “Serion ELISA classic” της εταιρείας Virion-Serion, το οποίο ελέγχει τους οροτύπους της *Legionella pneumophila* 1-7, ενώ για τον έμμεσο ανοσοφθορισμό το αντιδραστήριο “*L. pneumophila* IFT” της εταιρείας Gull Laboratories, το οποίο ελέγχει τους οροτύπους 1-8. Ειδικότερα, για τη μέθοδο ELISA, τίτλοι αντισωμάτων IgG > 70 U/ml θεωρήθηκαν θετικοί, ενώ < 50 U/ml αρνητικοί. Προκειμένου για τα IgM αντισώματα, τίτλοι > 140 U/ml θεωρήθηκαν θετικοί, ενώ < 120 U/ml αρνητικοί. Για τη μέθοδο IFA, εξ άλλου, τίτλοι > 1:128 θεωρήθηκαν θετικοί, τόσο για τα IgG, όσο και για τα IgM αντισώματα. Ο ορολογικός έλεγχος εφαρμόστηκε σε δύο δείγματα με διαφορά χρόνου 15 περίπου ημερών, για να διαπιστωθεί η ορομεταστροφή.

- γ) **Δείγματα ούρων**, για ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella*. Εξετάστηκε το σύνολο των ασθενών της μελέτης (88/88), με παράλληλη εφαρμογή δύο μεθόδων, αφενός της ELISA, με το αντιδραστήριο “Biotest EIA” της εταιρείας Biotest και αφετέρου, της νέας ταχείας μεθόδου ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης (Immunochromatographic Assay-ICT) με το αντιδραστήριο “Binax NOW”, της εταιρείας Binax. Η εφαρμογή δύο μεθόδων κρίθηκε απαραίτητη, εξ αιτίας του γεγονότος ότι, η μέθοδος ICT-Binax NOW παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία για την ανίχνευση της *Legionella pneumophila* οροτύπου 1, ενώ η μέθοδος Biotest EIA ανιχνεύει μεγαλύτερο φάσμα οροτύπων, αλλά και άλλων ειδών *Legionella*.

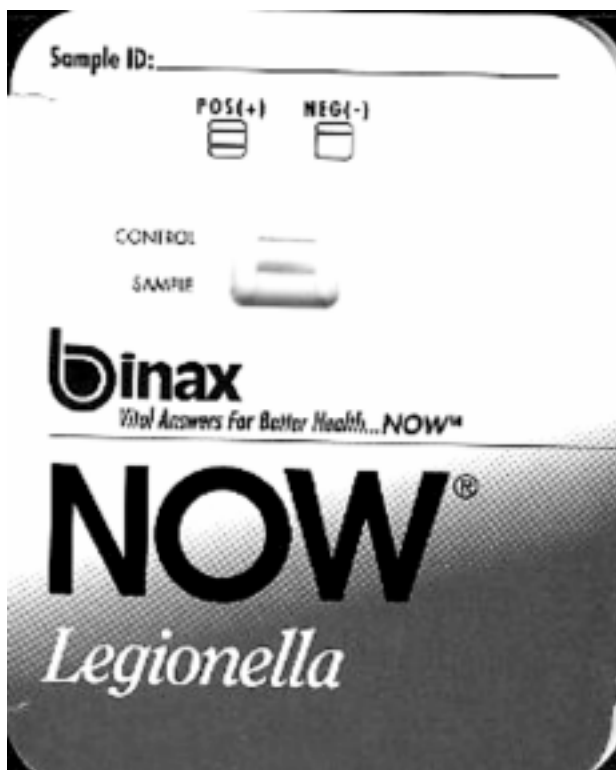
Η μέθοδος της ταχείας ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης, Binax NOW, έχει πρόσφατη εφαρμογή στη διαγνωστική των λεγιωνελλώσεων, ειδικότερα δε στην Ελλάδα, εφαρμόζεται το τελευταίο έτος. Πρόκειται για μία διάταξη, στην οποία anti-*L. pneumophila* οροτύπου 1 αντι-

σώματα κονίλιου (rabbit anti-*L. pneumophila* οροτύπου 1) απορροφώνται σε μεμβράνη νιτροκυτταρίνης (γραμμική εξεταστέου - θέση Γ), ενώ αντισώματα κατσίκας (goat anti-rabbit IgG) απορροφώνται πάνω στην ίδια μεμβράνη, σε δεύτερο σημείο (γραμμική μάρτυρας - θέση Δ). Ένα δεύτερο σύστημα αντισωμάτων rabbit anti-*L. pneumophila* οροτύπου 1, συνδεδεμένων με σωματίδια κολλοειδούς χρυσού είναι απορροφημένα σε ένα ινώδες υπόστρωμα, το οποίο είναι προσαρμοσμένο στη μεμβράνη (θέση Β) και σε συνδυασμό με αυτή, συνθέτει την όλη διάταξη. Σύμφωνα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρείας, ένας στυλεός, ο οποίος έχει προηγουμένως εμβαπτιστεί στο δείγμα των ούρων, τοποθετείται σε ειδική υποδοχή (θέση Α) και στη συνέχεια προστίθενται λίγες σταγόνες ρυθμιστικού διαλύματος κυττακινικών αλάτων για να βοηθηθεί η μετακίνηση του αντιγόνου πάνω στη μεμβράνη (Σχήμα 1, Εικόνα 1). Τα αντισώματα rab-



A: Θέση Δείγματος, B: Θέση αντισώματος anti-legionella οροτύπου I, συνδεδεμένων με σωματίδια κολλοειδούς χρυσού, Γ: Γραμμή εξεταστέου, Δ: Γραμμή μάρτυρα, E: Μεμβράνη νιτροκυτταρίνης

Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση της τραχείας ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης (ICT) για την ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella* οροτύπου I στα ούρα. (α) Επισκόπηση εκ των άνω, (β) Σε κάθετη τομή.



Εικόνα 1. Φωτογραφική απεικόνιση θετικού δείγματος με τη μέθοδο ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης Binax NOW *Legionella urinary antigen*.

bit anti-*L. pneumophila* οροτύπου 1, που είναι συνδεδεμένα με σωματίδια κολλοειδούς χρυσού στη θέση Β, συνδέονται με τα αντιγόνα της *L. pneumophila* οροτύπου 1, εφόσον αυτά υπάρχουν στο δείγμα των ούρων και το σύμπλεγμα αντιγόνου-συνδεδεμένου αντισώματος δεσμεύεται από τα ακινητοποιημένα αντισώματα κονίκλου anti-*L. pneumophila* οροτύπου 1, στη θέση Γ, σχηματίζοντας τη γραμμή του εξεταστέου. Επί πλέον, τα ακινητοποιημένα αντισώματα κασιόκας anti-rabbit IgG, δεσμεύουν την περίσσεια του συνδεδεμένου αντισώματος, σχηματίζοντας τη γραμμή του μάρτυρα, στη θέση Δ. Το αποτέλεσμα είναι ορατό σε 15 λεπτά. Εάν είναι θετικό σχηματίζονται δύο ροζ γραμμές, μία στη θέση του εξεταστέου και μία στη θέση του μάρτυρα, ενώ εάν είναι αρνητικό, σχηματίζεται μία γραμμή, στη θέση του μάρτυρα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης μας περιλαμβάνονται στον πίνακα 1, αναλυτικά δε, έχουν ως ακολούθως:

α) Η ανίχνευση της *Legionella* στα πτύελα, με μέθοδο DFA, ήταν θετική σε 2 από τους 46 (4,3%) ασθενείς, δεδομένου ότι, όπως αναφέρθηκε, η μέθοδος δεν

Πίνακας 1. Εργαστηριακός έλεγχος για τη νόσο των λεγεωνάριων

	Ανίχνευση Ag σε πτύελα	Προσδιορισμός τίτλου Ab στον ορό*				Ανίχνευση Ag σε ούρα	
		ELISA (U/ml)		IFA		ELISA (Biotest-EIA)	ICT (Binax NOW)
	DFA	1η μέτρηση	2η μέτρηση	1η μέτρηση	2η μέτρηση		
1	-	IgG 45 (-)	60 (±)	1:8 (-)	1:32 (+)	+++	+++
		IgM 250 (+)	350 (+)	1:64 (±)	1:128 (+)		
2	+	IgG 300 (+)	320 (+)	1:64 (±)	1:128 (+)	+++	+++
		IgM 500 (+)	400 (+)	1:128 (+)	1:384 (+)		
3	+	IgG 400 (+)	450 (+)	1:128 (+)	1:128 (+)	+++	+++
		IgM 220 (+)	220 (+)	1:64 (±)	1:64 (±)		
4	-	IgG 60 (±)	120 (+)	1:16 (-)	1:64 (±)	+	+
		IgM 320 (+)	280 (+)	1:64 (±)	1:128 (+)		
5	-	IgG 62 (±)	80 (+)	1:8 (-)	1:64 (±)	+	+
		IgM 480 (+)	360 (+)	1:64 (±)	1:64 (±)		
6	-	IgG <50 (-)	75 (+)	1:8 (-)	1:32 (±)	+	+
		IgM 430 (+)	370 (+)	1:128 (+)	1:128 (+)		

*Στον ορολογικό έλεγχο, ο χρόνος μεταξύ 1ης και 2ης μέτρησης ήταν 15 ημέρες.

Cut off: ELISA IgG > 70 U/ml θετικό, IgM < 50 U/ml αρνητικό

IFA IgG, IgM > 1:128 θετικό

εφαρμόστηκε στο σύνολο των ασθενών.

- β) Ο ορολογικός έλεγχος απεδείχθη θετικός για λεγεωνέλλωση σε 6/88 ασθενείς (6,8%) τόσο με μέθοδο ELISA όσο και με IFA. Οι τίτλοι αντισωμάτων IgG και IgM, έδειξαν σημαντική άνοδο, μεταξύ δύο διαδοχικών μετρήσεων σε χρονικό διάστημα δύο εβδομάδων και με τις δύο μεθόδους που εφαρμόστηκαν. Το μέγεθος του αποτελέσματος ήταν, επίσης, ανάλογο μεταξύ των δύο μεθόδων.
- γ) Η ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella* στα ούρα ήταν θετική σε 6/88 (6,8%) ασθενείς, σ' αυτούς τους οποίους και ο ορολογικός έλεγχος ήταν θετικός. Σημειώθηκε απόλυτη αντιστοιχία στα θετικά και αρνητικά αποτελέσματα των δύο μεθόδων που εφαρμόστηκαν, δηλαδή της Biotest EIA και της ICT-Bi-nax NOW, ενώ και οι δύο μέθοδοι θετικοποιήθηκαν σχεδόν ταυτόχρονα, δηλαδή την 2η - 3η ημέρα από την έναρξη των συμπτωμάτων. Το μέγεθος του αποτελέσματος επίσης, ήταν ανάλογο και στις δύο μεθόδους. Συγκεκριμένα, σε 3 περιπτώσεις ήταν εντόνως θετικό, ενώ στις άλλες 3, ασθενώς θετικό.

Σε σύγκριση με την ανίχνευση του αντιγόνου στα ούρα, αλλά και τις ορολογικές μεθόδους, η μέθοδος DFA είχε ευαισθησία 33% (ανιχνεύθηκε μόνο σε 2 από τις 6 περιπτώσεις λεγιωνέλλωσης).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι γεγονός ότι η πρόοδος που σημειώνεται σήμερα στον τομέα της εργαστηριακής διαγνωστικής, έχει συμβάλλει ουσιαστικά στην διαρκώς αυξανόμενη αναγνώριση της *Legionella* ως συχνού, αλλά και ταυτόχρονα πολύ σοβαρού λοιμογόνου παράγοντα. Πράγματι, διάφορες δυσκολίες στην εφαρμογή καταλλήλων μεθόδων ευθύνονται ουσιαστικά, για το ότι, η νόσος μέχρι σήμερα συχνά υποδιαγνώστηκε, αλλά και υπερθεραπεύθηκε.

Η καλλιέργεια των πτυέλων, η κλασική και παλαιότερη μέθοδος για τη διάγνωση της νόσου, παραμένει θεωρητικά η μέθοδος αναφοράς. Όμως, ποικίλοι παράγοντες μειώνουν την ευαισθησία της στην πράξη και συνεπώς την αξία της. Σημαντικότερα μειονεκτήματά της θεωρούνται η ανάγκη μακρού χρόνου επώασης, ειδικών καλλιεργητικών υλικών και εμπειρίας, καθώς επίσης, η αδυναμία παραγωγής πτυέλων από το ήμισυ και πλέον

των ασθενών (20-70%), η δυσκολία του μικροβίου να επιβιώνει στις εκκρίσεις του αναπνευστικού συστήματος αλλά και να αναπτύσσεται, όταν έχει προηγηθεί θεραπεία με αντιβιοτικά. Η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται μεταξύ <10 έως 80% ανάλογα με τη μέθοδο σύγκρισης. Παρότι η υψηλότερη ευαισθησία καταγράφεται σε εργαστήρια αναφοράς, ακόμα και στις περιπτώσεις αυτές, αποδεικνύεται <50% συγκρινόμενη με τον ορολογικό έλεγχο. Όσον αφορά την ευαισθησία της καλλιέργειας της *Legionella* από δείγματα αίματος, αυτή είναι <10% διότι αν και το μικρόβιο πολλαπλασιάζεται στις καλλιεργητικές φιάλες, η ανάπτυξη δεν είναι ικανή να ενεργοποιήσει το συναγερμό των σύγχρονων αυτοματοποιημένων συστημάτων^{1,5-7}.

Η ανίχνευση του βακτηριδίου σε πτύελα ή βρογχικές εκκρίσεις με τη μέθοδο του άμεσου ανοσοφθορισμού (Direct Fluorescent Antigen-DFA) είναι μεν ταχεία, δεδομένου ότι εξασφαλίζει αποτέλεσμα σε 2-4 ώρες, αλλά απαιτεί ιδιαίτερη εμπειρία. Η ευαισθησία της μεθόδου σε σχέση με τον ορολογικό έλεγχο είναι <50%, η δε ειδικότητα ~94%. Η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων στην εφαρμογή της μεθόδου, μείωσε σημαντικά τις διασταυρούμενες αντιδράσεις. Ο άμεσος ανοσοφθορισμός δεν είναι ευρέως αποδεκτός, το δε αποτέλεσμα πρέπει να εκτιμάται σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα. Στη μελέτη μας, ο άμεσος ανοσοφθορισμός στα πτύελα είχε ευαισθησία 33% σε σχέση με τον ορολογικό έλεγχο, ποσοστό που συμφωνεί με τα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία^{6,7}.

Οι δυσκολίες που αναφέρθηκαν σχετικά με την καλλιέργεια και τον άμεσο ανοσοφθορισμό, οδήγησαν στην ευρεία εφαρμογή του ορολογικού ελέγχου. Αυτός γίνεται με προσδιορισμό των IgM και IgG ειδικών αντισωμάτων με τη μέθοδο ELISA καθώς και με έμμεσο ανοσοφθορισμό (Indirect Fluorescent Antibody-IFA). Ο ορολογικός έλεγχος αποτελεί, πράγματι, αξιόλογο διαγνωστικό μέσο, αλλά μειονεκτεί σημαντικά στο ότι δεν παρέχει δυνατότητα διάγνωσης στην οξεία φάση της λοίμωξης. Ειδικότερα, ο προσδιορισμός, όμως, των IgM αντισωμάτων δεν θεωρείται αξιόπιστος για τη διάγνωση της οξείας φάσης, δεδομένου ότι τα IgM αντισώματα είναι δυνατόν να παραμείνουν θετικά για μεγάλο χρονικό διάστημα, ενώ διαγνωστικό τίτλο στο τέλος της πρώτης εβδομάδας εμφανίζουν λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς. Η ορομεταστροφή, εξάλλου, δηλαδή ο

τετραπλασιασμός του τίτλου, καθυστερεί 4-6 εβδομάδες, προσδίδοντας στον ορολογικό έλεγχο μόνο αναδρομική αξία. Επιπλέον, αρκετοί ασθενείς (20-30%), δεν αναπτύσσουν σημαντικό τίτλο αντισωμάτων, ούτε και ορομεταστροφή, η οποία άλλωστε επέρχεται σε ποσοστό <50%, ενώ σε 20% των ασθενών δεν επέρχεται ποτέ, ανεξαρτήτως του είδους και του οροτύπου της *Legionella* που ευθύνεται για τη νόσο. Η ορομεταστροφή ελέγχεται με την εξέταση δεύτερου δείγματος ορού σε χρόνο 2-3 εβδομάδων από το πρώτο. Η πλέον αξιόπιστη μέθοδος ορολογικού ελέγχου θεωρείται ο έμμεσος ανοσοφθορισμός. Τίτλος >1:256 αποτελούσε στο παρελθόν, όχι όμως σήμερα, επαρκές διαγνωστικό κριτήριο, σε συνδυασμό πάντα με την κλινική εικόνα. Η ευαισθησία του ορολογικού ελέγχου ανέρχεται στο 75%, συγκρινόμενη με περιπτώσεις που η καλλιέργεια είναι θετική^{1,2,7,8}.

Στη μελέτη μας, από την εφαρμογή του ορολογικού ελέγχου, θετικές για τη νόσο των λεγεωναριών απεδείχθησαν οι 6/88 (6,8%) περιπτώσεις εξωνοσοκομειακής πνευμονίας, σε αντίθεση με ποσοστά <1% που καταγράφονται σε μελέτη του Εθνικού Κέντρου Αναφοράς για τη *Legionella* το 1984 στην Ελλάδα, η οποία έγινε με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού. Σημειώνεται, η σχετικά μεγάλη χρονική απόσταση μεταξύ των δύο μελετών, η έλλειψη στοιχείων ως προς τη γεωγραφική προέλευση των ασθενών καθώς και η έλλειψη επιδημιολογικών δεδομένων, σχετικά με την ηλικία, το επάγγελμα, την υποκείμενη νόσο κ.λπ. των ασθενών. Στη μελέτη μας, τόσο ο έμμεσος ανοσοφθορισμός όσο και η μέθοδος ELISA έδειξαν απολύτως αντίστοιχα αποτελέσματα και ίσες δυνατότητες.

Με δεδομένη τη βαρύτητα της νόσου, την υψηλή θνητότητα, τις θεραπευτικές απαιτήσεις, τις εργαστηριακές δυσκολίες και τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης, ήταν αναμενόμενη η ανάπτυξη μεθόδων υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας, με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση του χρόνου εξαγωγής του αποτελέσματος.

Για το σκοπό αυτό, εδώ και αρκετά χρόνια, σημειώνεται ένα ιδιαίτερο ενδιαφέρον σχετικά με την ανίχνευση του ειδικού διαλυτού λιποπολυσακχαριδικού αντιγόνου (LPS) της *Legionella* στα ούρα, δεδομένης της ευκολίας διάθεσης του συγκεκριμένου δείγματος, αλλά και της φυσικής συμπτωπωτικής ικανότητας των νεφρών, με την οποία επιτυγχάνεται ικανοποιητική συγκέντρωση του αντιγόνου του μικροβίου. Πράγματι, 80% των

ασθενών με τη νόσο των λεγεωναριών εκκρίνουν το διαλυτό αντιγόνο στα ούρα, από την 1η-3η ημέρα της λοίμωξης και για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 42-50 ημερών^{1,2,5-7}. Όλες σχεδόν οι μέθοδοι, οι οποίες έχουν αναπτυχθεί στην κατεύθυνση αυτή, στοχεύουν κυρίως στην ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella* οροτύπου 1, εξ αιτίας της μεγαλύτερης συχνότητας της. Η ευαισθησία όλων των μεθόδων, συγκριτικά με περιπτώσεις με θετική καλλιέργεια, κυμαίνεται στο 86-93%, η δε αξιοπιστία τους είναι τόσο μεγάλη, ώστε σήμερα η διάγνωση της νόσου να θεωρείται βέβαιη, εφόσον έχει καταγραφεί θετικό αποτέλεσμα σε μία απ' αυτές^{6,9}. Τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα, όμως, είναι η ταχύτητα στην εξαγωγή αποτελέσματος και η δυνατότητα προσδιορισμού του αντιγόνου ακόμη και μετά από την έναρξη της θεραπείας. Οι μέθοδοι διατίθενται στο εμπόριο, σε έτοιμη συσκευασία, συνδυάζοντας ένα ακόμη πλεονέκτημα, και συγκεκριμένα την εύκολη εφαρμογή^{1,2,5-7}.

Η ραδιομετρική μέθοδος (RIA) κατέχει ιστορικά την πρώτη θέση ανάμεσα στις συγκεκριμένες μεθόδους και για πολλά χρόνια αποτελούσε τη μέθοδο επιλογής. Η χρήση ραδιενεργών και η ως τούτου, αδυναμία εφαρμογής της σε κοινά εργαστήρια, συνέβαλε στην προώθηση της ανοσοενζυμικής μεθόδου (EIA), η οποία την αντικατέστησε. Δύο είναι οι βασικοί εκπρόσωποι της EIA, η Binox EIA, της εταιρείας Binox, και η Biotest EIA της εταιρείας Biotest, με ευαισθησία 79,1% και 83,4% αντίστοιχα και ειδικότητα 100% και για τις δύο. (1) Σύμφωνα με περισσότερες αισιόδοξες απόψεις, η ευαισθησία της Binox EIA ανέρχεται στο 91% και της Biotest στο 97%, (2) Η πρώτη ανιχνεύει καλύτερα την *Legionella pneumophila* οροτύπου 1, ενώ η δεύτερη ανιχνεύει και άλλα επιπλέον είδη, όπως την *Legionella macdadei*, η οποία είναι το δεύτερο είδος σε συχνότητα, αλλά και άλλους οροτύπους *Legionella pneumophila*, επιπλέον του οροτύπου 1, όπως τους 3, 4, 6, 8. Αδυνατεί όμως να προσδιορίσει συγκεκριμένο ορότυπο ή είδος του βακτηρίου^{5,10}.

Η πλέον σύγχρονη από τις μεθόδους ανίχνευσης του αντιγόνου της *Legionella* στα ούρα, είναι η μέθοδος της ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης, η οποία εφαρμόζεται με το αντιδραστήριο Binox Now, της εταιρείας Binox, με ευαισθησία 79,7% και ειδικότητα 100%. Η μέθοδος θετικοποιείται από τη 1η με 3η ημέρα της νόσου, είναι απλή, ταχύτατη, απαιτώντας χρόνο μόλις 15 λε-

πών, έναντι 2 ωρών της EIA, ενώ δεν απαιτεί ειδικό εξοπλισμό, ούτε ειδική εμπειρία. Η σχετικά μικρότερη ευαισθησία της, συγκριτικά με τη μέθοδο Biotest EIA, αποδίδεται στο ότι ανιχνεύει μόνο τη *Legionella pneumophila* οροτύπου 1, σε αντίθεση με τη Biotest EIA, η οποία ανιχνεύει ευρύτερο φάσμα ειδών *Legionella*, όπως ήδη αναφέρθηκε. Η συμπύκνωση των ούρων φαίνεται ότι αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία της μεθόδου, τουλάχιστον κατά 20-25%^{1,8,11}.

Αναφορικά με τα αποτελέσματα της μελέτης μας από την εφαρμογή του ελέγχου ανίχνευσης του αντιγόνου της *Legionella* στα ούρα, αυτός δε φαίνεται να υπερτερεί σε ποσοστά έναντι του ορολογικού ελέγχου, (6,8% και 6,8% αντίστοιχα) με μόνη διαφορά την ταχεία έκδοση αποτελεσμάτων, γεγονός με αποφασιστική σημασία για την πορεία της νόσου. Μεταξύ των δύο μεθόδων που εφαρμόστηκαν στη μελέτη μας για την ανίχνευση του αντιγόνου στα ούρα, δηλαδή της ανοσοενζυμικής και της ταχείας ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης, δεν σημειώθηκαν διαφορές ως προς τον αριθμό των θετικών περιπτώσεων που διαγνώστηκαν, με μόνη παρατήρηση την ευκολότερη εφαρμογή της δεύτερης σε σχέση με την πρώτη. Το γεγονός ότι η παρουσία του αντιγόνου στα ούρα είναι δυνατόν να παραμείνει επί μακρόν, συνήθως 45-50 μέρες, μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην εκτίμηση δεδομένων σε ορισμένες περιπτώσεις.

Θα ήταν παράληψη, η μη αναφορά στις μοριακές μεθόδους ανίχνευσης της *Legionella* και ειδικότερα στην αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR). Η μέ-

θοδος ανιχνεύει επιτυχώς το βακτήριο σε κλινικά δείγματα και δείγματα από το περιβάλλον, επιδεικνύοντας ευαισθησία ίση ή μεγαλύτερη από αυτή της καλλιέργειας. Η ευαισθησία της PCR είναι μεγαλύτερη στις πρώτες ημέρες της νόσου. Δείγμα επιλογής θεωρούνται τα πτύελα, ενώ ο ορός και τα ούρα δεν εξασφαλίζουν υψηλή ευαισθησία στη μέθοδο. Παρ' όλα τα πλεονεκτήματα της PCR, η εμπειρία, ο ειδικός εξοπλισμός και το υψηλό κόστος περιορίζουν την εφαρμογή της σε ερευνητικά εργαστήρια⁷.

Συμπερασματικά, μέσα στο όλο φάσμα των εργαστηριακών μεθόδων ρουτίνας για τη διάγνωση της νόσου των λεγεωναρίων, η καλλιέργεια παραμένει, θεωρητικά, η μέθοδος αναφοράς, λόγοι όμως πρακτικοί επιβάλλουν σήμερα διέξοδο σε άλλες πλέον σύγχρονες μεθόδους. Από αυτές, η ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella* στα ούρα, αποτελεί μία ρεαλιστική λύση διότι, εξασφαλίζει άριστα αποτελέσματα από τις πρώτες ημέρες της νόσου, δεν επηρεάζεται από τη χορήγηση αντιβιοτικών και εφαρμόζεται σε δείγμα εύκολα διαθέσιμο. Γι' αυτό πρέπει να εφαρμόζεται πάντα, ανεξαρτήτως της μεθόδου που επιλέγεται, δηλαδή της ανοσοενζυμικής ή της ταχείας ανοσοχρωματογραφίας μεμβράνης. Επισημαίνεται, όμως, ότι από αυτές η δεύτερη παρέχει επιπλέον δυνατότητα εύκολης εφαρμογής ακόμη και σε εργαστήρια μικρών νοσοκομείων με περιορισμένο εξοπλισμό, σε αντίθεση με τη μέθοδο ELISA η οποία απαιτεί σύγχρονη και αριότερη τεχνολογική υποστήριξη.

SUMMARY

The Laboratory Diagnosis of Legionnaires' Disease in Patients With Community Acquired Pneumonia (CAP)

S. Kanavaki, S. Karabela, M. Makarona, S. Triantafyllou, E. Efstathiadou, P. Koumantakis, M. Panagi, E. Anastasakou

Microbiology Department, "Sotiria" Hospital

The outcome of Legionnaires' disease relies mainly on the time laboratory diagnosis is confirmed, allowing initiation of appropriate therapy. We performed and evaluated the current tests for the diagnosis of Legionella infection, in 88 patients presenting with severe community-acquired pneumonia, who had been hospitalized in "Sotiria" Hospital, Athens. We performed detection of the Legionella antigen in sputum by DFA, serology by ELISA and IFA detection of soluble Legionella urinary antigen by ELISA (Biotest EIA) as well as by the new rapid immunochromatographic assay (ICT-Binax

NOW). Detection of *Legionella* antigen by DFA gave the poorest positive results (4,3%), while serology and detection of urinary antigen gave almost the same results (6,8%). The main difference was that the detection of urinary antigen was must faster, regardless the methods used, concluding that it has been an important tool for the diagnosis of Legionnaires' disease and should never be neglected. Interestingly, the ICT-Binax NOW seems more practical, because while not lacking sensitivity compared to Biotest EIA, it is much more rapid and simple, while no special equipment or stuff skillfulness. *Pneumon* 2003, 16(2):173-180.

Key words: *Legionella pneumonia*, urinary *Legionella* antigen, rapid membrane immunochromatographic method, microbiological *Legionella* diagnostic methods

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Helbig JH, Uldum SA, Luck PC, Harrison TG. Detection of *Legionella pneumophila* antigen in urine samples by the Binax NOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax *Legionella* Urinary Enzyme Immunoassay (EIA) and Biotest *Legionella* Urin Antigen EIA. *J Med Microbiol* 2001; 50: 509-516.
2. Αλεξίου-Δανιήλ Σ, Τέα Α, Μανίκα Α, Αντωνιάδης Α. Ανίχνευση του ελεύθερου αντιγόνου της *Legionella* στα ούρα με ανοσοενζυμική τεχνική (ELISA). Σύγκριση δύο εμπορικών αντιδραστηρίων. Δελτίο Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας 2002; 47: 41-46.
3. Παπαπαναγιώτου Ι, Αλεξίου-Δανιήλ Σ, Ντελόπουλος Μ, Στεφάνου Θ, Αντωνιάδης Α. Έρευνα επί της νόσου των λεγεωνναρίων στην Ελλάδα. *Ιατρική* 1984; 45: 217-220.
4. Αλεξίου-Δανιήλ Σ, Παπαπαναγιώτου Ι, Στεφάνου Θ. Λεγιονέλλωση στην Ελλάδα. *Ελληνική Ιατρική* 1988; 54, 3: 206-212.
5. Dominguez JA, Gali N, Pedroso P, Fargas A, Padilla E, Manterola JM, Matas L. Comparison of the Binax *Legionella* Urinary Antigen Enzyme Immunoassay (EIA) with the Biotest *Legionella* Urin Antigen EIA for detection of *Legionella* antigen in the concentrated and non-concentrated urine samples. *J Clin Microbiol* 1998; 36(9): 2718-2722.
6. Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. *Legionella* and community-acquired pneumonia: A review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. *Am J Med* 2001; 110: 41-48.
7. Murdoch DR. Diagnosis of *Legionella* infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 64-69.
8. Dominguez J, Galf N, Matas L, Pedreso P, Hernandez A, Padilla E, Ausina V. Evaluation of a Rapid Immunochromatographic Assay for the detection of *Legionella* antigen in urine samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 896-898.
9. Plouffe JF, File TM, Breiman RF. Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1286-1291.
10. Knirsch CA, Jakob K, Schoonmaker D, Kiehlbauch J, Wong SJ, Della-Latta P, Whittier S, Layton M, Scully B. An outbreak of *Legionella micdadei* pneumonia in transplant patients: evaluation, molecular epidemiology and control. *Am J Med* 2000; 108: 290-295.
11. Okada C, Kura F, Wada A, Inagawa H, Lee GH, Matsushita H. Cross reactivity and sensitivity of two *Legionella* Urinary Antigen Kits, Biotest EIA and Binax NOW, to extracted antigens form various serogroups of *L. pneumophila* and other *Legionella* species. *Microbiol Immunol* 2002; 46(1): 51-54.

Χημειοπροφύλαξη στον καρκίνο του πνεύμονα

Γ. Κωταντούλα,
R.C. Winterhalder

¹10η Πνευμονολογική Κλινική Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, ²Κλινική Εντατικής Θεραπείας και Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Λέξεις κλειδιά: χημειοπροφύλαξη, καρκίνος πνεύμονα, βιολογικοί δείκτες, δυσπλασία, φαρμακευτικοί στόχοι, ομάδα κινδύνου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις αναπτυγμένες χώρες. Περισσότερο από τα δύο τρίτα των ασθενών εμφανίζονται τη στιγμή της διάγνωσης σε προχωρημένα στάδια ΙΙβ και ΙV τα οποία θεωρούνται πρακτικώς μη ιάσιμα. Το ποσοστό της 5ετούς επιβίωσης μετά τη διάγνωση της νόσου είναι λιγότερο από 15%. Το υψηλό ποσοστό θνητότητας έχει επιβάλλει τη διαφορετική προσέγγιση για τον έλεγχο αυτής της νόσου όπως η χημειοπροφύλαξη και η έγκαιρη διάγνωση. Η χημειοπροφύλαξη, η οποία ορίζεται ως η χρήση ουσιών που αναστέλλουν ή αποτρέπουν την καρκινογένεση, στοχεύει σε θεραπευτική παρεμβολή σε πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης πριν την εμφάνιση διηθητικού καρκίνου. Τα ρετινοειδή έχουν μελετηθεί προς αυτή την κατεύθυνση στο παρελθόν και αποτελούν δυνητικούς παράγοντες προφύλαξης, ενώ σήμερα δοκιμάζονται μοριακοί φαρμακευτικοί στόχοι όπως αναστολείς των υποδοχέων EGFR και COX. Η έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα, όπως έχουν δείξει πολλές μελέτες, συμβάλλει στην καλύτερη έκβαση του καρκίνου του πνεύμονα. Η ανεύρεση ενδιάμεσων βιοδεικτών καρκινογένεσης, η χρήση της φθοριοβρογχοσκόπησης με laser, η κυτταρολογική εξέταση πτυέλων και η χρήση χαμηλής δόσης ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας έχουν αυξήσει τη διαγνωστική ευαισθησία. Ο ακριβής προσδιορισμός των ομάδων υψηλού κινδύνου είναι καθοριστικής σημασίας για την εφαρμογή χημειοπροφυλακτικών κλινικών μελετών και για εφαρμογή προληπτικών ελέγχων-screening test για καρκίνο του πνεύμονα. *Πνεύμων 2003, 16(2):189-198.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις αρχές του 20ου αιώνα επικρατούσε η γενική άποψη ότι ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν μιά εξαιρετικά σπάνια ασθένεια. Από τότε μέχρι σήμερα η επίπτωση της νόσου έχει αλλάξει σημαντικά και ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί πλέον ένα από τα πιο συχνά κακοήγη νοσήματα και η πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στις αναπτυγμένες χώρες. Περί-

Αλληλογραφία:

Γ. Κωταντούλα, 10η Πνευμονολογική Κλινική Νοσοκομείου Θώρακος "Η Σωτηρία", Μεσογείων 152, Αθήνα 115 27

που 1,2 εκατομμύρια καινούριες νέες διαγνώσεις καρκίνου του πνεύμονα αναμένονται για το 2002 παγκοσμίως και πάνω από 90% αυτών των περιπτώσεων αναμένονται να καταλήξουν από τη νόσο^{1,2}. Η θνητότητα του καρκίνου του πνεύμονα ξεπερνάει τη συνολική θνητότητα του καρκίνου του μαστού, του προστάτη και του παχέως εντέρου.

Το κάπνισμα ευθύνεται για το 30% των θανάτων από καρκίνο στις δυτικές χώρες (WHO 1997) και αποτελεί την κύρια αιτία για το 90% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα στους άνδρες και το 70% στις γυναίκες³. Το κάπνισμα αποτελεί κύρια αιτία και για άλλους επιθηλιακούς όγκους όπως στη στοματοφαρυγγική κοιλότητα, υποφάρυγγα, λάρυγγα και οισοφάγο καθώς επίσης και στο πάγκρεας, ουροδόχο κύστη και νεφρούς (IARC 1986). Γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν σε αυτό που καλείται ατομική προδιάθεση και αποδεικνύεται από το γεγονός ότι λιγότερο από 16% των βαρέων καπνιστών θα αναπτύξουν καρκίνο στον πνεύμονα⁴. Επιπλέον, βιβλιογραφικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι σε ένα μεγάλο ποσοστό κακοήθων νοσήματα αποδίδονται σε παράγοντες που σχετίζονται με τον σύγχρονο τρόπο ζωής⁵.

Ένα από τα βασικότερα προβλήματα στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα αποτελεί το γεγονός ότι τα θεραπευτικά μέσα σήμερα πολύ απέχουν από το να θεραπεύουν τη νόσο, όπως επίσης και η ύπαρξη αδυναμίας για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου. Περισσότερο από τα δύο τρίτα των ασθενών εμφανίζονται με στάδιο III-IV τη στιγμή της διάγνωσης. Οι παράγοντες αυτοί συμβάλλουν στην κακή πρόγνωση του καρκίνου του πνεύμονα. Το γεγονός αυτό κάνει επιτακτική την ανάγκη, εκτός από την άμεση εφαρμογή προγραμμάτων διακοπής του καπνίσματος, να ερευνηθούν τομείς έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου και χημειοπροφύλαξης.

ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Η χημειοπροφύλαξη αποτελεί σχετικά νέα προσέγγιση στην αντιμετώπιση του καρκίνου και προσδιορίζεται ως η χρήση φυσικών ή χημικών παραγόντων με σκοπό την προφύλαξη, αποτροπή ή αναστροφή της καρκινογένεσης⁶. Οι βασικές αρχές της χημειοπροφύλαξης βασίζονται στη θεωρία του πεδίου της καρκινογένεσης

και της πολυσταδιακής καρκινογένεσης.

Η θεωρία της καρκινογένεσης

Το πεδίο της καρκινογένεσης αποτελεί τη διάχυτη βλάβη ενός συστήματος η οποία απορρέει από τη διαρκή και μακροχρόνια έκθεση σε καρκινογόνα^{7,8}. Στο αναπνευστικό σύστημα, το καρκινογενετικό πεδίο αποτελεί την έκταση του αναπνευστικού επιθηλίου στην οποία λαμβάνουν χώρα μία σειρά από γενετικές βλάβες και μεταλλάξεις μετά από έκθεση στον καπνό, στην ακτινοβολία ή σε οποιονδήποτε άλλο καρκινικό παράγοντα. Αυτό το διαταραγμένο γενετικά επιθήλιο δυνητικά μπορεί να μετατραπεί σε καρκινικό σε διάφορες θέσεις και να δώσει πολλαπλούς πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς όγκους σε διαφορετικά σημεία. Μελέτες που έχουν γίνει στους αεραγωγούς ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα έχουν δείξει ότι πολλαπλές βλάβες όπως δυσπλασία και υπερπλασία με ανευπλοειδία παρατηρούνται εκτεταμένα σε όλο το επιθήλιο και δεν σχετίζονται με τον συμπαγή όγκο αλλά προφανώς αναπτύσσονται ανεξάρτητα⁹. Μαζί με άλλες μελέτες σε όγκους του κεφαλής και του τραχήλου¹⁰, τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι όλο το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα υποβάλλεται σε γενετικές διαταραχές μετά από μακροχρόνια καρκινική έκθεση. Γενετικοί παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου αποτελούν ο πολυμορφισμός στα ένζυμα που προάγουν την καρκινογένεση (P450) και αποτοξίκωση (glutathion S-transferase), γενετική βλάβη στα γονίδια που επιδιορθώνουν το DNA και διαταραχή στο γονίδιο καταστολής p53¹¹.

Η ιδέα της πολυσταδιακής καρκινογένεσης δημιουργήθηκε από παθολογοανατομικές παρατηρήσεις στο πεδίο της καρκινογένεσης. Σύμφωνα με την ανανεωμένη σταδιοποίηση της WHO¹², η ιστολογική ταξινόμηση του πλακώδους καρκίνου στο βρογχικό επιθήλιο είναι: 1= φυσιολογικό, 2= υπερπλασία, 3= μεταπλασία, 4= χαμηλού βαθμού δυσπλασία, 5= υψηλού βαθμού δυσπλασία, 6= άτυπη αδеноματοειδής υπερπλασία, 7= CIS και 8= διηθητικός καρκίνος.

Ιστολογικές βλάβες μπορεί να προηγούνται ή να συνυπάρχουν του πλακώδους καρκίνου. Τα στάδια 2, 3, 4 θεωρούνται αναστρέψιμες βλάβες του επιθηλίου και όχι προκαρκινικές. Διαταραχές γονιδίων και χρωμοσωμικές ανωμαλίες που σχετίζονται με κακοήθη εξέλιξη

εμφανίζονται στο CIS, λιγότερο στις δυσπλασίες αλλά δυνατόν να εμφανίζονται ακόμα και στο μορφολογικά φυσιολογικό επιθήλιο.

Με βάση πειράματα σε ζώα, η επιθηλιακή καρκινογένεση διαιρείται σε τρεις φάσεις. Την αρχική-initiation, τη φάση προαγωγής-promotion και τη φάση προόδου-progression. Στο πρώτο στάδιο συμβαίνουν οι γενετικές βλάβες στο DNA, στο δεύτερο στάδιο εμφανίζονται οι φαινοτυπικές ανωμαλίες από το διαταραγμένο γενετικά κύτταρο και στο τρίτο στάδιο γενετικές και φαινοτυπικές ανωμαλίες συμβαίνουν περίπλοκα και με ταχύ ρυθμό. Έτσι λοιπόν, ο καρκίνος αποτελεί ένα πολύπλοκο φαινόμενο με πολλαπλές διεργασίες σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο και χαρακτηρίζεται από χρονικά εκτεταμένη περίοδο μεταξύ της αρχικής φάσης καρκινογένεσης και της εμφάνισης του καρκίνου.

Η βιολογική βάση της χημειοπροφύλαξης

Με αυτή την προσέγγιση στον καρκίνο, οι μελέτες στη χημειοπροφύλαξη βασίζονται στην υπόθεση ότι η διακοπή αυτής της διεργασίας σε κάποιο από τα στάδια θα αναστείλει ή θα αναστρέψει την εξέλιξη της καρκινογένεσης και θα μειώσει την επίπτωση του καρκίνου. Οι προσπάθειες αρχικής προφύλαξης εστιάζουν στην αρχική φάση, ενώ η χημειοπροφύλαξη στοχεύει στις δύο επόμενες (προαγωγής και προόδου).

Η βιολογική βάση της χημειοπροφύλαξης έχει δώσει και το πλάνο σχεδίασης και εκτίμησης των κλινικών μελετών για τη χημειοπροφύλαξη. Ένας από τους βασικούς στόχους στο πεδίο της έρευνας αποτελεί η ανακάλυψη ενδιάμεσων βιολογικών δεικτών αυτών των στα-

δίων της καρκινογένεσης έτσι ώστε αφ' ενός να γίνει δυνατός ο προσδιορισμός του πληθυσμού υψηλού κινδύνου και αφ' ετέρου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι η ανασκόπηση των στοιχείων που έχουν τεκμηριωθεί έως σήμερα στον τομέα της χημειοπροφύλαξης του καρκίνου του πνεύμονα και να συζητηθούν οι καινούριες δυνατότητες για το μέλλον.

Τι ισχύει μέχρι σήμερα;

Όπως έχουν δείξει αρκετές μελέτες^{5,13,14} η κατανάλωση λαχανικών και φρούτων έχει συσχετισθεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Έτσι δημιουργήθηκε η υπόθεση ότι μερικά στοιχεία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως χημειοπροφυλακτικοί παράγοντες για τον καρκίνο του πνεύμονα. Ο πίνακας 1 συνοψίζει τις κατηγορίες των στοιχείων αυτών και τους αντίστοιχους μηχανισμούς.

Τα ρετινοειδή αποτελούν φυσικά ή συνθετικά παράγωγα της βιταμίνης Α. Τα καροτενοειδή αποτελούν οικογένεια συμπλόκων πολυενίων που βρίσκονται πλούσια στα φρούτα και στα λαχανικά και μερικά από αυτά είναι πρόδρομα συστατικά των ρετινοειδών.

Τα ρετινοειδή είναι δυνητικοί ρυθμιστές της γονιδιακής και κυτταρικής έκφρασης μέσω των υποδοχέων του πυρήνα. Έχουν αναγνωριστεί δύο κατηγορίες ρετινοειδών υποδοχέων (υποδοχείς RAR και υποδοχείς RXR) με τρεις τουλάχιστον υποτύπους για κάθε κατηγορία (α, β, γ αντίστοιχα). Οι υποδοχείς αυτοί, αφού συνδεθούν στο μόριο των ρετινοειδών μέσω ενός δε-

Πίνακας 1. Χημειοπροφυλακτικοί παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες.

	Μηχανισμοί	Στοιχεία
1. Αντιμεταλλαξιγόνα	- Αναστέλλουν καρκινικούς μεταβολίτες - Ελαττώνουν αντιδραστικούς καρκινικούς μεσολαβητές	N-acetyl-cysteine Dithiole-3-thions (oltipraze)
2. Αντιμυτωτικά	- Προάγουν την απενεργοποίηση ενζύμων φάσης II - Προάγουν τη διαφοροποίηση των κυττάρων - Μειώνουν το ρυθμό πολλαπλασιασμού - Προάγουν την απόπτωση - Αναστέλλουν την αγγειογένεση	Βιταμίνη 12, φολικό οξύ Ρετινοειδή NSAIDS* Γλυκοκορτικοειδή
3. Αντιοξειδωτικά	- Δεσμεύουν ενεργοποιημένα μόρια οξυγόνου - Δεσμεύουν ελεύθερες ρίζες	N-acetyl-cysteine Βιταμίνη Ε Dithiole-3-thions (oltipraze)

*NSAIDS: Non steroid anti-inflammatory drugs

σμευτικού μορίου, ενεργοποιούν τα γονίδια-στόχους και με αυτό τον τρόπο ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό, την απόπτωση και τον θάνατο του κυττάρου¹⁵.

Τα καροτενοειδή (BC) έχουν μελετηθεί αρκετά ως χημειοπροφυλακτικοί παράγοντες καθώς επιδημιολογικά στοιχεία έδειξαν ότι η χρήση τους σχετίζεται με μείωση στην εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα^{5,16,17}. Πειραματικά μοντέλα¹⁸ και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα καροτενοειδή μπορούν να αποτελέσουν παράγοντες θεραπείας ή προφύλαξης του καρκίνου. Μία από αυτές τις μελέτες αποτελεί η επιτυχής θεραπεία παρανεοπλασματικών βλαβών όπως η στοματική λευκοπλακία, η δυσπλασία του τραχήλου της μήτρας και το xeroderma pigmentosum.

Ο πίνακας 2 συνοψίζει τις κλινικές μελέτες που έχουν ολοκληρωθεί σήμερα για τη χρήση των ρετινοειδών και καροτενοειδών ως χημειοπροφυλακτικών παραγόντων. Οι μελέτες αυτές εφαρμόστηκαν σε τρεις διαφορετικές κατηγορίες ασθενών: Σε φυσιολογικούς ασθενείς που ανήκαν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου (= πρωτογενείς μελέτες), σε ασθενείς που εμφάνισαν προνεοπλασματικές βλάβες στο βρογχικό επιθήλιο (= δευτερογενείς) και σε ασθενείς χειρουργηθέντες με ιστορικό καρκίνου (τριτογενείς).

Οι πρωτογενείς μελέτες αποτελούν μελέτες φάσης III. Καμία από αυτές τις μελέτες δεν έδειξε θετικό αποτέλεσμα στην προφύλαξη από τον καρκίνο. Αντίθετα τα στοιχεία δείχνουν ότι οι νυν και πρώην καπνιστές που έλαβαν β-καροτενοειδή εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο στον πνεύμονα (επικινδυνότητα εμφάνισης

καρκίνου και θνησιμότητας για τη μελέτη ATBC και CARET: 18% και 8%, 28% και 17% αντίστοιχα).

Στην κατηγορία των δευτερογενών, οι μελέτες είναι φάσης IIβ και εξετάστηκαν καπνιστές με μετάπλαση ή αιτυπία στα πτύελα. Τα στοιχεία δεν απέδειξαν την προφυλακτική δράση των ρετινοειδών. Η διακοπή του καπνίσματος αποτελεί τον μοναδικό παράγοντα αναστρεψιμότητας των νεοπλασματικών βλαβών, ενώ ο συνδυασμός διακοπής και χρήσης ρετινοειδών μείωσαν επιπλέον τη μετάπλαση στα πτύελα¹⁹.

Τέλος, στην κατηγορία των τριτογενών, υπάρχουν διαθέσιμες τρεις μελέτες φάσης III. Η μελέτη του Pastorino επιβεβαίωσε τα θετικά αποτελέσματα κλινικών μελετών που έγιναν σε όγκους της κεφαλής και του τραχήλου με χρήση ρετινοειδών^{20,21}. Οι άλλες δύο μελέτες δεν έδειξαν το ίδιο θετικό αποτέλεσμα.

Σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση αυτών των ρετινοειδών^{22,23}, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική εμφάνιση κιτρινίσματος στο δέρμα με τη χρήση β-καροτενοειδών και ξηρότητα στο δέρμα και τους βλεννογόνους από τη χρήση τους. Άλλες στατιστικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση των ρετινοειδών ήταν η εμφάνιση αρθραλγίας, εμέτων, δυσπεψίας και υπερτριγλυκεριδαιμίας.

Για να δοθεί μία εξήγηση στα αρνητικά αποτελέσματα της χρήσης των ρετινοειδών, ακολούθησαν μελέτες που εστιάζουν στην αλληλεπίδραση των παραγόντων του καπνού με τα ρετινοειδή και τα β-καροτενοειδή.

Μελέτες του Wang et al. έδειξαν ότι στα μοντέλα-ποντίκια που χρησιμοποιήθηκαν στις προκλινικές μελέ-

Πίνακας 2. Τυχαιοποιημένες μελέτες χημειοπροφύλαξης με ρετινοειδή.

Πληθυσμός	Μελέτες, συγγραφείς	Ουσίες	Αποτέλεσμα
Υψηλού κινδύνου (πρωτογενείς)	ATBC μελέτη	BC/βιταμίνη Ε	Αρνητικό/ουδέτερο
	CARET μελέτη	BC+ retinal	Αρνητικό
	Hannecens et al.	BC	Ουδέτερο
Με προνεοπλασματικές βλάβες (δευτερογενείς)	Arnold et al.	Etretinate	Ουδέτερο
	Lee et al.	Isotretinoin	Ουδέτερο
	Kurie et al.	Fenretinide	Ουδέτερο
	Mc larty et al.	BC+ retinal	Ουδέτερο
	Pastorino et al.	RP*	Θετικό
Με ιστορικό καρκίνου (τριτογενείς)	Van Zandwijk et al.	NAC/RP	Ουδέτερο/ουδέτερο
	Lippman et al.	Isotretinoin	Ουδέτερο

BC: beta-carotene, RP: retinyl palmitate, NAC: N-acetylcysteine

τες, τα καροτενοειδή δεν ακολουθούν τον ίδιο δρόμο μεταβολισμού όπως στον άνθρωπο. Αντίθετα στο μοντέλο-νυφίτσα, όπως και στον άνθρωπο, μετά την απορρόφησή τους, τα β-καροτενοειδή περνούν στην αιματική κυκλοφορία και από εκεί μεταναστεύουν στον πνεύμονα όπου παρουσιάζουν μεγάλη συγκέντρωση. Οι μεγάλες ποσότητες των καροτενοειδών κατόπιν, με την επίδραση του καπνού, παράγουν μεγάλες ποσότητες οξειδωτικών παραγόντων οι οποίοι έχουν προκαρκινογενετική δράση.

Τα αρνητικά αποτελέσματα αυτών των μελετών επίσης αποδίδονται και στο γεγονός ότι ο πληθυσμός που μελετήθηκε δεν ήταν επιλεκτικός. Το κάπνισμα του τσιγάρου αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα, αλλά μόνο ένας στους εννέα καπνιστές θα αναπτύξει καρκίνο στον πνεύμονα. Αυτή η ατομική προδιαθεσιμότητα, όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, κάνει επιτακτική την ανάγκη ανακάλυψης προδιαθεσικών δεικτών που είναι απαραίτητοι και για την επιλογή του κατάλληλου -υψηλού κινδύνου- πληθυσμού με εφαρμογή σε ατομικό επίπεδο και για κάθε ασθενή.

Μελλοντικές κατευθύνσεις

Τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί μια τεράστια πρόοδος στην κατανόηση της μοριακής βιολογίας του καρκίνου. Πολύπλοκες αντιδράσεις συμμετέχουν στη διεργασία της καρκινογένεσης και μικρά μόρια- μεταβιαστές και μετατροπείς - που συμμετέχουν σε αυτές έχουν αναγνωριστεί ως δυνητικοί στόχοι δράσης καινούριων θεραπευτικών παραγόντων. Τούτο αποτελεί καινοτομία στη θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου και καινούριες δυνατότητες προδιαγράφονται για το μέλλον.

Η οδός των ERB

Μεγάλης σπουδαιότητας αποδεικνύεται η αναγνώριση και ταυτοποίηση της οικογένειας ERB [EGFR (Erb1), HER2/neu (Erb2), HER3 (Erb3) και HER4 (Erb4)] η οποία αποτελεί ομάδα κυτταρικών υποδοχέων που σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Οι υποδοχείς αυτοί, αφού συνδεθούν με μόρια στην επιφάνεια του κυττάρου, ενεργοποιούν μια σειρά από αντιδράσεις μέσα στο κύτταρο που έχουν ως αποτέλεσμα τη ρύθμιση σημαντικών λειτουργιών και κυρίως τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου και την απόπτωση. Η

υπερέκφραση των υποδοχέων EGFR έχει δείχθει ότι συμβαίνει σε συντριπτική πλειοψηφία στο πλακώδες καρκίνωμα (84%), >65% στο μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα και στο αδενοκαρκίνωμα ενώ δεν εμφανίζεται καθόλου στο μικροκυτταρικό.

Όσον αφορά στους κυτταρικούς υποδοχείς HER2/neu, η υπερέκφρασή τους στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος είναι <40%. Λιγότερο γνωστή είναι η έκφραση των δύο άλλων μελών της οικογένειας ERB, HER3 και HER4, στον καρκίνο του πνεύμονος²⁴.

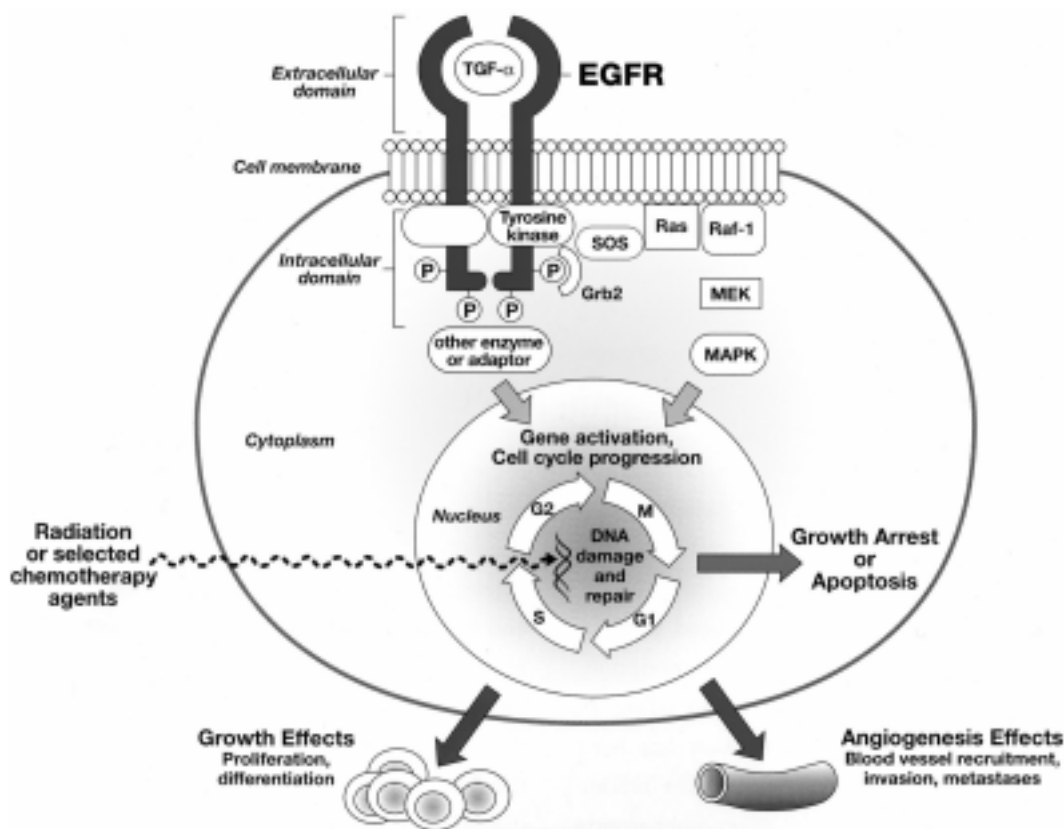
Το σχήμα 1 παρουσιάζει τις βιολογικές αντιδράσεις που ακολουθούν τη σύνδεση των υποδοχέων αυτών στην κυτταρική μεμβράνη.

Σήμερα υπάρχουν διαθέσιμες ομάδες μορίων-αντισωμάτων που μπλοκάρουν τη διεργασία αυτή σε διάφορα επίπεδα²⁵ και εξετάζεται η αποτελεσματικότητά τους στην προφύλαξη και θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα. Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται οι κατηγορίες φαρμάκων-στόχων που δοκιμάζονται σήμερα στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα σε παγκόσμιο επίπεδο.

Μερικά από αυτά είναι το μονοκλωνικό αντίσωμα C225 (Cetuximab) το οποίο δρα με απενεργοποίηση των υποδοχέων μέσω σύνδεσής τους με μικρομόρια όπως επίσης και μικρά μόρια όπως το ZD1839 (gefitinib, Iressa) OSI-774 και (erlotinib, Tarceva) που επιλεκτικά αναστέλλουν την ενεργοποίηση της τυροσίνης-κινάσης (TK) που αποτελεί το ενδοκυτταρικό τμήμα του EGFR. Μετά από πολύχρονη χορήγησή τους σε ασθενείς δεν παρουσίασαν σημαντική τοξικότητα στη συνιστώμενη δόση, έγιναν καλά αποδεκτά από τον οργανισμό και παρουσίασαν μεγάλη δράση στους προχωρημένους όγκους της κεφαλής και του τραχήλου εκεί που τα συμβατικά χημειοθεραπευτικά μέσα απέτυχαν^{26,27}.

Προκλινικές μελέτες με ανοσοιστοχημεία που έγιναν σε βρογχικό προνεοπλασματικό επιθήλιο έδειξαν ότι η έκφραση των EGFR και HER2²⁴ ήταν υψηλή και τα περισσότερα μέλη της οικογένειας ERB φτιάχνουν ετεροδιμερή μεταξύ τους. Συχνή συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ EGFR (Erb1) και HER2/neu (Erb2) όπως επίσης και HER3, HER4. Ο συνδυασμός παραγόντων που αναστέλλουν και τους δύο υποδοχείς μπορεί να αποδειχθεί ενδιαφέρον στη χημειοπροφύλαξη και θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα.

Η ενεργοποίηση του EGFR ακολουθεί και την ενεργοποίηση της οικογένειας ras. Οι πρωτείνες ras παρουν-



Σχήμα 1. Η βιολογική οδός που ακολουθεί τη σύνδεση του EGFR με τον υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη.

σιάζουν μετάλλαξη στο 40% των περιπτώσεων με NSCLC και η ενεργοποίησή τους απαιτεί τη δράση της farnesyl transferase²⁸. Όπως φαίνεται και στον πίνακα

Πίνακας 3. Μόρια-φαρμακευτικοί στόχοι που δοκιμάζονται σήμερα στον καρκίνο του πνεύμονα ως χημειοπροφυλακτικοί και ως χημειοθεραπευτικοί παράγοντες

Ρυθμιστές των μεταβιβαστών και μετατροπέων

- Erb2 Trastuzumab (Herceptin)
- Erb1 Monoclonals/TK inhibitors
- PKC alpha inhibitors-ISIS 3521
- FTI farnesyl transferase inhibitors

Αντιαγγειογενετικοί παράγοντες

- Avastin
- MMPI inhibitors
- Angiostatin/Endostatin

Γονιδιακή Θεραπεία και Εμβολιασμός

- Adeno p53/Replication Selective Endoviruses
- GVAX

3, οι ανταγωνιστές της τρानσφεράσης είναι δυνητικοί χημειοπροφυλακτικοί παράγοντες που εξετάζονται σε κλινικές μελέτες. Μια πολυκεντρική μελέτη που γίνεται στο US National Cancer Institute (Lung Cancer Biomarker and Chemoprevention Consortium Study) εξετάζει τη δράση του ZD1839 (ανταγωνιστών της TK του EGFR) και του ανταγωνιστή FTI R115777 ως χημειοπροφυλακτικών παραγόντων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (STOP Trial) με δείκτες αποτελεσματικότητας τις μορφολογικές αλλαγές στο βρογχικό επιθήλιο.

Η οδός των εικοσανοϊδών

Η κυκλοοξυγενάση (COX) καταλύει την οδό σύνθεσης των προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ. Όπως και στην οδό της λιποξυγενάσης, παράγονται πρόδρομες ουσίες (PGH₂) και τελικά προϊόντα (προσταγλανδίνες, 5-, 8-, 12-LOX) που φαίνεται ότι προάγουν την καρκινογένεση ενώ άλλα προϊόντα (PGI₂, 15-LOX-1, 15-LOX-2) προάγουν τη διαφοροποίηση και την

απόπτωση των κυττάρων.

Υπάρχουν δύο ισότυποι της κυκλοοξυγενάσης, οι COX1 και COX2. Ο ισότυπος 1 καταλύει φυσιολογικές λειτουργίες στους ιστούς, ενώ αντίθετα ο ισότυπος 2 δεν ανιχνεύεται σε φυσιολογικούς ιστούς αλλά φαίνεται ότι αυξάνει τη συγκέντρωσή του μετά την επίδραση φλεγμονωδών και μιτογενετικών παραγόντων.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η COX2 έχει σημαντική επίδραση στην καρκινογένεση²⁹⁻³¹. Αυξημένα επίπεδα COX2 έχουν βρεθεί σε προνεοπλασματικούς ιστούς και σε όγκους της κεφαλής και του τραχήλου, του οισοφάγου και του πνεύμονα. Η COX2 φαίνεται ότι συμμετέχει στην καρκινογένεση με διάφορους μηχανισμούς. Κυρίως προάγει την αγγειογένεση και ανταγωνίζεται την απόπτωση των κυττάρων. Η NCI-G01-1996 κλινική μελέτη εξετάζει την εφαρμογή των ανταγωνιστών της COX2 στη χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του πνεύμονα σε καπνιστές υψηλού κινδύνου.

Η λιποξυγενάση (LOX) αποτελεί ένζυμο-κλειδί στον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος σε λευκοτριένια. Υπάρχουν ενδείξεις ότι μεταβολίτες της LOX προάγουν την ανάπτυξη του καρκίνου, επιδρώντας στους παράγοντες πολλαπλασιασμού, στη δράση των ογκογονιδίων, στους μηχανισμούς προσκόλλησης των κυττάρων και στην απόπτωση³². Φαρμακευτικές ουσίες που ανταγωνίζονται προϊόντα της οδού μεταβολισμού της LOX (π.χ. Zafirlukast) χρησιμοποιούνται ήδη σε φλεγμονώδους νόσους, όπως στο άσθμα, στην αρθρίτιδα και στην ψωρίαση. Τέτοιες ουσίες πιθανόν να εμφανίσουν και προστατευτική δράση εναντίον της καρκινογένεσης και θα πρέπει να εξεταστούν σε κλινικές μελέτες.

Πολύ περισσότερο ο συνδυασμός ανταγωνιστών της COX2 και LOX αποτελεί ενδιαφέρον αντικείμενο κλινικών μελετών, όπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ανταγωνιστών της COX2 φαίνεται να είναι πολύ πιο ήπιες με τη χρήση των διπλών αυτών ανταγωνιστών.

Αξιολόγηση της ανταπόκρισης με τη χρήση ενδιαμεσων δεικτών

Η παρούσα έρευνα εστιάζει το ενδιαφέρον της και στην αναγνώριση βιολογικών δεικτών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των καινούριων φαρμάκων που έχουν εισαχθεί στο χώρο της έρευνας για τη χημειοπροφύλαξη στον καρκίνο του πνεύμονα. Τέτοιοι βιολογικοί δείκτες απο-

δεικνύονται μεγάλης σημασίας, καθώς η χρήση τους θα επιτρέψει τη διεξαγωγή μικρότερων σε μέγεθος και βραχύτερων σε χρόνο κλινικών μελετών. Παρόμοιοι βιολογικοί δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί και σε άλλους τομείς της Ιατρικής όπως η ποσοτική μέτρηση της χοληστερόλης ως δείκτη αθηροσκλήρωσης στην αξιολόγηση της στεφανιαίας νόσου ή ο δείκτης PSA στη διάγνωση και παρακολούθηση του καρκίνου του προστάτου.

Οι δείκτες αυτοί για να είναι χρήσιμοι θα πρέπει να θεωρούνται δυνητικά αναστρέψιμοι. Πιθανοί τέτοιοι δείκτες αποτελούν οι μικροσκοπικές αλλαγές στο βρογχικό επιθήλιο ή, ακόμα πιο ειδικά, κυτταρογενετικές και μοριακές αλλαγές του επιθηλίου. Η έρευνα εστιάζεται στην ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, μια προκαρκινωματώδης κατάσταση που είναι γνωστή ήδη στα αδενώματα του παχέος εντέρου και στο τραχηλικό επιθήλιο.

Σε παθολογοανατομική βάση, για να θεωρούνται οι παρατηρήσεις στο βρογχικό επιθήλιο αξιόπιστες, εισήχθη η μέθοδος του δείκτη μετάπλασης, μιας ποσοτικής μεθόδου που ανιχνεύει το βαθμό της μετάπλασης σε συγκεκριμένο αριθμό ενδοβρογχικών βιοψιών^{33,34}. Ο βαθμός μετάπλασης/δυσπλασίας στο βρογχικό βλεννογόνο φαίνεται ότι εξαρτάται περισσότερο από την ομάδα εξεταζόμενου πληθυσμού παρά από την κρίση του παθολογοανατόμου. Σε μια μελέτη του M.D. Anderson Cancer Center στην οποία εξετάστηκαν ασθενείς με ιστορικό καπνισμού (20 pack-yr και διακοπή καπνισμού για ένα χρόνο) βρέθηκε ότι η μετάπλαση στο βρογχικό επιθήλιο ήταν το πιο συχνό εύρημα ενώ σε μια αντίστοιχη μελέτη στο Πανεπιστήμιο του Colorado Cancer Center σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (30 pack-yr, ΧΑΠ και ατυπία στα πτύελα) το 50% των ασθενών εμφάνισαν στο βρογχικό επιθήλιο μέτρια δυσπλασία ή ακόμα υψηλότερου βαθμού ατυπία. Στην ίδια μελέτη αναγνωρίστηκε η μεγάλης αξίας χρήση της φθοριοβρογχοσκόπησης (LIFE) στον εντοπισμό προνεοπλασματικού βρογχικού επιθηλίου συγκρινόμενη με τη συμβατική απλή βρογχοσκόπηση (White-light) και προτάθηκε η εφαρμογή της στη διεξαγωγή κλινικών μελετών χημειοπροφύλαξης.

Η μετάπλαση ως ιστολογικός δείκτης του βρογχικού επιθηλίου δεν αποτελεί ικανοποιητική επιλογή διότι αποδείχθηκε ότι παρουσιάζει αυτόματη αναστρεψιμότητα ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο με τη δυσπλασία^{35,36}. Η δυσπλασία του βρογχικού επιθηλίου αποτελεί τον κα-

λύτερο δείκτη αναστρεψιμότητας αυτή τη στιγμή και τα μορφολογικά κριτήρια που τη χαρακτηρίζουν έχουν αναλυθεί διεξοδικά στην ανανεωμένη έκδοση της WHO¹². Παρόλα αυτά, χρειάζονται επιπλέον μελέτες για να αποδειχθεί η προγνωστική αξία των αλλαγών στο βρογχικό επιθήλιο στον καρκίνο του πνεύμονα. Ακόμα και σήμερα πολύ λίγα είναι γνωστά σε σχέση με την αιτιολογία των μεταβολών αυτών.

Άλλοι βιολογικοί δείκτες που εξετάζονται με ανοσοϊστοχημεία αποτελούν οι Ki67, MCM2, p53, EGFR, CD31, HER2, pMAP και pAKT. Οι δείκτες αυτοί εκφράζουν την αναπαραγωγική ικανότητα, την απόπτωση και την αγγειογένεση των κυττάρων. Και εδώ χρειάζεται συνεχής έρευνα για την τεκμηρίωσή τους ως ενδιάμεσων δεικτών στην κλινική αξιολόγηση.

Η έρευνα για την ανίχνευση και κλινική εφαρμογή νέων δεικτών συνεχίζεται βασιζόμενη και στις δυνατότητες της σύγχρονης τεχνολογίας, όπως στην εφαρμογή της μοριακής μεθόδου microchip gene array.

Ομάδες υψηλού κινδύνου

Μέχρι σήμερα η επιλογή των ομάδων υψηλού κινδύνου για τη διεξαγωγή κλινικών μελετών βασίστηκε στο ιστορικό καπνίσματος των ατόμων αυτών. Εκτός από το κάπνισμα, άλλοι τεκμηριωμένοι καρκινικοί παράγοντες αποτελούν η έκθεση στη ραδιενέργεια, στον αμίαντο, η συνύπαρξη ΧΑΠ και η γενετική προδιάθεση³⁷. Πολλές από τις μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση της ποσότητας έκθεσης στον καπνό που εκφράζεται με τον δείκτη Pack Years (PY = αριθμός τσιγάρων ημερησίως Χ αριθμός ετών που καταναλώθηκαν) και την ανάπτυξη καρκίνου στον πνεύμονα. Παρόλα αυτά, σήμερα υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η ανάπτυξη του καρκίνου σχετίζεται περισσότερο με τον χρόνο καπνίσματος παρά με την ποσότητα των τσιγάρων³⁸. Αναφορικά, ο βαθμός επικινδυνότητας για την ανάπτυξη καρκίνου στον πνεύμονα μεταξύ καπνιστών με 20 PY είναι 11.59 όταν καπνίζουν 20-29 τσιγάρα την ημέρα για 20-29 χρόνια, αλλά αυξάνεται σε 29.66 όταν το κάπνισμα είναι 10-19 τσιγάρα ημερησίως αλλά για 40 χρόνια. Έτσι, επαναπροσδιορίζεται η χρήση του PY και προτείνεται^{39,40}, οι ασθενείς να συμπεριλαμβάνονται στην ομάδα υψηλού κινδύνου όταν ο μέσος όρος κατανάλωσης καπνού είναι 30PY με τουλάχιστον 20 τσιγάρα ημε-

ρησίως.

Οι van Klaveeren et al προτείνουν⁴⁰, στην ομάδα υψηλού κινδύνου να συμπεριλαμβάνονται ασθενείς με το ως αναφέρθηκε ιστορικό καπνίσματος, ανεξαρτήτου ηλικίας καθώς και αυτοί που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή για στάδιο Ι μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα.

Ο καθορισμός ενδιάμεσων δεικτών, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, είναι πολύ σημαντικός και για την επιλογή των ομάδων υψηλού κινδύνου. Όπως έδειξε μια μεγάλη μελέτη⁸ που συνέλεξε βρογχικές βιοψίες από μη καπνιστές, οι ιστολογικές και μοριακές αλλοιώσεις στο βρογχικό επιθήλιο μη καπνιστών ήταν πολύ πιο σπάνιες σε σχέση με τους καπνιστές στους οποίους ο βαθμός αλλοίωσης αυξάνοταν με την κατανάλωση καπνού. Γενετικοί παράγοντες επιδρούν σε σημαντικό βαθμό και η ανεύρεση γονιδιακών δεικτών προδιαθεσιμότητας βρίσκεται στο προσκήνιο της εργαστηριακής έρευνας.

Σε μια μελέτη του πανεπιστημίου του Κολοράντο, εξετάστηκε η βρογχική δυσπλασία ως δείκτης επικινδυνότητας σε ομάδες υψηλού κινδύνου (>30PY, ΧΑΠ) και βρέθηκε ότι η ομάδα αυτή σε ποσοστό 55% εμφάνισε στα πτύελα υψηλού βαθμού δυσπλασία⁴¹. Χρησιμοποιώντας τη μέτρια ή σοβαρή δυσπλασία ως δείκτη επικινδυνότητας, ο βαθμός επικινδυνότητας για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα αυξήθηκε σε 3.2⁴² και προσθέτοντας την υπερμεθυλίωση του DNA σε 7 γονίδια στη δυσπλασία, ο βαθμός επικινδυνότητας αυξήθηκε σε 10.2 (Hirsch ASCO 2003, προσωπική επικοινωνία). Η μελέτη αυτή συνεχίζεται σε μεγαλύτερο πληθυσμό ατόμων.

Τέλος με τη χρήση της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας⁴³, καινούριες δυνατότητες εμφανίζονται για την αναγνώριση υποδεκατικών σε μέγεθος βλαβών στο αναπνευστικό σύστημα. Το βιολογικό υπόστρωμα αυτών των βλαβών δεν είναι διευκρινισμένο, πιθανόν δε να αφορούν σε βλάβη του επιθηλίου που χαρακτηρίζεται ως άτυπη αδενωματώδης υπερπλασία (AAY). Σήμερα διεξάγεται μία μεγάλη μελέτη στο M.D Anderson στην οποία άτομα υψηλού κινδύνου υποβάλλονται σε screening test με τη χρήση ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας σε χαμηλή δόση, με σκοπό τη μελέτη της χρήσης της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας ως μεθόδου ελέγχου των ομάδων υψηλού κινδύνου.

SUMMARY

*Chemoprevention in lung cancer**G. Kotandoula, R.C. Winterhalder*

*Lung cancer is the most common cause of cancer death in developed countries. More than two thirds of the patients present at the time of diagnosis with advanced stage disease IIIb or IV which is practically considered to be incurable. The 5-year survival rate after diagnosis is less than 15%. The high mortality rate argue for new approaches for controlling this disease such as chemoprevention and early detection. Chemoprevention, which has been defined as the use of agents that inhibit or reverse carcinogenesis, represents the therapeutic interventions at early stage of carcinogenesis, before the onset of invasive cancer. Towards this purpose, retinoids have been studied in the past and are being considered as potential chemopreventive agents. At present, research focuses on molecular targeted therapies such as EGFR receptor inhibitors and COX inhibitors. Several studies have shown that early detection of lung cancer improves the outcome of lung cancer. The identification of intermediate biomarkers of carcinogenesis, the use of laser-induced fluorescence endoscopy (LIFE), sputum cytology and low dose spiral computed tomography have increased diagnostic sensitivity. Optimal targeted population is of major importance for applying clinical investigations and screening-tests for lung cancer. **Pneumon 2003, 16(2):189-198.***

Key words: Chemoprophylaxis, lung cancer, biomarkers, dysplasia, drug targets, risk group.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2002 CA Cancer J Clin 2002; 52: 23-47.
2. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. The Lancet Oncology 2001; 2: 533-543.
3. Shopland DR. Tobacco use and its contribution to early cancer mortality with a special emphasis on cigarette smoking. Environ. Health Perspect 1995; 103: 131-142.
4. Smith RA, Glynn TJ. Epidemiology of lung cancer. Radiol Clin North Am 2000; 38: 453-470.
5. Block G, Patterson B. Fruit and vegetables and cancer prevention, a review from epidemiological evidence. Nutr Cancer 1992; 18: 1-29.
6. Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, Smith JM. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). Fed Proc 1976; 35: 1332-1338.
7. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: Clinical implications of multicentric origin. Cancer 1953; 6: 963-968.
8. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in the bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung. N Eng J Med 1979; 300: 831-835.
9. Smith AL, Hung J, Walker L, et al. Extensive areas of aneuploidy are present in the respiratory epithelium of lung cancer patients. Br J Cancer 1996; 73: 203-09.
10. Bedi GC, Westra WH, Sindransky D. Multiple head and neck tumors: independent events or clonal in origin. Cancer Res 1996; 56: 2484-2487.
11. Miller DP, Liu G, De Vivo I, et al. Combinations of the Variant Genotypes of GSTP1, GSTM1, AND p53 Are Associated with an Increased Lung Cancer Risk. Cancer Research 2002; 62: 2819-2823.
12. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of tumors of lung and pleura. In: Sobin LH, ed. World Health Organization international classification of tumors. 3rd ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1999.
13. Lippman SM, Heyman RA, Kurie JM, et al. Retinoids and chemoprevention: clinical and basic studies. J Cell Biochem 1995; 22(Suppl.): 1-10.
14. Willett WC, Polk B, Underwood B, et al. Relation of serum vitamins A and E and carotenoids to the risk of cancer. N Engl J Med 1984; 310: 430-434.
15. Dragnev KH, Rigas JR, Dmitrovsky E. The retinoids and cancer prevention mechanisms. The Oncologist 2000; 5: 361-368.
16. Wattenberg LW. Chemoprevention of cancer. Cancer Res 1985; 45: 1-8.
17. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of

- cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997: 37-145.
18. World Health Organization. Carotenoids. IARC handbooks on cancer prevention. Vol 2. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 1998.
 19. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1150-1155.
 20. Sporn MB. Carcinogenesis and cancer: different perspectives on the same disease. *Cancer Res* 1991; 51: 6215-6218.
 21. Nason-Burchenal K, Dmitrovsky E. The retinoids: cancer therapy and prevention mechanisms. In: Nau H, Blanner W, eds. *Retinoids. The Biochemical and Molecular Basis of Vitamin A and Retinoid Action (Handbook of Experimental Pharmacology)*, Vol.139. Berlin: Springer, 1999: 301-322.
 22. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-35.
 23. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1145-1149.
 24. Franklin WA, Hirsch FR, Veve R; Bunn PA. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy. *Sem Oncol* 2002; 29: 3-14.
 25. Arteaga CL, Khuri F, Krystal G, et al. Overview of rationale and clinical trials with signal transduction inhibitors in lung cancer. *Sem Oncol* 2002; 29: 15-26.
 26. Herbst RS, Langer CJ. Epidermal growth factor as a target for cancer treatment: the emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancers. *Sem in Oncol* 2002; 29: 27S-36S.
 27. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Final results from a phase II trial of ZD1839 (Iressa) for patients with advanced non-small cell lung cancer (IDEAL 1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 1188.
 28. Sebti SM, Hamilton AD. Farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase I inhibitors in cancer therapy: Important mechanistic and bench to bedside issues. *Exp Opin Invest Drugs* 2000; 9: 2767-2782.
 29. Dannenberg AJ, Alturki NK, Subbaramaiah K. Selective Inhibitors of COX-2: New applications in oncology. American Society of Clinical Oncology Educational Book. Philadelphia, W.B.Saunders Co., 2001.
 30. Hastuerk S, Kemp B, Kalapurakal SK, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in bronchial epithelium and non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1023-1031.
 31. Wolff H, Saukkonen K, Anttila S, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 4997-5001.
 32. Keith RL, Miller YE, Hoshikawa Y, et al. Manipulation of pulmonary prostacyclin synthetase expression prevents murine lung cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 734-740.
 33. Hirsch FR, Gazdar AF, Gabrielson E, et al. Histopathologic evaluation of premalignant and early malignant bronchial lesions: an interactive program based on Internet digital images of lung cancer and for monitoring chemoprevention studies. *Lung Cancer* 2000; 29: 209.
 34. Auerbach O, Gere B, Forman JB. Changes in bronchial epithelium in relation to smoking and cancer in the lung. *N Engl J Med* 1957; 256: 97-104.
 35. Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S, et al. Sequential molecular abnormalities are involved in the multistage development of squamous cell lung carcinoma. *Oncogene* 1999; 18: 643-650.
 36. Hirsch FR, Bunn PA, Miller YE, et al. Intermediate biomarker profile for lung cancer and for monitoring chemoprevention trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 322.
 37. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123: 21S-49S.
 38. Peto R. Influence of dose and duration of smoking on lung cancer rates. In: Zaridge D, Peto R, editors. *Tobacco: a major international health hazard*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1986: 23-33.
 39. Weiss W, Boucot KR, Seidman H, et al. Risk of lung cancer according to histologic type and cigarette dosage. *J Am Med Assoc* 1972; 222: 799-801.
 40. van Klaveren R, de Koning HJ, Mulshine J, et al. Lung cancer screening by spiral CT. What is the optimal target population for screening trials? *Lung Cancer* 2002; 38: 243-252.
 41. Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE, et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1385-1391.
 42. Hirsch FR, Prindiville SA, Byers T, et al. Sputum cytology as a marker of risk for lung cancer-preliminary results from the University of Colorado high risk cohort study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 1201.
 43. Mulshine JL. Screening for lung cancer: in pursuit of premetastatic disease. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 65-73.

Σύνδρομο Lemierre από *Pasteurella multocida*

Χ. Μπιτσάκου¹,
Α. Πεφάνης,
Σ. Καναβάκη,
Φ. Φραντζεσκάκη,
Θ. Ζάχαρης,
Δ. Πολυζωγόπουλος

¹4η Πνευμονολογική Κλινική Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών "Σωτηρία"

Λέξεις κλειδιά: Σύνδρομο Lemierre, αμφοτερόπλευρα πνευμονικά διηθήματα, *Pasteurella multocida*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το σύνδρομο Lemierre χαρακτηρίζεται από οξεία στοματοφαρυγγική λοίμωξη με δευτεροπαθή σηπτική θρομβοφλεβίτιδα της έσω σφαγίτιδας, που συχνά επιπλέκεται με σηπτικές μεταστατικές εστίες σε διάφορα όργανα, με κύρια εντόπιση τον πνεύμονα. Σήμερα, με την ευρεία χρήση των αντιβιοτικών, αποτελεί σπάνια επιπλοκή των στοματοφαρυγγικών λοιμώξεων, με καλή πρόγνωση στους περισσότερους ασθενείς. Ο κύριος αιτιολογικός μικροβιακός παράγων που απομονώνεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων, είναι το *Fusobacterium necrophorum*, ενώ σπανιότερα προκαλείται από άλλους μικροοργανισμούς, όπως είδη *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, ενώ επίσης μπορεί να έχει πολυμικροβιακή αιτιολογία. Στο παρόν άρθρο περιγράφεται περίπτωση ανδρός, ηλικίας 20 ετών, με σύνδρομο Lemierre, οφειλόμενο όμως σε ασυνήθιστο παθογόνο, την *Pasteurella multocida*, δεδομένου ότι είναι χρήσιμο να γνωρίζει ο κλινικός ιατρός το σπάνιο αυτό σύνδρομο. *Πνεύμων* 2003, 16(2):209-214.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Lemierre ή μετακυναγχική σηψαιμία ή νεκροβακίλλωση χαρακτηρίζεται από οξεία στοματοφαρυγγική λοίμωξη με δευτεροπαθή σηπτική θρομβοφλεβίτιδα της έσω σφαγίτιδας, επιπλεκόμενη συχνά από σηπτικές μεταστατικές εστίες σε διάφορα όργανα, με κύρια εντόπιση τον πνεύμονα. Πρωτοαναφέρθηκε από τους Courmont και Cade το 1901 αλλά κυρίως περιγράφηκε από τον Lemierre το 1936 με ανακοίνωση 20 περιστατικών².

Με τη χρήση των αντιβιοτικών η κλινική εικόνα και η βαριά πρόγνωση του συνδρόμου άλλαξαν. Σήμερα, αποτελεί εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή των οξείων στοματοφαρυγγικών λοιμώξεων, με αποτέλεσμα να είναι άγνωστο σε πολλούς ιατρούς και ως εκ τούτου, συχνά, να μην διαγιγνώσκεται, παρά το γεγονός ότι η κλινική εικόνα είναι χαρακτηριστική. Η πρόγνωση σήμερα, στην πλειονότητα των ασθενών, είναι καλή.

Μικροοργανισμοί του γένους *Fusobacterium* αποτελούν τους κύριους αιτιολογικούς μικροβιακούς παράγοντες, ενώ το *F. necrophorum* απομο-

Αλληλογραφία:

Χ. Μπιτσάκου,
Πνευμονολόγος, Επιμελήτρια Α', Πνευμονολογική Κλινική Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών "Σωτηρία", Μεσογείων 152, 115 27 Αθήνα

νώνεται στις περισσότερες περιπτώσεις του συνδρόμου³. Όμως, το σύνδρομο Lemierre προκαλείται και από άλλους μικροοργανισμούς, όπως είδη *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, καθώς και από *Eikenella corrodens*, ενώ μερικές φορές έχει πολυμικροβιακή αιτιολογία⁴. Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς με σύνδρομο Lemierre, αφενός γιατί αυτό οφείλετο σε ασυνήθιστο παθογόνο και αφετέρου γιατί πιστεύουμε ότι είναι χρήσιμο ο κλινικός γιατρός να γνωρίζει αυτό το σπάνιο σήμερα σύνδρομο.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Ανδρας ηλικίας 20 ετών, καπνιστής 1.5 πακέτα/χρόνια, με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, εισήχθη στο νοσοκομείο λόγω πυρετού, ικτέρου, ηπατομεγαλίας και πνευμονικών σκιάσεων άμφω. Δεν αναφέρεται από το ιστορικό του ασθενούς επαφή με ζώα. Ο ασθενής 9 ημέρες προ της εισαγωγής του παρουσίασε πυρετό, έως 40°C συνοδευόμενο από φαρυγγαλγία και δυσκαταποσία. Ο πυρετός παρουσίαζε ύφεση με αντιπυρετικά. Μια εβδομάδα μετά εμφάνισε παραγωγικό βήχα. Έγινε ακτινογραφία θώρακος η οποία θεωρήθηκε παθολογική και ο ασθενής παραπέμφθηκε από τον θεράποντα γιατρό του σε επαρχιακό νοσοκομείο (Εικόνα 1). Εκεί άρχισε αγωγή με κλαριθρομυκίνη (500mg x 2) και κεφουροξίμη (750 mg x 3, IV). Κατά τη διήμερη νοσηλεία του στο νοσοκομείο του τόπου διαμονής του έγινε υπολογιστική τομογραφία θώρακος όπου διαπιστώθηκαν πολλαπλές εστίες με αεροβρογχόγραμμα. Συνυπήρχαν μικρές συμπαγείς εστίες και μικρή υπεζωκοτική συλλογή αριστερά (Εικόνα 2).

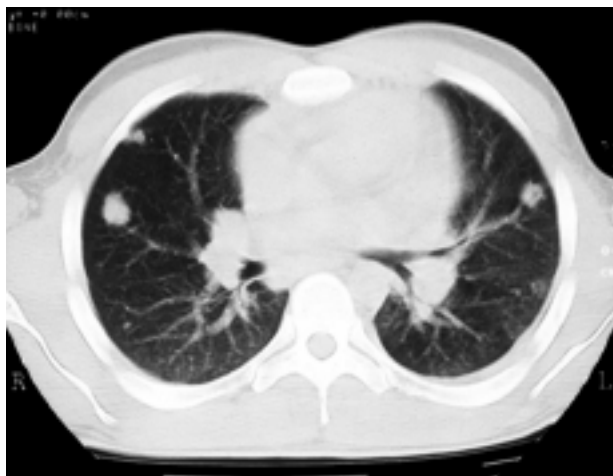
Από τη φυσική εξέταση κατά την προσέλευσή του στο νοσοκομείο μας παρουσίαζε πυρετό μέχρι 40°C που εισέβαλε με ρίγος. Επρόκειτο για άτομο με καλή θρέψη και ικτερική χροιά δέρματος και επιπεφυκότων. Το ήπαρ ήταν ομαλώς διογκωμένο, ενώ δεν υπήρχε σπληνομεγαλία. Από την ακρόαση υπήρχαν υποτρίζοντες άμφω, ιδίως αριστερά, και ήπιο συστολικό φύσημα στην εστία ακροάσεως της μιτροειδούς. Κατά την ψηλάφηση του τραχήλου δεν διαπιστώθηκε η ύπαρξη τραχηλικών ή υπερκλειδίων λεμφαδένων, ενώ υπήρχε ευαισθησία κατά την ψηλάφηση και σκληρία κατά μήκος του στερονοκλειδομαστοειδούς μύος αριστερά.

Έγινε έλεγχος με υπερηχογράφημα κοιλίας και δια-

πιστώθηκε ηπατοσπληνομεγαλία. Στο διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα δεν υπήρχαν ευρήματα συμβατά με ενδοκαρδίτιδα. Το Triplex πυλαίας, κάτω κοιλίας και φλεβών κάτω άκρων ήταν φυσιολογικό. Το Triplex σφαγίτιδων ανέδειξε θρόμβωση της αριστερής σφαγίτιδας από το ύψος προ του διχασμού της κοινής καρωτίδας και κατά μήκος της εξωκρανιακής πορείας της, ενώ η δεξιά σφαγίτιδα ήταν φυσιολογική. Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης πνευμόνων ήταν φυσιολογικό



Εικόνα 1. Αρχική ακτινογραφία θώρακος.



Εικόνα 2. Υπολογιστική τομογραφία θώρακος.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν: αναιμία (Ht. 35%), λευκοκυττάρωση ($17.800/\text{mm}^3$), υπερχολερυθριναιμία με υπερχή της άμεσης χολερυθρίνης (ολική: $7,9\text{mg/dl}$, με άμεση: $5,4\text{mg/dl}$), μικρή αύξηση των τρανσαμινασών (ALT: 97IU/dl , AST: 127IU/dl), υποξαιμία (PaO_2 : 68), και υποκαπνία (PaCO_2 : 29) (FiO_2 : 21%). Οι υπόλοιπες εργαστηριακές εξετάσεις ήταν: ALP: 348IU/dl , γGT: 191IU/dl , κρεατινίνη: $1,0\text{mg/dl}$, ουρία: 384mg/dl , PLT: $247.000/\text{mm}^3$.

Από το μικροβιολογικό έλεγχο εστάλησαν 4 ζεύγη αιμοκαλλιεργείων, αερόβιες και αναερόβιες. Χρησιμοποιήθηκε το αυτόματο σύστημα αιμοκαλλιεργείων Bact Alert, της εταιρείας Biomerieux-France. Θετική ένδειξη έδωσαν όλες οι φιάλες. Έγιναν άμεσα παρασκευάσματα κατά Gram, όπου παρατηρήθηκαν στις αερόβιες φιάλες Gram αρνητικά βακτηρίδια και στις αναερόβιες Gram θετικοί κόκκοι σε αλύσεις και Gram αρνητικά βακτηρίδια. Έγιναν ανακαλλιέργειες σε αιματούχο άγαρ αναερόβιος και σε αιματούχο και McConkey άγαρ αερόβιος. Από τις αερόβιες και αναερόβιες καλλιέργειες απεμονώθηκαν Gram αρνητικά βακτηρίδια. Ο Gram θετικός στρεπτόκοκκος δεν ανεπτύχθη σε καμία καλλιέργεια. Το Gram αρνητικό βακτηρίδιο απεμονώθη τόσον αερόβιος όσον και αναερόβιος, σε αιματούχο άγαρ. Η ταυτοποίηση του Gram αρνητικού βακτηριδίου έγινε με το σύστημα ADI 20E και τον αυτόματο αναλυτή Vitek I, της εταιρείας Biomerieux France. Ο έλεγχος ευαισθησίας του βακτηριδίου τόσο με τη μέθοδο Kirby-Bauer όσον και με MIC με τον αυτόματο αναλυτή Vitek, έδειξε ότι ήταν ευαίσθητο σε όλες τις πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες 1ης, 2ης, 3ης γενεάς, αμινογλυκοσίδες, τριμεθοπρίμη – σουλφομεθοξαζόλη, σιπροφλοξασίνη, αζιτρεονάμη και ιμιπενέμη.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο, την κλινική εικόνα και το Triplex σφαγιτίδων, ετέθει η διάγνωση του συνδρόμου Lemierre (σηπτική θρομβοφλεβίτιδα της έσω σφαγιτίδας μετά από φαρυγγική λοίμωξη με σηπτικά έμβολα στους πνεύμονες).

Η ηπατική επιβάρυνση αποδόθηκε σε ενδοηπατική χολόσταση, λόγω σήψης, ενώ στη σήψη αποδόθηκε και η αναιμία. Ο ασθενής ετέθει, από την εισαγωγή του, σε αγωγή με πενικιλίνη G (18×10^6 μονάδες ημερησίως), μετρονιδαζόλη ($500\text{mg} \times 3$ ημερησίως IV) και ιμιπενέμη-συλαστατίνη (3g ημερησίως, IV) για διάστημα 4 εβδομάδων. Παρουσίασε κλινική και εργαστηριακή βελτίω-

ση, πτώση του πυρετού εντός της πρώτης εβδομάδος, αποκατάσταση των βλαβών στην ακτινογραφία (Εικόνα 3) και υπολογιστική τομογραφία θώρακα και ικανοποιητική επανασυραγγοποίηση της αριστερής σφαγιτίδας σε επανάληψη του triplex σφαγιτίδων, ένα μήνα αργότερα. Εξήλθε σε πολύ καλή γενική κατάσταση, ένα μήνα μετά την εισαγωγή του στην κλινική μας. Προσλήθε για επανέλεγχο ένα μήνα αργότερα, και υποβλήθηκε σε νέο triplex σφαγιτίδων, που ανέδειξε πλήρη αποκατάσταση της ροής του αίματος στην αριστερή σφαγιτίδα (Εικόνες).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σύνδρομο Lemierre οφείλεται, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, στα είδη του γένους *Fusobacterium* τα οποία αποτελούν στελέχη της φυσιολογικής χλωρίδας του στόματος. Πρόκειται για αυστηρά αναερόβια Gram αρνητικά βακτηρίδια τα οποία συχνά ταυτοποιούνται, από λάθος, ως *Bacteroides sp.* Σε αντίθεση με τα άλλα αναερόβια που συνήθως απαντώνται σε πολυμικροβιακές λοιμώξεις, έχουν μια ασυνήθιστη δυνατότητα να προσβάλουν προηγουμένως υγιή άτομα, πιθανά



Εικόνα 3. Ακτινογραφία θώρακος μετά θεραπεία.

λόγω των τοξινών που παράγουν. Οι αμυγδαλές και οι γύρω ιστοί αποτελούν την πρωτοπαθή εστία της λοίμωξης στις περισσότερες περιπτώσεις. Σπανιότερα, έχουν περιγραφεί ως αιτίες του συνδρόμου φαρυγγίτιδα, μέση ωτίτιδα, παραρινοκολπίτιδα, μαστοειδίτιδα και οδοντογενείς λοιμώξεις. Στη συνέχεια, είναι δυνατόν να συμβεί επέκταση της φλεγμονής στους γύρω ιστούς και συγκεκριμένα στον παραφαρυγγικό χώρο. Ο παραφαρυγγικός χώρος χωρίζεται σε δύο μέρη το πρόσθιο (μυικό) και το οπίσθιο (νευροαγγειακό). Η καρωτιδική περιτονία που περιλαμβάνει την καρωτίδα, τη σφαγίτιδα, το πνευμονογαστρικό νεύρο και λεμφαδένες, βρίσκεται στο οπίσθιο τμήμα. Η λοίμωξη σε αυτή την περιοχή προκαλεί θρομβοφλεβίτιδα της έσω σφαγίτιδας και σηπτικά έμβολα σε διάφορα όργανα, κυρίως δε στον πνεύμονα.

Μερικές φορές προηγείται του συνδρόμου λοιμώδους μονοπυρήνωση, ενώ το κάτνισμα έχει θεωρηθεί ως προδιαθεσικός παράγων με την έννοια της ενίσχυσης των τοξινών των μικροβίων από τη νικοτίνη και της προδιάθεσης εμφάνισης λοιμώξεων από αναερόβια⁵.

Στις περισσότερες περιπτώσεις ο στοματοφάρυγγας είναι η πρώτη εστία της λοίμωξης. Συχνά παρατηρείται εξιδρωματική αμυγδαλίτις, ενώ δεν είναι σπάνια η παρουσία και άλλων ευρημάτων, από απλή υπεραίμια μέχρι σχηματισμό ελκών στον στοματοφάρυγγα. Η χρονική απόσταση ανάμεσα στη λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού και στην εμφάνιση του συνδρόμου είναι συνήθως μια εβδομάδα⁴. Τα συμπτώματα και τα σημεία από το ανώτερο αναπνευστικό μπορεί να έχουν υποχωρήσει τελείως όταν θα εμφανισθεί η σηπτική θρομβοφλεβίτιδα και οι σηπτικές μεταστατικές εστίες, ακόμα και αν ο ασθενής δεν λάβει θεραπεία. Το γεγονός αυτό καθιστά δυσχερή τη διάγνωση του συνδρόμου⁶.

Τα συμπτώματα και σημεία, από την επινέμηση του παραφαρυγγικού χώρου από τη λοίμωξη και την επακόλουθη ανάπτυξη σηπτικής θρομβοφλεβίτιδας της έσω σφαγίτιδας, είναι πόνος, σκληρία και οίδημα στην περιοχή, ενώ η σφαγίτιδα σπανίως είναι ψηλαφητή. Τα τοπικά συμπτώματα μπορεί να απουσιάζουν, ειδικά αν η λοίμωξη αφορά αποκλειστικά το οπίσθιο ανατομικό τμήμα του φάρυγγα.

Η επακόλουθη βακτηραιμία έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μεταστατικών σηπτικών εστιών που εντοπίζονται κυρίως στους πνεύμονες. Τα συμπτώματα είναι τα ίδια όπως αυτά στις μη σηπτικές πνευμονικές εμ-

βολές, με εξαίρεση τον πολύ υψηλό πυρετό που συνοδεύει ενίοτε τη σηπτική πνευμονική εμβολή. Στην ακτινογραφία θώρακα αναδεικνύονται αμφοτερόπλευρα διηθήματα που μοιάζουν με όζους και συχνά εμφανίζουν κοιλότητες, ενώ μπορεί να επιπλακούν από εμπύημα, πνευμονικά αποστήματα, πνευματοκήλες ή πνευμοθώρακα³. Στην πριν τα αντιβιοτικά εποχή το σύνδρομο επιπλεκόταν συχνά από σηπτική αρθρίτιδα και οστεομυελίτιδα, ενώ σπάνια είχαν αναφερθεί ηπατικά και σπληνικά αποστήματα. Η ανάπτυξη ηπατοσπληνομεγαλίας με υπερχολερυθριναιμία και αύξηση των ηπατικών ενζύμων, λόγω ενδοτοξιναιμίας, είναι συχνή. Η ιστολογική εξέταση του ήπατος συνήθως αποκαλύπτει ενδοηπατική χολόσταση χωρίς ηπατοκυτταρική νέκρωση³. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν αποστήματα μαλακών μορίων ή δερματικές βλάβες⁴ ενώ άλλοι αιματοουρία και αύξηση της κρεατινίνης. Η ανάπτυξη μηνιγγίτιδας είναι σπάνια, όπως σπάνια έχει παρατηρηθεί πολυοργανική ανεπάρκεια ή ARDS. Εάν εφαρμοσθεί η κατάλληλη αγωγή, η πρόγνωση της νόσου είναι καλή.

Το ιστορικό και η προσεκτική κλινική εξέταση μπορούν να θέσουν τη διάγνωση. Η CT τραχήλου με χορήγηση σκιαγραφικού και το υπερηχογράφημα έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την ανάδειξη της θρόμβωσης της έσω σφαγίτιδας. Η αγγειογραφία με μαγνητικό συντονισμό είναι επίσης διαγνωστική, ενώ η συμβατική φλεβογραφία είναι περισσότερο παρεμβατική και αποφεύγεται. Η ακτινογραφία και η CT θώρακα είναι απαραίτητες για την ανάδειξη των σηπτικών εστιών στους πνεύμονες, ενώ το υπερηχογράφημα κοιλίας ενδείκνυται επί υποψίας αποστημάτων στο ήπαρ ή τον σπλήνα.

Ο αιτιολογικός μικροβιακός παράγων μπορεί να απομονωθεί από διάφορα υλικά αρκεί να ληφθούν υπό αναερόβιες συνθήκες και πριν από τη λήψη αντιβιοτικών. Επι ύπαρξης πνευμονικών διηθημάτων, το *F. necrophorum* μπορεί να απομονωθεί ακόμη και από υλικά που ελήφθησαν βρογχοσκοπικά³.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την ενδοκαρδίτιδα των δεξιών κοιλοτήτων, μυκοβακτηριδιακές και παρασιτικές λοιμώξεις, μυκητιάσεις, αποστήματα κοκκιώματα, νεοπλάσματα, πνευμονικά έμφρακτα και το λέμφωμα.

Η θεραπεία πρέπει να είναι παρατεταμένης διάρκειας (4-6 εβδομάδες). Απαιτείται η ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών που να καλύπτουν και αναερόβιους

μικροοργανισμούς. Το *F. necrophorum* είναι συνήθως ευαίσθητο στην πενικιλίνη, κλινδαμυκίνη, μετρονιδαζόλη και χλωραμφαινικόλη, ενώ η δράση των κεφαλοσπορινών, της ερυθρομυκίνης και της τετρακυκλίνης ποικίλει. Η συνιστώμενη αγωγή είναι πενικιλίνη G, σε δόση 24×10^6 μονάδες, χορηγούμενη σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση ή σε διηρημένες δόσεις ανά 4-6 ώρες, με εναλλακτική επιλογή την κλινδαμυκίνη, σε δόση 600-900mg, ανά 8ωρο, IV. Ο ρόλος της αντιπηκτικής αγωγής στο σύνδρομο Lemierre είναι αμφισβητήσιμος και δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες που να απαντούν στο ερώτημα αν πρέπει ή δεν πρέπει να χορηγείται³.

Επί ανεξέλεγκτης σήψης, και επανειλημμένων σηπτικών εμβόλων παρά τη συντηρητική αντιμετώπιση, απαιτείται εκτεταμένος χειρουργικός καθαρισμός του παραφαρυγγικού χώρου και απολίνωση της έσω σφαγίτιδας. Σπανίως, μπορεί να συμβεί διάβρωση της καρωτίδας, με καταστροφικές συνέπειες.

Στον Ελληνικό χώρο υπάρχουν λίγες αναφορές του συνδρόμου, παρότι αυτό δεν είναι εξαιρετικά σπάνιο, όπως προκύπτει από την εμπειρία μας στο νοσοκομείο “Σωτηρία”. Η πιο πρόσφατη αναφορά⁷, αφορά νέα γυναίκα με τυπική εμφάνιση του συνδρόμου.

Η παρούσα περίπτωση παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον διότι οι τυπικές εκδηλώσεις του συνδρόμου οφείλονταν στην *P. multocida*, ένα παθογόνο που δεν έχει αναφερθεί ποτέ στη διεθνή βιβλιογραφία ως αίτιο του συνδρόμου Lemierre. Η *P. multocida* είναι αερόβιος, ευκαιριακά αναερόβιος, μη σπορογόνος Gram-αρνητικός κοκκοβάκιλλος. Αποτελεί στέλεχος της χλωρίδας του ρινοφάρυγγα και του γαστρεντερικού σωλήνα πολλών κατοικίδιων και άγριων ζώων. Σπανίως αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του ανώτερου αναπνευστικού σε υγιή άτομα που έρχονται σε επαφή με ζώα⁸. Στους ανθρώπους προκαλεί τρεις κατηγορίες λοιμώξεων. Αυτές που σχετίζονται με δήγματα ζώων, αυτές που έχουν σχέση με την επαφή (π.χ. εκδορά από ζώο), αλλά όχι με δήγμα από ζώο και αυτές που δεν σχετίζονται καθόλου με ζώα. Η πλειοψηφία των λοιμώξεων ακολουθεί δήγμα ή εκδορά από γάτες ή σκύλους.

Οι λοιμώξεις που δεν σχετίζονται με δήγμα ή εκδορά από ζώα, αφορούν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, λοιμώξεις δέρματος και λοιμώξεις του ΚΝΣ, σε άτομα που έρχονται σε συχνή επαφή με ζώα (κτηνοτρόφοι, κτηνίατροι, κάτοχοι κατοικίδιων ζώων, εργαζόμενοι στη βιομηχανία τροφίμων)⁹. Οι λοιμώξεις σε αυτά τα άτομα αντιπροσωπεύουν: Επιπλοκές λόγω προϋπαρχουσών χρόνιων αναπνευστικών νόσων, διασπορά των μικροοργανισμών από το ανώτερο αναπνευστικό κατά συνέχεια ιστού ή επιπλοκές από βακτηραιμία. Έχουν αναφερθεί οι παρακάτω λοιμώξεις από *P. multocida*: Επιμόλυνση τραύματος, χρόνια δερματικά έλκη, οστεομυελίτιδα, εγκεφαλικό απόστημα, μηνιγγίτιδα, ωτίτιδα, μαστοειδίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, αμυγδαλίτιδα, πνευμονία, εμπύημα, βρογχίτιδα, επιγλωτίτιδα, αρθρίτιδα, περιτονίτιδα, απόστημα σκωληκοειδούς, ηπατικό και νεφρικό απόστημα, πνευμονοφριτίδα, πανοφθαλμίτιδα και σηψαιμία¹⁰. Προφανώς, ο ασθενής μας είχε αμυγδαλίτιδα από *P. multocida* η οποία εξελίχθηκε σε σύνδρομο Lemierre.

Αντιβιοτικά πρώτης επιλογής σε λοιμώξεις από *P. multocida* είναι η πενικιλίνη G, η αμπικιλίνη και η αμοξικιλίνη. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν δοξυκυκλίνη, αμπικιλίνη-κλαβουλανικό οξύ, κεφαλοσπορίνες β-γενεάς και κότειμοξαζόλη. Ο μικροοργανισμός είναι συνήθως ανθεκτικός στην κλινδαμυκίνη και την ερυθρομυκίνη. Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται το ταχύτερο δυνατόν γιατί η λοίμωξη μπορεί να εξελιχθεί ταχύτατα ακόμα και σε λίγες ώρες¹⁰.

Συμπερασματικά, το σύνδρομο Lemierre αποτελεί σοβαρή κλινική οντότητα, με χαρακτηριστική κλινική εικόνα και καλή πρόγνωση, η διάγνωση όμως του οποίου συνήθως διαφεύγει. Θα πρέπει να περιλαμβάνεται πάντα στη διαφορική διάγνωση εμπυρέτου, με ετερόπλευρη ευαισθησία της τραχηλικής χώρας και πνευμονικές πυκνώσεις μετά από στοματοφαρυγγική λοίμωξη, σε νεαρής ηλικίας ασθενείς. Το σύνηθες μικροβιακό αίτιο του είναι το *F. necrophorum*, ενώ άλλα παθογόνα, όπως στην προκειμένη περίπτωση, είναι πιθανά.

SUMMARY

*Lemierre's syndrome caused by Pasteurella multocida*Ch. Bitsakou¹, A. Pefanis², S. Kanavakis³, F. Frantzeskakis¹, Th. Zacharis¹, D. Polizogopoulos¹4th Pulmonary Dpt, 3rd University Internal Medicine Dpt, Microbiology Lab, Athens Chest Hospital
"Sotiria"

Lemierre's syndrome is characterized by acute oropharyngeal infection with secondary septic thrombophlebitis of the internal jugular vein, which is usually complicated with septic metastatic lesions in many organs, but mainly in the lung. Nowadays, the syndrome is a rare complication of the oropharyngeal infections, with generally good prognosis, because of the wide use of antibiotics. The major etiologic factor which is isolated in most cases, is Fusobacterium necrophorum, but rarely the syndrome is caused by other organisms, as Streptococcus species, Peptostreptococcus, Bacteroides, or multiple infecting organisms. We present a case of a 20 years old man, with Lemierre's syndrome caused by an unusual pathogen, namely Pasteurella multocida. Pneumon 2003, 16(2):209-214.

Key words: Lemierre's syndrome, bilateral pulmonary infiltrates, Pasteurella multocida

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Courmont P, Cade A. Sur une septicopyohemie de l'homme simulant la peste et causée par un streptobacille anaerobie. Arch Med Exp Anat Pathol 1900; 4.
2. Lemierre A. On certain septicemias due to anaerobic organisms. Lancet 1936; 68:85-94.
3. Golpe R., Marin B., Alonso M. Lemierre's syndrome (necrobacillosis). Postgrad. Med J 1999; 75: 141- 144.
4. Sinave CP, Glenna JH, Fardy PW. The Lemierre syndrome: suppurative thrombophlebitis of the internal jugular vein secondary to oropharyngeal infection. Medicine 1989; 68: 85-94.
5. Sayers NM, Gomes BP, Drucker DB, Blinkhorn AS. Possible lethal enhancement of toxins from putative periodontopathogens by nicotine: implications for periodontal disease. J Clin Pathol 1997; 50: 245-9.
6. Mac Donald AA, Harar RPS. Necrobacillosis: are we missing the early stages of this life-threatening infection? (letter) Lancet 1995; 346: 1705.
7. Λούπα Χ, Βογιατζόγλου Δ, Μαρούγκα Α, Παπαδάκη Ε, Κουππάρη Γ, Σαρόγλου Γ. Σύνδρομο Lemierre. Μετακυαναχική σηψαιμία ή νεκροβακίλλωση. Ιατρική 1999, 76: 67-71.
8. Jones FL Jr, Smull CE. Infections in man due to Pasteurella multocida. Pa Med 1973; 76: 41-44
9. Hubbert WT, Rosen MN. Pasteurella multocida infections. II. Pasteurella multocida infection in man unrelated to animal bite. Am J Public Health Nations Health 1970; 60: 1109-1117.
10. Boyce JM. Pasteurella species. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE. (Eds) Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, London, 4th Ed.

Ηωσινοφιλική πλευριτική συλλογή με ηωσινοφιλία περιφερικού αίματος

Ε. Περράκη¹,
Π. Λάμπρου¹,
Αικ. Χανιώτου¹,
Ν. Μάρκου¹,
Ε. Τασιοπούλου¹,
Σ. Σάββα²,
Ν. Αναστασίου³,
Α. Δαμιανός¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσιάζεται περίπτωση άνδρα με αμφοτερόπλευρη ηωσινοφιλική πλευριτική συλλογή και ηωσινοφιλία περιφερικού αίματος. Ο κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος απομάκρυνε πολλές νοσολογικές οντότητες και το πόρισμα της βιντεοθωρακοσκοπικής βιοψίας του πνεύμονα μας κατεύθυνε στη διάγνωση της πλευριτικής συλλογής φυματιώδους αιτιολογίας. Συνεπώς η ηωσινοφιλία στο πλευριτικό υγρό δεν αποκλείει τη διάγνωση της φυματίωσης. *Πνεύμων 2003, 16(2):215-220.*

¹Πνευμονολογικό Τμήμα Ν.Γ.Ν.Μ "Αμ. Φλέμιγκ", ²Παθολογοανατομικό Τμήμα Ν.Γ.Ν.Μ "Αμ. Φλέμιγκ", ³Θωρακοχειρουργικό Τμήμα 1ου Νοσοκομείου ΙΚΑ "Πεντέλης"

Λέξεις κλειδιά: Ηωσινοφιλία, πλευριτική συλλογή

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Άνδρας 41 ετών, εισήλθε στο Πνευμονολογικό Τμήμα με δεκατική πυρετική κίνηση (37,4° C) και άλγος πλευριτικού τύπου δεξιού ημιθώρακίου.

Ο ασθενής αναφέρει πλευροδυνία δεξιά, βήχα μη παραγωγικό, εμπύρετο έως 38° C από δεκαήμερου (για το οποίο είχε λάβει ροξυθρομυκίνη 300 mg/ημ.) και νυχτερινές εφιδρώσεις.

Συνήθειες και τρόπος ζωής: Ελαιοχρωματιστής, καπνιστής (20 p/y), κάτοικος Αθηνών.

Δεν αναφέρονται πρόσφατα ταξίδια εκτός Ελλάδας.

Ατομικό αναμνηστικό: Έλκος στομάχου διαγνωσθέν προ 4ετίας. Ετεροζυγώτης β-Μεσογειακής Αναιμίας.

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Ο ασθενής ήταν σε καλή γενική κατάσταση.

Ζωτικά σημεία: Αρτηριακή πίεση 120/80mmHg, σφύξεις 72/λεπτό, θερμοκρασία 37,4° C, συχνότητα αναπνοών 17/λεπτό.

Από την εξέταση του δέρματος δεν παρατηρήθηκε εξάνθημα και από το λεμφικό σύστημα δεν ψηλαφήθηκαν παθολογικά διογκωμένοι λεμφαδένες, ο δε σπλήνας ήταν απηλάφητος.

Από την εξέταση των λοιπών συστημάτων προέκυψαν τα εξής.

Αλληλογραφία:
Μάρκου Νικόλαος,
Σχολείου 24, Αγ. Παρασκευή 15342, Αθήνα,
Τηλ: 2106000289, 2108038112, 2108038110,
Fax: 2108038486,
e-mail: nikolaos_markou@hotmail.com

Κυκλοφορικό: Καρδιακοί τόνοι ευκρινείς, χωρίς φυσιήματα. ΗΚΓ: χωρίς παθολογικά ευρήματα. Από τα αγγεία του τραχήλου, οι σφαγίτιδες δεν ήταν διογκωμένες. Ψηλαφητές ήταν και οι σφύξεις των αρτηριών στα άνω και κάτω άκρα.

Αναπνευστικό: Αμβλύτητα δεξιού κάτω πνευμονικού πεδίου και μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος σύστοιχα.

Πεπτικό: Κοιλιά μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη, υποχόνδρια σπλάχνα αψηλάφητα, εντερικοί ήχοι παρόντες.

Λοιπά συστήματα: Χωρίς παθολογικά ευρήματα.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

α) Αέρια αίματος σε ηρεμία (FiO₂: 21%): pH= 7,44, pO₂= 76 mmHg, pCO₂= 35 mmHg, HCO₃= 25,1 mmHg

β) Η σπироμέτρηση δεν ανέδειξε διαταραχές του αερισμού και δεν υπήρξε ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή: FVC (προ): 4.05 (6.03), FVC (μετά): 4.70, FEV₁ (προ): 4.10 (4.92), FEV₁ (μετά): 4.17, FEV₁% (προ): 85%, FEV₁% (μετά): 87%.

γ) Εργαστηριακές εξετάσεις:

Γενική αίματος: Ht: 38%, Hb: 12.3gr/dl, WBC: 19.400 κκχ (Πολ. 46%, Λεμφ. 15%, Ηωσ. 35%), PLT: 498 κκχ, TKE: 14 mm (1η ώρα).

Βιοχημικός έλεγχος: Γλυκόζη= 102 mg/dl, ουρία= 35 mg/dl, κρεατινίνη= 1.3 mg/dl, SGOT= 23 U/L, SGPT= 22 U/L, γ-GT= 33U/L, αλκαλική φωσφατάση= 94 U/L, LDH= 198 U/L, χολερυθρίνη ολ.= 1,2 mg/dl, ολικά λευκώματα= 8.2g%, αλβουμίνη= 4.7g%, Na= 145mEq/L, K= 4.5 mEq/L.

Ορολογικός έλεγχος: R. Wright (-), R. Vidal (-), HbSAg (-), antiHCV (-), antiHIV (-).

Ρευματολογικός έλεγχος ορού: CRP: 0.01mg%, Ratest: (-), Asto: (-), C₃: 177mg%, C₄: 65.6 mg%, antiDNAs: (-), ANA: 1/320 (±), 1/640 (-).

C-anca (-), P-anca: 1/320 (±).

PSA: 0.78 ng/ml, CEA: 0.65 ng/ml, CA_{19.9}: 2.54 IU/ml, AFT: 2.7 IU/ml.

Ανοσοηλεκτροφόρηση: IgG: 1510 mg%, IgA: 403 mg%, IgM: 142 mg%, IgE: 906mg%.

Γενική εξέταση ούρων: κ.φ

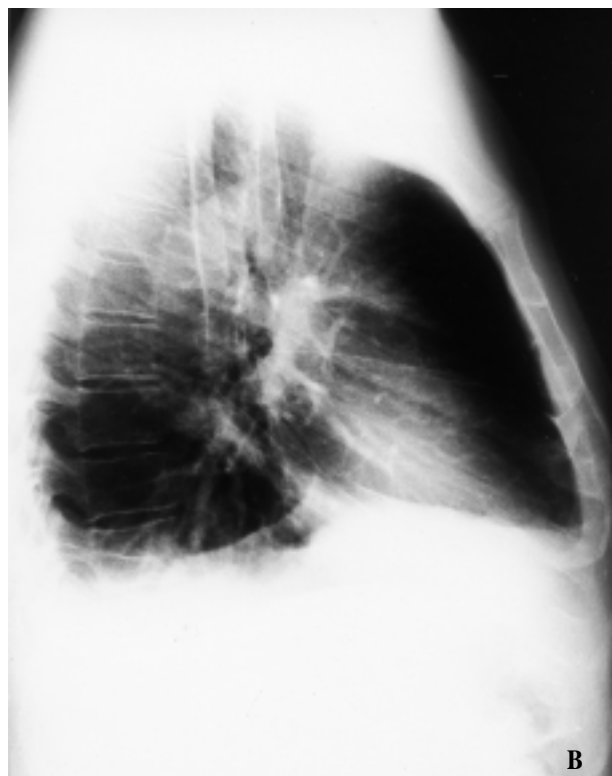
Γενική, κ/α, παρασιτολογική κοπράνων: Αρνητικές.

δ) Mantoux (48h): 19 mm.

ε) Γενική πλευριτικού υγρού: Κίτρινο, ελαφρώς θολό. E.B: 1035, pH:7.39. Ερυθρά: 3500 κκχ, Κύτταρα: 7.200 κκχ (Πολ. 19%, Λεμφ. 24%, Ηωσιν. 54%, Μ. Μον. 3%).

Βιοχημικός έλεγχος πλευριτικού υγρού: Γλυκόζη 95mg/dl, LDH 908 U/L, Αμυλάση 116 U/L, Λευκώματα ολ. 6,0 gr.

Ακτινογραφία θώρακος (**Εικόνα 1**):



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος (προσθιοπίσθια και πλάγια - βλέπε κείμενο).

Ελαφρά επίταση του βρογχαγγειακού δικτύου. Από το πνευμονικό παρέγχυμα δεν παρατηρούνται αξιόλογα παθολογικά ευρήματα. Σημειώνεται η ύπαρξη πλευριτικής συλλογής στο δεξιό ημιθωράκιο και μικρή αμβλύτητα της αριστερής πλευροδιαφραγματικής γωνίας. Καρδιακός σχηματισμός κατά φύση.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

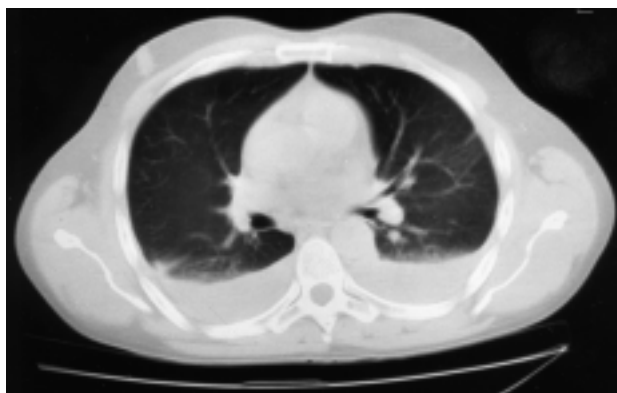
CT scan θώρακος (Εικόνα 2): Σημειώνεται υπεζωκοτική συλλογή των ημιθωρακίων άμφω. Στη δεξιά πλευροδιαφραγματική γωνία, σημειούται ανώμαλη τοπική πάχυνση του υπεζωκότα με χαρακτηριστές ύποπτους μτωπικής εξεργασίας, του έξω βασικού τμήματος του δεξιού κάτω λοβού, αν και η πιθανότητας παχυπλευριτικής συμψύσεως δε μπορεί να αποκλεισθεί. Υπόλοιπο πνευμονικό παρέγχυμα δίχως ουσιώδη ευρήματα.

Δεν ελέγχονται λεμφαδενικές διογκώσεις τόσο από το μεσοθωράκιο όσο και από τις πνευμονικές πύλες. Δεν παρατηρείται περικαρδιακή συλλογή.

Θωρακικό τοίχωμα και υπόλοιπα απεικονισθέντα ανατομικά μέρη του θώρακος, δίχως αλλοιώσεις.

CT scan άνω-κάτω κοιλίας: Οι διαστάσεις και η παρεγχυματική υφή του ήπατος ελέγχονται σε φυσιολογικά πλαίσια, χωρίς διάταση των χολαγγείων ούτε σημεία χωροκατακτητικών εξεργασιών. Σπλην, πάγκρεας, νεφροί, επινεφρίδια κατά φύση.

Ο προστάτης και τα σπερματικά κυστίδια εμφανίζουν φυσιολογικές διαστάσεις και υφή, η δε ουροδόχος κύστη δεν εμφανίζει τοιχωματικές αλλοιώσεις. Το έντε-



Εικόνα 2. Υπολογιστική τομογραφία θώρακος (βλέπε κείμενο).

ρο, δεν εμφανίζει μείζονες τοιχωματικές αλλοιώσεις.

Δεν ελέγχονται λεμφαδενικές διογκώσεις στους επιπολής βουβωνικούς και στους εν τω βάθει λαγόνιους χώρους ή ασχητική συλλογή.

Προσδιορισμός Abs κατά του εχινόκοκκου: (μέθοδος έμμεσης αιμοσυγκόλλησης). Αρνητικά σε αραιώση 1/80.

Εξέταση περιφερικού αίματος: α) Μορφολογία ερυθρών: Υποχρωμία, στοχοκυττάρωση, βασιόφιλη στίξη, επιμήκη ερυθρά, λίγα σχιστοκύτταρα. Εικόνα συμβατή με ετερόζυγο β-θαλασσαιμία. β) Λευκοκυτταρικός τύπος: Παρατηρείται ηωσινοφιλία (Πολ. 53%, Λεμφ. 16%, Ηωσ. 31%).

ΕΞΕΤΑΣΗ ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ ΓΙΑ:

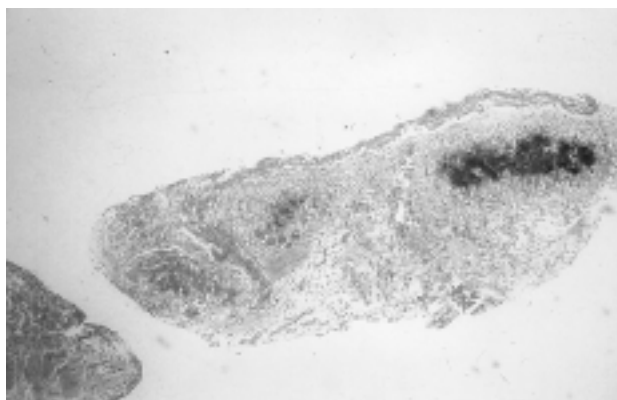
- α) Βακτηριδιακή λοίμωξη: Στείρο.
- β) Ειδική λοίμωξη (B-Koch): Αρνητικές (μικροσκοπική και κ/α).
- PCR: Δεν ανιχνεύθηκε RNA Mtb complex (Genprobe).
- γ) Κακοήγη νόσο: Κυτταρολογικές αρνητικές.
- δ) Νόσο του συνδετικού ιστού: ANA: 1/160(+), 1/340(±).

ΕΞΕΤΑΣΗ ΠΤΥΕΛΩΝ ΓΙΑ:

- α) Βακτηριδιακή λοίμωξη: Φυσιολογική χλωρίδα.
- β) Ειδική λοίμωξη (B-Koch): Αρνητικές (μικροσκοπική και κ/α).
- γ) Κακοήγη νόσο: Κυτταρολογικές αρνητικές.
- δ) Παρασιτική νόσο: Δεν ανευρέθησαν άγκιστρα εχινόκοκκου.

MEDICAL THORACOSCOPY ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ (Εικόνα 3):

- α) Τεμάχιο δεξιού πνεύμονος, διαστάσεων 3x1.5x0.4 εκ. Στις διατομές εμφανίζει όψη σπογγώδη, σύσταση ελαστική και χροιά καστανόφαιη. Η μικροσκοπική εξέταση ανέδειξε εστιακές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις και αγγειακή συμφόρηση.
- β) Πέντε τεμαχιδίων δεξιού τοιχωματικού υπεζωκότα, μεγαλύτερης διαμέτρου 0.2-1 εκ, χροιάς λευκοκίτρινης. Η μικροσκοπική εξέταση ανέδειξε παρουσία



Εικόνα 3. Ιστολογική εξέταση δείγματος, ληφθέντος κατά τη θωρακοσκοπηση.

κοκκιωμάτων γύρω από βασεόφιλο ακυτταρικό υλικό (χρώσεις Giemsa (-) Pas και Van Giesson (+)).

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- 1) Αέρας-αίμα στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Υπέρ: Η ύπαρξη ηωσινοφιλίας του υγρού κατά την πρώτη παρακέντηση. Κατά: Η απουσία πνευμοθώρακα (αυτόματου ή μετατραυματικού) και τραύματος του θωρακικού τοιχώματος και η ηωσινοφιλία του ορού.
- 2) Νόσοι που σχετίζονται με την ανεύρεση κοκκιωμάτων στον υπεζωκότα: α) Σαρκοείδωση. Υπέρ: Η ηλικία του ασθενούς, η ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα (25%), η ύπαρξη μη νεκρωτικού κοκκιώματος στον υπεζωκότα. Κατά: Η μη ανάδειξη λεμφαδενικής πυλαίας διόγκωσης ή συμβατών παρεγχυματικών αλλοιώσεων, η θετική Mantoux. β) Ρευματοειδής αρθρίτιδα. Υπέρ: Το φύλο του ασθενούς, η αμφοτερόπλευρη προσβολή του υπεζωκότα. Κατά: Οι χαμηλοί τίτλοι RF τόσο του ορού όσο του υγρού, η φυσιολογική τιμή της γλυκόζης στο υγρό, η απουσία προσβολής των αρθρώσεων.
- 3) Νόσοι του αιμοποιητικού: α) Νόσος Hodgkin. Υπέρ: Η ηωσινοφιλία του ορού και του υγρού, το φύλο, η ηλικία του ασθενούς, οι νυκτερινές εφιδρώσεις, ο πυρετός. Κατά: Η έλλειψη των λεμφαδενικών διογκώσεων (άνωθεν ή/και κάτωθεν του διαφράγματος) και της ηπατοσπληνομεγαλίας. β) Χρόνια μυελογενής λευχαιμία. Υπέρ: Η ηωσινοφιλία του ορού, οι νυκτερινές εφιδρώσεις. Κατά: Η απουσία ηπατοσπληνομεγαλίας. γ) Οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία.

Υπέρ: Η ηωσινοφιλία του ορού, η ηλικία του ασθενούς. Κατά: Η απουσία βλαστικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα.

- 4) Παρασιτώσεις. Υπέρ: Η ηωσινοφιλία τόσο του ορού όσο του υγρού. Κατά: Abs κατά του εχινόκοκκου αρνητικά. Μη συμβατή κλινική εικόνα διηθητικής αμοιβάδωσης.
- 5) Αγγειίτιδες: α) Κοκκιωμάτωση Wegener. Υπέρ: Η ηωσινοφιλία του ορού και του υγρού. Κατά: C-ANCA (-), η απουσία εκδηλώσεων από το ανώτερο αναπνευστικό και τους νεφρούς. β) N. Churg-Strauss. Υπέρ: Η ηωσινοφιλία και η υψηλή IgE του ορού. Κατά: Η απουσία ιστορικού άσθματος, αλλεργικών εκδηλώσεων και περιφερικής μονονευρίτιδας.
- 6) Φάρμακα. Υπέρ: Η ηωσινοφιλία του ορού και του υγρού. Κατά: Η απουσία ιστορικού λήψης φαρμακευτικών ουσιών.
- 7) Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο. Υπέρ: Το φύλο, η ηλικία του ασθενούς, η μεγάλη ηωσινοφιλία του ορού και του υγρού. Κατά: Η απουσία χρονιότητας της περιφερικής ηωσινοφιλίας και συστηματικών εκδηλώσεων.
- 8) Καλοήθης αιμάντωση πλευριτική συλλογή. Υπέρ: Η ηωσινοφιλία του υγρού. Κατά: Η απουσία ιστορικού έκθεσης σε αμianto.

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

Ο ασθενής με βάση τον αναφερόμενο έλεγχο και το αποτέλεσμα της βιοψίας του υπεζωκότα ετέθη σε αντιφυματική αγωγή με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδη για 6 μήνες. Δεν χορηγήθηκαν κορτικοειδή. Η αγωγή ήταν πολύ καλά ανεκτή από τον ασθενή. Η πλευριτική συλλογή υποχώρησε πλήρως στο πέρας της θεραπευτικής αγωγής. Στο τακτικό επανέλεγχο μέχρι και ένα χρόνο μετά την έναρξη της νόσου δεν παρουσιάστηκε υποτροπή ή επιπλοκή νόσου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ηωσινοφιλία στο πλευριτικό υγρό (παρουσία ηωσινοφίλων σε ποσοστό μεγαλύτερο του 10% του συνόλου των εμπύρηνων κυττάρων του πλευριτικού υγρού) ενώ δεν είναι διαγνωστική περιορίζει σημαντικά το φάσμα των πιθανών διαγνώσεων. Συνήθως αποτελεί

καλοήγη κατάσταση που πολλές φορές οφείλεται στη παρουσία αέρα ή αίματος στην υπεζωκοτική κοιλότητα¹. Ο μηχανισμός της ηωσινοφιλίας του πλευριτικού υγρού δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος. Μεσολαβητικά μόρια, κυτταροκίνες όπως ο GM-CSF, η IL-3 και η IL-5 συμβάλλουν στην άθροιση των ηωσινιφίλων στον υπεζωκοτικό χώρο διεγείροντας τη παραγωγή και επιβιωσή τους². Παράδειγμα αποτελεί η τοπική μετατραυματική παραγωγή IL-5 από CD4+ κύτταρα της υπεζωκοτικής κοιλότητας.

Στη διαφορική διάγνωση της ηωσινοφιλίας του πλευριτικού υγρού περιλαμβάνονται τα εξής: πνευμοθώρακας³, αιμοθώρακας, πνευμονικό έμφρακτο, καλοήγη αιμαντωσική πλευρίτιδα, παρασιτικές παθήσεις, μυκητιάσεις, συλλογή οφειλόμενη σε φάρμακα και κακοήθεια. Η πιθανότητα κακοήθειας σε ηωσινοφιλική συλλογή εξαρτάται από την επίπτωση της νεοπλασματικής νόσου στο πληθυσμό που μελετάται. Σε μία μελέτη αναφέρεται 40% πιθανότητα κακοήθειας σε ασθενείς με ηωσινοφιλική συλλογή⁴, ενώ σε άλλη μελέτη με 476 ασθενείς με πλευριτική συλλογή, μόνο στο 9,2% ήταν ηωσινοφιλική και η πιθανότητα κακοήθειας ήταν ίδια ανάμεσα στην ηωσινοφιλική και μη ηωσινοφιλική συλλογή⁵. Στην ίδια εργασία αναφέρονται 7 ηωσινοφιλικές πλευρίτιδες φυματικής αιτιολογίας. Η φυματίωση αποτελεί σπάνια αιτία ηωσινοφιλικής συλλογής.

Ενδιαφέρουσα είναι η μελέτη⁶ ανάλυσης 86 περιπτώσεων ηωσινοφιλικής πλευριτικής συλλογής σε περίοδο 5 ετών. Κατά την πρώτη παρακέντηση η ηωσινοφιλία του πλευριτικού υγρού κυμαινόταν από 12% έως 85%, ενώ ηωσινοφιλία στο αίμα ήταν παρούσα στο 60% των ασθενέ-

νών. Στο 36,9% η αιτία ήταν η φυματίωση, ενώ το 23,2% παρέμεινε αδιάγνωστο. Σύμφωνα με την εργασία αυτή η πιθανότητα των υποκείμενων νόσων της συλλογής ήταν 44,6% για την φυματίωση, 0,66 για κακοήθες νόσημα και 59,56% για ιδιοπαθή αιτία.

Στον ασθενή που παρουσιάζεται, η ηωσινοφιλική πλευριτική συλλογή συνοδευόταν από ηωσινοφιλία στο περιφερικό αίμα, και οι διαγνωστικοί χειρισμοί επικεντρώθηκαν στα αίτια ηωσινοφιλικής πλευρίτιδος και ηωσινοφιλίας: λοιμώξεις (παρασιτώσεις, μυκητιάσεις, HIV), αιματολογικές και νεοπλασματικές παθήσεις (λευχαιμία, λέμφωμα), σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας, φάρμακα και τοξίνες, τροπική πνευμονική ηωσινοφιλία, οξεία ηωσινοφιλική πνευμονία, χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία, σύνδρομο Churg-Strauss, αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργύλλωση και ιστιοκύττωση Χ.

Ο σταδιακός έλεγχος απομάκρυνε τις αναφερόμενες νοσολογικές οντότητες και καταλήγοντας σε βιντεοθωρακοσκοπική βιοψία πνευμονος και υπεζωκότος ανευρέθησαν κοκκιώματα γύρω από βασεόφιλο κυτταρικό υλικό που αν και δεν θεωρούνται παθογνωμονικά της φυματίωσης μας οδήγησαν στη χορήγηση αντιφυματικής αγωγής με βάση τα δεδομένα του κλινικοεργαστηριακού ελέγχου.

Η δική μας παρουσίαση προστίθεται στις μέχρι τώρα βιβλιογραφικές αναφορές ασθενών με ηωσινοφιλική πλευρίτιδα φυματικής αιτιολογίας, που παρόλο ότι είναι αριθμητικά περιορισμένες, ωστόσο επισημαίνουν την διαπίστωση ότι η ηωσινοφιλία στο πλευριτικό υγρό δεν αποκλείει την φυματίωση.

SUMMARY

Eosinophilic pleural effusion with eosinophilia of peripheral blood

E. Perrakis¹, P. Lambrou¹, Ek. Chaniotou¹, N. Markou¹, E. Tassiopoulou¹, S. Savva², N. Anastassiou³, A. Damianos¹

A 41 year-old man was admitted to our Hospital because of pleuritic chest pain and mild fever (37,4°C). He had no medical history. He had been treated with roxythromycin for the preceding ten days. Routine physical examination revealed dullness and decreased breath sounds over the basal part of the right hemithorax. His laboratory data revealed leukocytosis with hypereosinophilia. At initial thoracentesis, an exudative effusion containing 54% eosinophils was documented with simultaneous peripheral eosinophilia of 35%. Values for the remainder of his laboratory studies were within normal range. There were no nuclear antibodies and no rheumatic factor; screening for parasites, bacteria,

*mycobacteria and malignant cells was negative. Tuberculin skin reaction was positive (19mm). Chest radiography showed moderate accumulation of fluid in the right pleural space. Computed tomographic films of the thorax showed pleural effusion in both lungs with no hilar or mediastinal lymph node enlargement. The patient underwent video-assisted-thoracic surgery (VATS) procedure to establish a diagnosis. Histologically there were lesions that formed granulomas. Antituberculous therapy was administered and six months later a new X-ray was normal. Conclusion: Pleural fluid eosinophilia does not exclude the diagnosis of tuberculous pleuritis. **Pneumon 2003, 16(2):215-220.***

Key words: Eosinophilia, pleural effusion

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rubins JB, Rubins HB. Etiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusions. A prospective study. *Chest* 1996; 110: 1271.
2. Schandene L, Namias B, Crusiaux A, et al. IL-5 in post traumatic eosinophilic pleural effusion. *Clin Exp Immunol* 1993; 93: 115.
3. Adelman M, Albelba SM, Gottlieb J, Haponik EF. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med* 1984; 77: 915.
4. Kuhn M, Fetting JW, Leuenberger P. Probability of malignancy in pleural fluid eosinophilia. *Chest* 1989; 96: 992.
5. Martinez-Garcia MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodriguez PZ, et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J* 2000; 15:166.
6. Kamel A, Chabbou A, et Gharbi B. Eosinophilic pleural effusion. *Rev Pneumol Clin* 1989; 45(3):118-22.