

Τι νεώτερο στη διερεύνηση των νοσημάτων του υπεζωκότα

Γ. Καλομενίδης

Πνευμονολόγος, Κλινική Εντατικής Θεραπείας/Πνευμονολογικό Τμήμα, Π.Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”

Λέξεις κλειδιά: υπεζωκός, πλευριτική συλλογή, φυματιώδης πλευρίτις, ηωσινοφιλική πλευρίτις, νεοπλασματική πλευρίτις

Μερικές φορές η αιτία μίας υπεζωκοτικής συλλογής είναι προφανής, όπως για παράδειγμα στην παραπνευμονική συλλογή και την μικρή συλλογή που μπορεί να συνοδεύει την αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια. Άλλες φορές πάλι, είναι αδύνατο να τεθεί διάγνωση ακόμη και μετά από θωρακοσκοπική ή ανοικτή βιοψία υπεζωκότα. Αν και μία υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να οφείλεται σε μία μεγάλη ποικιλία νόσων, η διάγνωση της νεοπλασματικής υπεζωκοτικής συλλογής είναι πάντα πιθανή σε περιπτώσεις που η αιτία δεν είναι προφανής. Άλλωστε η νεοπλασία είναι η δεύτερη αιτία εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής μετά την παραπνευμονική¹, η διάγνωση της οποίας γίνεται συνήθως εύκολα κατά την πρώτη επαφή με τον ασθενή. Στη χώρα μας, η φυματιώδης πλευρίτιδα είναι επίσης συχνότατο αίτιο εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής και θα πρέπει να αποτελεί πάντα μία εναλλακτική διάγνωση. Όχι σπάνια, φυματιώδης και νεοπλασματική πλευρίτιδα είναι αδύνατο να διαχωριστούν κλινικά. Οι παραδοσιακοί τρόποι διάγνωσης των δύο αυτών νοσημάτων είτε δεν είναι ικανοποιητικής ακρίβειας ή είναι περισσότερο από όσο θα θέλαμε επεμβατικοί. Αναμενόμενο είναι λοιπόν η κλινική έρευνα των νοσημάτων του υπεζωκότα να θέτει συνεχώς το ερώτημα: πώς θα διαγνώσω με μεγαλύτερη αξιοπιστία και όσο το δυνατόν λιγότερο επεμβατικό τρόπο τη φυματιώδη και την καρκινωματοώδη πλευρίτιδα; Κατά το πρώτο μισό του 2003 δημοσιεύτηκαν κάποια ενδιαφέροντα άρθρα που διαπραγματεύονται το ερώτημα αυτό, τα οποία και θα συζητήσουμε. Επίσης, θα αναφερθούμε σε δύο δημοσιεύσεις που πραγματεύονται την ηωσινοφιλική πλευρίτιδα (ΗΠ). Η ΗΠ που ορίζεται ως πλευρίτιδα που περιέχει τουλάχιστον 10% ηωσινόφιλα, αποτελεί συχνά διαγνωστική πρόκληση δεδομένου του ότι μπορεί να οφείλεται σε μία ποικιλία νόσων και καταστάσεων. Ανάμεσα σε αυτές, η συχνότερη είναι η παρουσία αέρα ή/και αίματος στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Ακόμη, λοιμώξεις, νεοπλασίες, φλεγμονώδεις πλευρίτιδες, τοξικές επιδράσεις φαρμάκων και πνευμονική εμβολή μπορεί να εμφανίζονται ως ΗΠ. Η αιτία της συλλογής παραμένει αδιευκρίνιστη σε ένα σημαντικό ποσοστό, πιστεύεται δε ότι, όταν βρεθούν ηωσινόφιλα σε πλευριτικό υγρό ασθενή που είχε υποβληθεί προηγουμένως σε παρακέντηση θώρακα η ΗΠ θα πρέπει να αποδίδονται σε αιμορραγία

ή μικρό πνευμοθώρακα που προκλήθηκαν με την παρακέντηση. Αλλά, πόσο συχνά η παρακέντηση θώρακα οδηγεί σε αύξηση των ηωσινοφίλων στο πλευριτικό υγρό; Σε αυτό το ερώτημα προσπαθεί να απαντήσει η πρώτη σχετική μελέτη. Ακόμη, σημαντικό ζήτημα γύρω από την παρουσία ηωσινοφίλων στο πλευριτικό υγρό είναι αν αυτή σηματοδοτεί καλοήγητη κατάσταση ή όχι, ερώτημα που τέθηκε εκ νέου στην ανασκόπηση που θα συζητήσουμε προς το τέλος του παρόντος κειμένου.

Η διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας παραδοσιακά γίνεται με μικροβιολογική απόδειξη της παρουσίας του μυκοβακτηριδίου στο πλευριτικό υγρό ή τα πτύελα. Η ευαισθησία της καλλιέργειας του πλευριτικού υγρού είναι περίπου 30%, ενώ όταν δεν υπάρχει ακτινολογικά εμφανής πνευμονική φυματίωση, η ευαισθησία της καλλιέργειας των πτυέλων είναι λιγότερο από 10%². Η παρουσία κοκκιώματος σε δείγμα κλειστής βιοψίας υπεζωκότα που λαμβάνεται με βελόνη, ιδανικά μαζί με απόδειξη παρουσίας του μυκοβακτηριδίου στον ιστό, έχει μεγαλύτερη ευαισθησία. Κατά το προηγούμενο έτος, ο Frank ανασκόπησε τις σχετικές εργασίες και ανέφερε ότι η μελέτη του ιστού έχει μία μέση ευαισθησία 69% (εύρος 28 – 88%) για τη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας. Το πρώτο άρθρο στο οποίο θα αναφερθούμε εξετάζει την ευαισθησία της καλλιέργειας των προκλητών πτυέλων (ΠΠ) από ασθενής με φυματιώδη πλευρίτιδα³. Οι Conde και συνεργάτες μελέτησαν προοπτικά 113 ασθενείς με πιθανή φυματιώδη πλευρίτιδα. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με κάποιοι από τους παραδοσιακούς τρόπους στους 84 από αυτούς. Η ιστοπαθολογική μελέτη της κλειστής βιοψίας υπεζωκότα είχε ευαισθησία 78%, ενώ ο β-Koch καλλιιεργήθηκε στο 62% των ασθενών στον ιστό και στο 12% αυτών στο πλευριτικό υγρό. Η καλλιέργεια των ΠΠ απέβη θετική στο 52% των ασθενών. Αξιοσημείωτο είναι το ότι η συχνότητα ανεύρεσης θετικής καλλιέργειας των ΠΠ ήταν η ίδια τόσο σε ασθενείς με εμφανή ακτινολογικά παρεγχυματική νόσο (9/20, 45%), όσο και σε αυτούς στους οποίους η ακτινογραφία δεν έδειχνε τίποτε εκτός από την υπεζωκοτική συλλογή (35/64, 55%). Η άμεση χρώση για τον β-Koch ήταν θετική στο 17% των πλευριτικών υγρών και στο 12% των ΠΠ. Η αυξημένη συχνότητα ανεύρεσης μυκοβακτηριδίων στο υπεζωκοτικό υγρό οφείλεται πιθανότατα στην υψηλή αναλογία ασθενών με HIV λοίμωξη (15,5%) στον πληθυσμό που μελετήθηκε. Κατά τα άλλα,

τα δεδομένα της μελέτης μπορεί κάλλιστα να αναχθούν στη δική μας κλινική καθημερινότητα. Η υψηλή ευαισθησία των ΠΠ δικαιολογεί την υιοθέτηση της μεθόδου αυτής προκειμένου να διαγνώσουμε τη φυματιώδη πλευρίτιδα. Επιπλέον, η μελέτη αυτή δίνει και μία εικόνα του πόσο συχνά, σε ασθενείς με φυματιώδη πλευρίτιδα, συνυπάρχει παρεγχυματική νόσος που δεν είναι εμφανής στην α/α θώρακα.

Τα προηγούμενα αφορούν στον μικροβιολογικό τρόπο προσέγγισης της φυματιώδους πλευρίτιδας. Τα τελευταία όμως χρόνια προέκυψε και ένας βιοχημικός και συγκεκριμένα, η μέτρηση των επιπέδων της απαμινάσης της αδενοσίνης (ADA), ενός ενζύμου που παράγεται από τα λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, αυξημένα επίπεδα του οποίου έχουν βρεθεί στο υπεζωκοτικό υγρό από ασθενείς με φυματιώδη πλευρίτιδα. Ποιος πιστεύει την αξία της ADA; Σε ένα κλασικό διεθνές σύγγραμμα νοσημάτων του υπεζωκότα αναφέρεται ότι επίπεδα υψηλότερα από 40U/L συνηγορούν υπέρ φυματίωσης, ενώ υψηλότερα από 70U/L κατοχυρώνουν τη διάγνωση⁴. Πρόσφατα, οι Goto και συνεργάτες⁵ ανασκόπησαν τη σχετική βιβλιογραφία (1996-99). Το εύρος της ευαισθησίας και ειδικότητας που προέκυψε από τις 40 μελέτες που τελικά συμπεριελάβαν στη μετα-ανάλυση για την αξία της ADA ήταν 47-100% και 50-100% αντίστοιχα. Όταν οι ερευνητές επεξεργάστηκαν εκ νέου τα δεδομένα, η βέλτιστη απόδοση που προέκυψε από την καμπύλη ROC αντιστοιχούσε σε ευαισθησία και ειδικότητα 92,2%. Μια τέτοια απόδοση θα πρέπει να θεωρείται πολύ ικανοποιητική, ειδικά για μία νόσο που παραδοσιακά συχνά θεραπεύουμε χωρίς να την έχουμε αποδείξει.

Σημειώνουμε πάντως ότι οι περισσότερες σχετικές μελέτες περιλαμβάνουν πολυμορφοπυρηνικές και λεμφοκυτταρικές πλευρίτιδες μαζί. Γνωρίζουμε ότι η φυματιώδης πλευρίτιδα πολύ σπάνια εμφανίζεται ως πολυμορφοπυρηνική. Ακόμη και σε αυτές τις περιπτώσεις, τα μικρά λεμφοκύτταρα ελάχιστα επηρεάζουν την ειδικότητα της ADA σε λεμφοκυτταρικές συλλογές. Μία ισπανική μελέτη που δημοσιεύτηκε κατά το έτος που ανασκοπούμε⁶, έδειξε ότι η συχνότητα της θετικής ADA (όριο 40U/L) σε 410 μη-φυματιώδεις λεμφοκυτταρικές συλλογές ήταν 1,7%. Αν αθροίσουμε τους ασθενείς αυτής της μελέτης μαζί με τους ασθενείς από δύο άλλες σειρές μία αμερικάνικη⁷ και μία άλλη ισπανική⁸ έχουμε

συνολικά 809 ασθενείς με μη-φυματιώδη λεμφοκυτταρική (λεμφοκύτταρα >50%) πλευρίτιδα. Δεκαεπτά (2,2%) από αυτούς είχαν ADA > 40 U/L. Επρόκειτο για 6 ασθενείς με λέμφωμα, 1 με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, 4 με μεταστατικό καρκίνωμα, 4 με παραπνευμονική συλλογή, 1 με μεσοθελίωμα και 1 ιδιοπαθή. Ανάμεσα σε αυτούς μόνο 2 (0,02%) είχαν ADA > 70 U/L, ένας ασθενής με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα και ο ασθενής με την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Πιστεύω, πως σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία, διερευνώντας μία λεμφοκυτταρική υπεζωκοτική συλλογή, οφείλει κανείς να λάβει υπόψη του σοβαρά τις τιμές της ADA: όταν τα επίπεδα του ενζύμου είναι > 40 U/L και κλινικά δεν τίθεται η υποψία άλλης νόσου θα ήταν λογικό να χορηγήσουμε αντιφυματική αγωγή. Θα επιφύλασσα την κλιμάκωση της διερεύνησης με θωρακοσκοπική βιοψία για ασθενείς με χαμηλότερες τιμές ADA ή όταν η ADA είναι υψηλότερη από 40 U/L και έχω σοβαρούς λόγους να υποπτεύομαι ισχυρά την κακοήθεια.

Το επόμενο σημαντικό ζήτημα χειρισμού μιας αδιάγνωστης υπεζωκοτικής συλλογής είναι αν έχω αποκλείσει με επαρκή αξιοπιστία νεοπλασματική νόσο του υπεζωκότα. Η ευαισθησία της κυτταρολογικής εξέτασης ποικίλλει ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο της νεοπλασίας από 10% στο μεσοθελίωμα, 20% στο επιδερμοειδές και 70% στο αδενοκαρκίνωμα¹. Η κλειστή βιοψία με βελόνη έχει ευαισθησία η οποία, σε διάφορες μελέτες, κυμαίνεται μεταξύ 40 – 75%, αποβαίνει δε σπάνια θετική όταν η κυτταρολογική εξέταση είναι αρνητική⁴. Η ιδανική εξέταση για την απόδειξη νεοπλασματικής υπεζωκοτικής συλλογής είναι η θωρακοσκόπηση η οποία έχει ευαισθησία 95%⁹. Δηλαδή, ο ασθενής με επιμένουσα λεμφοκυτταρική ή μονοκυτταρική υπεζωκοτική συλλογή που έχει αρνητική κυτταρολογική εξέταση και χαμηλή ADA πλευριτικού υγρού θα πρέπει να οδηγηθεί σε θωρακοσκοπική βιοψία; Κλασσικά, η απάντηση σε αυτό το ερώτημα είναι συνήθως “ναι”. Την εγκυρότητα αυτής της καταφατικής απάντησης προκάλεσε μία ομάδα από την Οξφόρδη που μελέτησε προοπτικά 50 ασθενείς με υποψία νεοπλασματικής υπεζωκοτικής συλλογής και αρνητική κυτταρολογική εξέταση του υπεζωκοτικού υγρού¹⁰. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν σε βιοψία με βελόνη Abrams ή σε κατευθυνόμενη βιοψία με κοπτική βελόνη υπό αξονικό τομογράφο (ΑΤ). Η κατευθυνόμενη βιοψία λαμβάνονταν από την περιο-

χή του τοιχωματικού υπεζωκότα που μετά από έγχυση σκιαστικού είχε το μέγιστο πάχος στην ΑΤ. Η ευαισθησία, ειδικότητα, αρνητική και θετική προβλεπτική αξία με τη βιοψία με Abrams ήταν 47%, 100%, 44% και 100% αντίστοιχα. Η ευαισθησία, ειδικότητα, αρνητική και θετική προβλεπτική αξία για την κατευθυνόμενη, υπό ΑΤ βιοψία ήταν 87%, 100%, 80% και 100%, αντίστοιχα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βιοψία υπό ΑΤ είναι σημαντικά πιο ευαίσθητη από την κλειστή βιοψία του υπεζωκότα για τη διάγνωση της κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής, με ευαισθησία μάλιστα συγκρίσιμη με αυτήν της θωρακοσκοπικής βιοψίας. Η μελέτη έχει ένα μειονέκτημα που τη δυσκολεύει να τύχει γενικής αποδοχής. Συγκεκριμένα, 20 από τους 33 συνολικά ασθενείς με νεοπλασματική συλλογή είχαν κακοήθες μεσοθελίωμα, ποσοστό ασυνήθιστα υψηλό ακόμη και για το Ηνωμένο Βασίλειο όπου το μεσοθελίωμα είναι σχετικά συχνό. Το νεόπλασμα αυτό προσβάλλει τον υπεζωκότα με τρόπο ώστε να σχηματίζει εκτεταμένες περιοχές με σημαντική πάχυνση, γεγονός που ευνοεί τη λήψη θετικής βιοψίας τόσο τυφλής, όσο και κατευθυνόμενης. Αν και στη μελέτη των Maskell και συνεργατών η βιοψία υπό ΑΤ ήταν το ίδιο ευαίσθητη στο κακοήθες μεσοθελίωμα όσο και στις μεταστατικές καρκινωματώδεις πλευρίτιδες, μπορεί κανείς να υποθέσει ότι σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του υπεζωκότα δεν θα είναι πάντα ακτινολογικά εμφανής θέση με πάχυνση στον τοιχωματικό υπεζωκότα που να επιτρέπει τη βιοψία. Ωστόσο, δεν βλέπω τον λόγο, πριν υποβάλω έναν ασθενή σε θωρακοσκοπική βιοψία με το ερώτημα της κακοήθειας, να μην προβώ σε ΑΤ με σκιαστικό ζητώντας από τον ακτινολόγο ετοιμότητα να πάρει βιοψία σε περίπτωση που δει πάχυνση του τοιχωματικού υπεζωκότα.

Ας δούμε όμως τι συζητήθηκε για την ηωσινοφιλική πλευρίτιδα. Οι Martinez – Garcia και συνεργάτες μελέτησαν 273 πλευριτικά υγρά από 120 ασθενείς και παρατήρησαν ότι δεν σημειώθηκε σημαντική διαφορά στο ποσοστό των ηωσινοφίλων, μεταξύ του πρώτου και δεύτερου δείγματος από τον ίδιο ασθενή ακόμη και σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε κλειστή βιοψία του υπεζωκότα¹¹. Αυτή η μελέτη δεν αποκλείει την πιθανότητα σημαντικής αύξησης των ηωσινοφίλων σε περιπτώσεις που η παρακέντηση ακολουθείται από εμφανή πνευμοθώρακα ή και μεγάλη αιμορραγία. Ωστόσο, αποδυναμώνει την πεποίθηση πολλών κλινικών ότι κάθε πλευρίτι-

δα που έχει 10% ή περισσότερα ηωσινοφιλα αλλά είχε προηγουμένως παρακεντηθεί δεν πρέπει να διερευνάται ωσάν να ήταν ηωσινοφιλική. Ένα άλλο σημαντικό ερώτημα που τίθεται για κάθε ασθενή με ΗΠ είναι κατά πόσο θα πρέπει να θεωρείται πιθανή η κακοήθεια. “Καθόλου πιθανή”, απεφάνθη το 1984 η Adelman που ανασκόπησε τις μέχρι τότε δημοσιευμένες ΗΠ, συνολικά 343¹². Έτσι επικράτησε να πιστεύεται ότι η παρουσία ΗΠ υπονοεί καλοήγη νόσο. Στη συνέχεια όμως δημοσιεύτηκαν τρεις σειρές, δύο προοπτικές και μία αναδρομική, που συμπεριέλαβαν συνολικά 1058 ασθενείς (111 με ΗΠ) και έδειξαν ότι η ΗΠ είναι περίπου το ίδιο συχνά καλοήγη όσο και κακοήγη¹³⁻¹⁵. Πιο πρόσφατα ο συγγραφέας και ο R. Light ανασκόπησαν τα χαρακτηριστικά 1195 πλευριτικών υγρών από ασθενείς με πλευρίτιδα που νοσηλεύτηκαν σε ένα νοσοκομείο του Τενεσσύ των ΗΠΑ το οποίο εξειδικεύεται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Εκατόν εβδομήντα δύο ασθενείς είχαν ΗΠ, η δεύτερη συχνότερη αιτία της οποίας ήταν η νεοπλασία. Πρώτη αιτία ήταν οι μετεγχειρητικές υπεζωκοτικές συλλογές, εύρημα που εξηγείται κάλλιστα από τον μεγάλο αριθμό των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων¹⁶. Στη συνέχεια προσθέσαμε όλες τις ΥΠ που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα, μαζί με όσες ανασύραμε από τη βάση δεδομένων του εν λόγω νοσοκομείου. Εξαιρέσαμε από τον υπολογισμό τις ΗΠ που συνδέονται με τραύμα κάθε μορφής, φυσικό ή χειρουργικό, συμπεριλαμβανομένου και του αυτόματου πνευμοθώρακα, δεδομένου ότι σε αυτές τις περιπτώσεις η διάγνωση της υπεζωκοτικής συλλογής είναι προφανής. Τελικά, ανάμεσα στις 392 μη μετα-τραυματικές ΗΠ η συχνότερη αιτία ήταν η κακοήθεια (17%). Οι παραπνευμονικές αποτελούσαν το 12,5%, τα διδρώματα κάθε λογής το 7,9%, η φυματιώδης πλευρίτιδα το 5,6% και η πνευμονική εμβολή το 4,3%. Το 12,8% οφειλόταν σε διάφορα άλλα αίτια, ενώ το ποσοστό των “ιδιοπαθών” πλησίαζε το 40%. Δεν είναι ξεκάθαρο γιατί οι πιο πρόσφατες σειρές διέψευσαν τα όσα ανέφεραν οι Adelman και συνεργάτες. Στα μεταγενέστερα χρόνια η συχνότητα της κακοήθειας, ως αιτίας πλευριτικής συλλογής, αυξήθηκε. Έτσι, σύμφωνα και με το θεώρημα του Bays, αυξήθηκε και η συχνότητά της ανάμεσα στις ΗΠ. Αυτό όμως είναι απλά μία υπόθεση. Όποια και να είναι η αιτία αυτής της ασυμφωνίας, η επανεξέταση των δεδομένων μας έπεισε ότι όταν ο κλινικός βρίσκεται μπροστά σε

μία ΗΠ θα πρέπει να εξετάζει σοβαρά το ενδεχόμενο της κακοήθειας, ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα ή του μαστού.

Συμπερασματικά, τα άρθρα κλινικής έρευνας που δημοσιεύτηκαν κατά το πρώτο 6μηνο του 2003 και εξετάζουν ερωτήματα σχετικά με τη διάγνωση των νοσημάτων του υπεζωκότα, ενθάρρυναν όσους εμπιστεύονται την ADA για να διαγνώσουν φυματιώδη πλευρίτιδα, αλλά έδωσαν και νέα ώθηση στη συζήτηση για την αναζήτηση του β-Koch στα πτύελα αυτών των ασθενών. Ακόμη, πρότειναν ένα νέο, σχετικά μη-επεμβατικό τρόπο για την ιστολογική τεκμηρίωση της νεοπλασματικής υπεζωκοτικής συλλογής. Τέλος, ενισχύθηκε η άποψη όσων πιστεύουν ότι η αυξημένη παρουσία ηωσινοφίλων στο πλευριτικό υγρό δεν πρέπει αυτόματα να αποδίδεται σε μία προηγούμενη παρακέντηση, αλλά και ότι η ηωσινοφιλική πλευρίτιδα δεν σημαίνει καθόλου ότι δεν βρισκόμαστε μπροστά σε μία κακοήγη νόσο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Light RW. Pleural effusion. N Engl J Med 2002; 346: 1971-77.
2. Tuberculous pleural effusions. Eur Respir Mon 2002; 22: 219-233.
3. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 723-25.
4. Light RW. Pleural Diseases. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 42-86.
5. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. Ann Clin Biochem 2003; 40: 374-81.
6. Jimenez Castro D, Diaz Nuevo G, Perez-Rodriguez E, Light RW. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. Eur Respir J 2003; 21: 220-24.
7. Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, et al. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. Chest 2001; 120: 356-61.
8. Porcel JM, Vines M. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions [letter]. Chest 2002; 121: 1379-80.
9. Harris RJ, Kavuru MS, Rice TW, Kirby TJ. The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy: a review. Chest 1995; 108: 828-41.
10. Maskell NA, Glesson FV, Davies RJO. Standard pleu-

- ral biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomized control study. *Lancet* 2003; 361: 1326-31.
11. Martinez-Garcia MA, Cases Viedma C, Perpina Tordera M, Sanchi Aldas JL. Repeated thoracentesis: an important risk factor for eosinophilic pleural effusion? *Respiration* 2003; 70: 82-6.
 12. Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J, Haponik EF. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med* 1984; 77: 915-20.
 13. Kuhn M, Fitting JW, Leuenberger P. Probability of malignancy in pleural fluid eosinophilia. *Chest* 1989; 9: 992-4.
 14. Martinez-Garcia MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodriguez PJ, et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J* 2000; 15:166-9.
 15. Rubins JB, Rubins HB. Etiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusions. A prospective study. *Chest* 1996; 110: 1271-4.
 16. Kalomenidis I, Light RW. Eosinophilic pleural effusions. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2003; 9: 254-260.

Στένωση τραχείας μετά διασωλήνωση και ενδοσκοπική αντιμετώπιση

Γρ. Στρατάκος

Πνευμονολόγος, Επιμ.Β ΕΣΥ, Κ.Ε.Θ. Νοσοκομείου
"Ευαγγελισμός"

Λέξεις κλειδιά: Στένωση Τραχείας μετά διασωλήνωση, Τοποθέτηση Stents, Άκαμπτο Βρογχοσκόπιο, Επεμβατική Πνευμονολογία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η στένωση της τραχείας μετά διασωλήνωση, είναι μια ιατρογενής επιπλοκή σε ασθενείς που υφίστανται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και είναι η συχνότερη καλοήθης αιτία στένωσης της τραχείας. Η δυνητικά θανατηφόρα αυτή επιπλοκή είναι δυνατόν να αποφευχθεί με την εφαρμογή απλών και σαφών μέτρων πρόληψης. Εφόσον παρουσιαστεί οφείλουμε να τη διαγιγνώσκουμε έγκαιρα και να την αντιμετωπίζουμε αποτελεσματικά λαμβάνοντας υπ'όψη τη βαρύτητα της στένωσης και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Η χειρουργική εκτομή του στενωμένου τμήματος της τραχείας με τελικοτελική αναστόμωση, παραμένει η θεραπεία εκλογής, αν και εφαρμόζεται μόνο σε καλά επιλεγμένα περιστατικά, σε κέντρα με μεγάλη χειρουργική εμπειρία και συνδέεται με σοβαρές επιπλοκές και σημαντικά ποσοστά αποτυχίας. Η ενδοσκοπική αντιμετώπιση που εκτελείται από τον θεράποντα πνευμονολόγο εμφανίζει πλεονεκτήματα έναντι της κλασικής χειρουργικής και μπορεί να εφαρμοσθεί είτε ως τελική θεραπεία είτε ως αρχική αντιμετώπιση εν αναμονή της οριστικής χειρουργικής διόρθωσης είτε ακόμα ως παρηγορητική αντιμετώπιση βαρέων ανεγχείρητων περιστατικών. Η μηχανική διάταση με το άκαμπτο βρογχοσκόπιο, η εκτομή με laser και η τοποθέτηση ενδοτραχειακών προθεμάτων (stents) έχουν δώσει καινούργιες εναλλακτικές δυνατότητες στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. Ο νέος κλάδος της επεμβατικής πνευμονολογίας επιτρέπει στους πνευμονολόγους να αναλάβουν κεντρικό ρόλο στην λήψη αποφάσεων για τον θεραπευτικό χειρισμό τέτοιων περιστατικών. *Πνεύμων 2003, 16(3):252-261.*

Αλληλογραφία:
Dr. Gr. Stratakos
Interventional Endoscopy Clinic
Respiratory Division, University Hospital AZ-VUB,
Laarbeeklaan 101, B 1090 Brussels, Belgium
Tel: +32 0486 977584 Fax: +32 24776840
e-mail: grstrat@hotmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αν και εξαρχής η στένωση της τραχείας είχε θεωρηθεί ως επιπλοκή της τραχειοστομίας, συναντάτο εξαιρετικά σπάνια πριν την εφαρμογή των σύγχρονων μεθόδων μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής στην αντιμε-

τώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Οι σημαντικές εξελίξεις αυτών των μεθόδων έγιναν κατά τη διάρκεια της επιδημίας πολυμυελίτιδος στην Ευρώπη και την Αμερική κατά τη δεκαετία του 50. Τότε για πρώτη φορά διαπιστώθηκε η αξιολογή επίπτωσης της μετά διασωλήνωση στενώσεως της τραχείας (ΜΔΣΤ) αλλά η αιτιολογία και ο μηχανισμός ανάπτυξης αυτής της επιπλοκής παρέμεναν άγνωστα και για την εξήγησή τους αναπτύχθηκαν διάφορες θεωρίες¹.

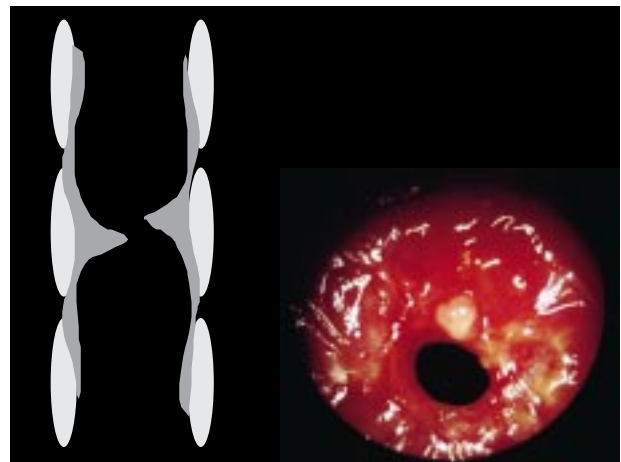
Σταδιακά, άρχισε να γίνεται φανερό πως κατά μείζονα λόγο επρόκειτο για ισχαμική βλάβη (νέκρωση) του βλεννογόνου από την πίεση του αεροθαλάμου του τραχειοσωλήνα, έστω κι αν σε αυτήν συνέβαλαν και άλλοι παράγοντες όπως η υπόταση, η λοίμωξη και η παρατεταμένη χρήση στεροειδών. Νεκροτομές ασθενών που πέθαναν υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής², αποσαφήνισαν την φύση των αλλοιώσεων και οδήγησαν στην αναπαραγωγή τους σε πειραματικά μοντέλα³. Ως φυσική συνέπεια των νέων αυτών γνώσεων ακολούθησαν προσπάθειες για την τροποποίηση του χρησιμοποιούμενου τραχειοσωλήνα⁴, που κατέληξαν στο σύγχρονο σωλήνα με αεροθάλαμο μεγάλου όγκου και χαμηλής πίεσης. Σημαντική στην πορεία αυτή, ήταν η συνεισφορά της ομάδας του Hermes Grillo και των συνεργατών του⁵.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

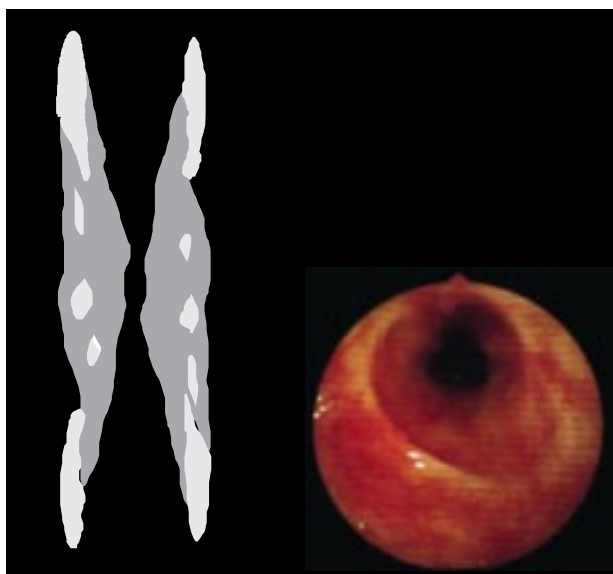
Εκτός της βλάβης που προκαλεί ο αεροθάλαμος του ενδοτραχειακού σωλήνα αναγνωρίστηκε και η διακριτή βλάβη που προκαλείται από το σωλήνα τραχειοστομίας στο σημείο εισόδου του στην τραχεία. Η αλλοίωση των κρικοειδών χόνδρων και η διεύρυνση της τραχειοστομίας στην περίπτωση αυτή, οδηγούν σε επούλωση με συρρίκνωση των ιστών και στην χαρακτηριστική τριγωνική (δίκην Α) στένωση. Αντίθετα, ο αεροθάλαμος του ενδοτραχειακού σωλήνα που προκαλεί κυκλοτερή διάβρωση του βλεννογόνου, οδηγεί σε κυκλοτερή επούλωση με κυκλική στένωση (δίκην διαφράγματος). Ακόμα, στις ουλώδους τύπου αυτές στενώσεις προστίθεται συχνά και ένας βαθμός τραχειομαλακίας που μειώνει τη στήριξη του χόνδρινου τμήματος της τραχείας και συμβάλλει στη γενική αστάθεια του αεραγωγού.

Με βάση τα παραπάνω διακρίνονται γενικώς τρεις τύποι στενώσεων^{6,7}:

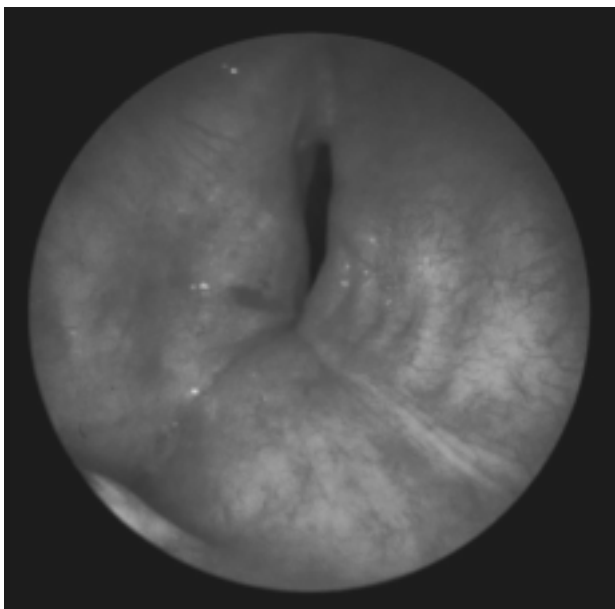
- Οι βραχείες στενώσεις (< 1cm) που σχηματίζουν διάφραγμα ως συνέπεια της κυκλοτερούς ουλώδους συρρίκνωσης του βλεννογόνου. Το τοίχωμα της τραχείας καθώς και οι χόνδρινοι κρίκοι δεν έχουν (ή έχουν πολύ λίγο) καταστραφεί και γενικώς παραμένουν λειτουργικοί (Εικόνα 1).
 - Οι "σύνθετες" στενώσεις. Αυτές είναι συνήθως επιμηκύτερες (> 1cm) με ανώμαλη παρυφή και συχνά περιλαμβάνουν και έναν βαθμό τραχειομαλακίας που δεν μπορεί να εκτιμηθεί παρά μόνο μετά τη διάνοιξη της στενώσεως. Οι βλάβες αυτές αφορούν σε ολόκληρο το τοίχωμα της τραχείας και ιδιαιτέρως στους χόνδρινους κρίκους (Εικόνα 2).
 - Οι "ψευδογλωττιδικές" στενώσεις ή στενώσεις δίκην Α. Οφείλονται στη διάρρηξη ή το κάταγμα των χόνδρινων κρίκων της τραχείας, συνήθως μετά από τραχειοστομία και συμπεριφέρονται ως εντοπισμένη τραχειομαλακία στο σημείο της ουλής (Εικόνα 3).
- Οι στενώσεις της τραχείας αντιστοιχούν λειτουργικά στις σταθερές ενδοθωρακικές αποφράξεις των αεραγωγών και η διάμετρός τους δεν μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών κινήσεων. Ο περιορισμός της ροής του αέρα είναι σταθερός και αυτό αντικατοπτρίζεται στην κλασσική επιπεδωμένη μορφολογία τόσο της εισπνευστικής όσο και της εκπνευστικής καμπύλης ροής /όγκου (Εικόνα 4). Η σχέση της μέγιστης εκπνευστικής (MEF₅₀) και της μέγιστης εισπνευστικής ροής (MIF₅₀) στο 50 % της ζωτικής χωρητικότητας είναι 1. Όπως είναι γνωστό, η σχέση της αντίστασης της ροής



Εικόνα 1. Στενώσεις δίκην "διαφράγματος".

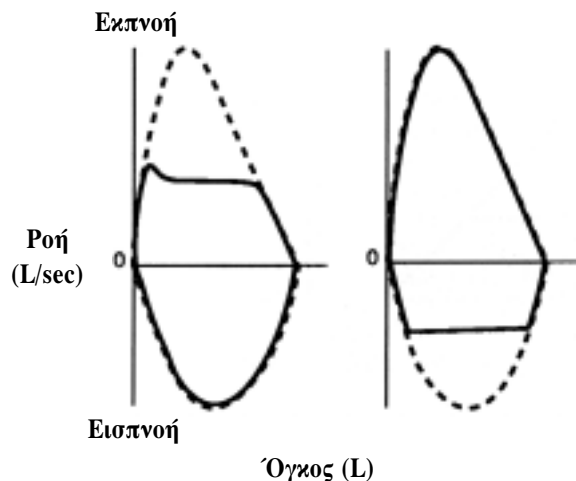


Εικόνα 2. "Σύνθετες" στενώσεις.



Εικόνα 3. Στένωση δίκην Α στο επίπεδο της ουλής τραχειοστομίας.

του αέρα σε έναν αγωγό και της διαμέτρου του αεραγωγού, δεν είναι γραμμική. Η αντίσταση στη ροή του αέρα είναι ανάλογη του τετραγώνου της ταχύτητας ροής και αντιστρόφως ανάλογη της τετάρτης δύναμης της ακτίνας του αεραγωγού $\Delta P = kV^2 ((R/r)^2 - 1)^{29}$. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι μιά στένωση της τραχείας κατά 50%



Εικόνα 4. Καμπύλη ροής όγκου σε ενδοθωρακική (αριστερά) και εξωθωρακική (δεξιά) απόφραξη της τραχείας. Οι δύο βλάβες μπορεί να συνυπάρχουν άλλοτε σε άλλο βαθμό στην ίδια καμπύλη, ανάλογα με το επίπεδο της στένωσης.

θα αυξήσει τις αντιστάσεις της ροής κατά 16 φορές.

Όταν μιά στένωση της τραχείας αρχίζει να δίνει συμπτώματα, συνήθως έχει ήδη υπερβεί το 75% της διαμέτρου του αεραγωγού και το τμήμα που παραμένει βατό δεν είναι μεγαλύτερο από 5mm. Ωστόσο, η εμφάνιση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων εξαρτάται εκτός από τον βαθμό της στένωσης και από την ταχύτητα της ροής του αέρα στον αεραγωγό. Μια μέτρια στένωση για παράδειγμα μπορεί να είναι ασυμπτωματική σε συνθήκες ηρεμίας αλλά να αναδεικνύεται κλινικά όταν ο ασθενής κοπώνεται και αυξάνει τις εισπνευστικές του ροές.⁸

Τριάντα χρόνια μετά την απόκτηση και παρουσίαση αυτών των γνώσεων, οι (ιατρογενείς) στενώσεις της τραχείας εξακολουθούν, έστω και σε μικρότερη συχνότητα, να συμβαίνουν και να προκαλούν σοβαρή αναπηρία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής τους. Η κύρια ένδειξη εκτομής ή αποκατάστασης τραχείας παραμένει και σήμερα η μετά διασωλήνωση στένωση της τραχείας⁹. Η επέμβαση αυτή όπως θα αναφερθεί εκτενέστερα πιό κάτω, δεν είναι ούτε εύκολη ούτε ακίνδυνη, ενώ γίνεται εξαιρετικά δυσχερής όταν η στένωση αφορά περισσότερα από 2 ή 3 ημικύκλια.

Οι τραχειοσωλήνες αεροθαλάμων "χαμηλής" πίεσης είναι κατασκευασμένοι από πλαστικές ύλες περιορισμέ-

νης διατασιμότητας και όχι από latex, όπως είχε αρχικά προταθεί. Αυτό σημαίνει ότι εύκολα ένας τέτοιος αεροθάλαμος μπορεί να μετατραπεί σε υψηλής πίεσης αν υπερβούμε τον ενδεικνυόμενο όγκο αέρα που ενίεται. Συνεπώς, μόνον η πραγματικά μεγάλη προσοχή στον όγκο του “cuff” κάθε φορά που φουσκώνεται και ξεφουσκώνεται θα επέτρεπε όντως την αποφυγή τραυματισμού του βλεννογόνου από καθεστώς υψηλών πιέσεων μέσα στον αεροθάλαμο. Παρόμοια, η υποστήριξη του σωλήνα και των εξαρτημάτων της τραχειοστομίας, έτσι ώστε να μην εξασκούν δυνάμεις και ερεθίζουν τα τοιχώματα, θα επέτρεπε να αποφύγουμε τη διάβρωση των τοιχωμάτων της στομίας και την επακόλουθη διεύρυνσή της. Υπάρχουν αρκετές αναφορές για την καθοριστική σημασία και χρησιμότητα των απλών αυτών προληπτικών μέτρων που συνήθως δεν λαμβάνονται⁹.

ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Οι ελάχιστες προοπτικές μελέτες που είναι διαθέσιμες αναφέρουν τραχειακές στενώσεις μετά από ενδοτραχειακή διασωλήνωση και/ή τραχειοτομία σε συχνότητα από 10 έως και 19%^{10,11}. Ωστόσο οι στενώσεις που πραγματικά προκαλούν λειτουργική έκπτωση του αναπνευστικού και οδηγούν σε κλινική συμπτωματολογία και αναπνευστική ανεπάρκεια, είναι πολύ λιγότερες και πιθανότατα δεν ξεπερνούν το 1%. Σε πρόσφατη ωστόσο μελέτη από τη βόρεια Γαλλία¹² αναφέρεται “κατά προσέγγιση” υπολογισμός της επίπτωσης σε 1:1000 ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Εν πάση περιπτώσει φαίνεται ότι παλαιότερα η συχνότητα του προβλήματος ήταν πολύ μεγαλύτερη και πως η χρήση των ενδοτραχειακών σωλήνων με αεροθάλαμο χαμηλής πίεσης και μεγαλύτερου όγκου όντως έφερε μια σημαντική μείωση στη συχνότητα αυτής της επιπλοκής αν και σαφώς εξαρτάται από το επίπεδο ιατρικής και νοσηλευτικής φροντίδας που παρέχεται¹³. Εκτός από την πίεση του αεροθαλάμου και τον χειρουργικό τραυματισμό της τραχείας, η διάρκεια της διασωλήνωσης έχει προταθεί ως ένας επίσης σημαντικός παράγοντας. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα^{14,7} ωστόσο δεν συνηγορούν σε αυτό και αναφέρουν ουλώδεις στενωπικές αλλοιώσεις στην τραχεία ακόμα και μετά από διασωλήνωση ολίγων ημερών. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε ερευνητικό επίπεδο και από την εργασία των Bishop et al. σε πειραματόζωα¹⁵ που έδει-

ξαν ότι ο κίνδυνος για την ανάπτυξη λαρυγγοτραχειακών στενώσεων δεν αυξάνει σημαντικά μετά την εβδόμη ημέρα της διασωλήνωσης. Οι εργασίες που έχουν γίνει δείχνουν ότι, στις περιπτώσεις που αναπτύσσεται στένωση, τα κλινικά συμπτώματα εμφανίζονται αμέσως μετά την αποσωλήνωση και πάντως μέσα στους πρώτους τρεις μήνες^{6,12,14}. Τέλος, η συχνότητα της εμφάνισης τραχειακής στένωσης δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τις επανειλημμένες διασωληνώσεις, από την οδό (στοματο-ή ρινο-τραχειακή διασωλήνωση) ή από τον βαθμό του επείγοντος της διασωλήνωσης⁷.

Καθώς η κλινική εικόνα και η διάγνωση της επιπλοκής αυτής δεν είναι πάντοτε εμφανείς και συχνά συγχέονται με άλλες κλινικές οντότητες, τα παραπάνω επιδημιολογικά δεδομένα έχουν μια άμεση πρακτική αξία: Η εμφάνιση ή η επιδείνωση της δύσπνοιας σε έναν ασθενή που λίγες ημέρες ή λίγες εβδομάδες πριν είχε υποβληθεί σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, πρέπει να μας κάνει να σκεφτούμε το ενδεχόμενο της μετά διασωλήνωση στένωσης της τραχείας, ακόμα και εάν επρόκειτο για διασωλήνωση ολίγων ημερών.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ -ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Τυπικά, η διάγνωση της ΜΔΣΤ τίθεται από τα σημεία και τα συμπτώματα της απόφραξης του αεραγωγού όταν συνδυάζονται και με το ιστορικό προηγούμενης διασωλήνωσης. Συριγμός εισπνευστικός και εκπνευστικός, δύσπνοια κοπώσεως αρχικά και εν συνεχεία δύσπνοια ηρεμίας και σπανιότερα πνευμονίτιδα εξ'αποφράξεως στον ένα ή και στους δύο πνεύμονες. Η αιχμή εκπνευστικής ροής (PEF) θα είναι βέβαια σημαντικά μειωμένη και οι καμπύλες ροής/όγκου θα είναι οι αναμενόμενες αν και που η σπιρομέτρηση σπάνια μπορεί να εκτελεστεί σωστά λόγω της σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας των ασθενών ή και να ερμηνευτεί σωστά λόγω πιθανής συνυπάρχουσας χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Επιπλέον, επειδή πρόκειται για ασθενείς σε ανάρρωση μετά νοσηλεία σε ΜΕΘ, η δραστηριότητά τους είναι συχνά μειωμένη και τα συμπτώματα της στένωσης μπορεί να μην αποκαλυφθούν παρά μόνον πολύ αργότερα, όταν οι ασθενείς θα επιχειρήσουν να αναλάβουν κανονική δραστηριότητα. Η ακτινογραφία θώρακος συνήθως είναι φυσιολογική, με αποτέλεσμα σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθεν-

νών να τίθεται η διάγνωση άσθματος “καθυστερημένης έναρξης”. Οι Grillo και Donahue⁹ αναφέρουν ως συχνή διαγνωστική πλάνη την ΜΔΣΤ και ασθενείς με στένωση τραχείας που λάμβαναν 50-60 mg προδνιζόνης επί μήνες. Στη σειρά 32 ασθενών της Brichet et al.^{6,14}, μόνον το 56% των ασθενών διαγνώστηκε σωστά κατά την εισαγωγή τους στο Νοσοκομείο. Στους υπόλοιπους τέθηκαν διαγνώσεις όπως άσθμα - βρογχόσπασμος (25%), παρόξυνση χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας (9%), πνευμονική εμβολή (6%) κ.λπ. Ας σημειωθεί ακόμη ότι ένας ασθενής που έχει οδηγηθεί σε εξάντληση μπορεί να μην είναι σε θέση να παράγει σημαντικές ροές με αποτέλεσμα ο χαρακτηριστικός εισπνευστικός σιγμός να απουσιάζει. Τέλος, στις χαμηλές ενδοθωρακικές στενώσεις της τραχείας το κυρίαρχο ακροαστικό εύρημα αφορά στην εκπνοή και αυτό μπορεί να επιτείνει τη διαγνωστική σύγχυση. Είναι επομένως σημαντικό, κάθε ασθενής με ιστορικό διασωλήνωσης και μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής στο πρόσφατο ή και απώτερο παρελθόν του, ο οποίος προσέρχεται με κλινική εικόνα απόφραξης των ανωτέρων αεραγωγών, να θεωρείται ως οργανική (ανατομική) στένωση τραχείας, μέχρις αποδείξεως του εναντίου⁹.

Η γραμμικές τομογραφίες της τραχείας όπως και η σύγχρονη μέθοδος της “εικονικής” βρογχοσκόπησης με ανασύσταση του ψηφιακού σήματος στον υπολογιστικό τομογράφο, θα μπορέσουν να μας απεικονίσουν το επίπεδο και τη μορφολογία της στένωσης, εφόσον βέβαια τεθεί η αρχική ένδειξη από τον κλινικό γιατρό. Η εξέταση εκλογής ωστόσο για την οριστική διάγνωση, την εξακρίβωση του τύπου, της θέσης και της βαρύτητας της στένωσης είναι η βρογχοσκόπηση με το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο που σπάνια παρουσιάζει δυσκολίες εκτέλεσης σε αυτούς τους ασθενείς. Η βρογχοσκόπηση είναι επίσης απαραίτητη προκειμένου να προσανατολίσει τον θεράποντα στον τρόπο και το χρόνο της θεραπευτικής αντιμετώπισης

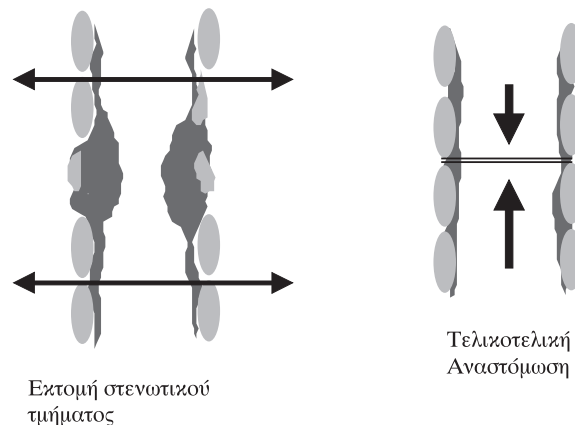
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Α. Χειρουργική

Θεραπεία εκλογής και μέθοδος οριστικής αντιμετώπισης της στένωσης της τραχείας παραμένει ακόμη και σήμερα η χειρουργική εκτομή του στενωτικού τμήματος του αεραγωγού με τελικοτελική αναστόμωση (sleeve

resection). Για την πραγματοποίηση της αναστόμωσης κινητοποιείται προς τα κάτω ο λάρυγγας ή σε περιπτώσεις στενώσεων μεγάλου μήκους παρασκευάζεται και κινητοποιείται προς τα πάνω ο τραχειοβρογχικός διχασμός (Εικόνα 5). Η επέμβαση πραγματοποιείται σε καλά επιλεγμένους ασθενείς μετά από ακριβή προεγχειρητική αξιολόγηση και αφού προηγηθούν διαστολές ή συνεδρίες με laser για τη διάνομιξη της στενωτικής περιοχής⁹. Επί παραδείγματι, στις μεγαλύτερες δημοσιευμένες σειρές 71%, 53% και 26% των ασθενών χρειάστηκαν αντιστοίχως 1, 2 και 3 προεγχειρητικές συνεδρίες άκαμπτης βρογχοσκόπησης^{7,16}. Πρόκειται επομένως για μία επέμβαση που δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη διαδικασία του επείγοντος, “εν θερμώ”. Το ποσοστό μακροπρόθεσμης αποτυχίας της επέμβασης αυτής (υποτροπές), σε μεγάλες χειρουργικές σειρές, είναι της τάξης του 15%, ενώ η αναφερόμενη μετεγχειρητική θνητότητα κυμαινόταν από 1.8 -5%^{7,16-18}. Όλοι οι συγγραφείς σε κέντρα αναφοράς επισημαίνουν την ανάγκη σημαντικής χειρουργικής εμπειρίας για την εκτέλεση της επέμβασης αυτής καθώς και τη δυσκολία επανεγχείρησης μετά από μιά αποτυχημένη πρώτη επέμβαση. Σε περιστατικά που υποτροπιάζουν ή εξαρχώς κρίνονται ανεγχείρητα λόγω εκτεταμένων αλλοιώσεων ή παρουσίας σοβαρών υποκείμενων νοσημάτων (καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια κ.λπ.), ο προτεινόμενος χειρουργικός χειρισμός είναι η τοποθέτηση τραχειοσωλήνα τύ-

Χειρουργική θεραπεία ΜΔΣΤ



Εικόνα 5. Χειρουργική θεραπεία στένωσης τραχείας με τελικοτελική αναστόμωση

που Montgomery σχήματος T, για μόνιμη τραχειοστομία.

B. Ενδοσκοπική

Με το δεδομένο ότι 50% των ασθενών με ΜΔΣΤ διαγιγνώσκονται με τη διαδικασία του επείγοντος και βρίσκονται σε αναπνευστική δυσχέρεια ή σε κακή γενική κατάσταση και άρα σε αντένδειξη (τουλάχιστον προσωρινή) για χειρουργική αντιμετώπιση, η “συντηρητική” ενδοσκοπική αντιμετώπιση φαίνεται να παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα.

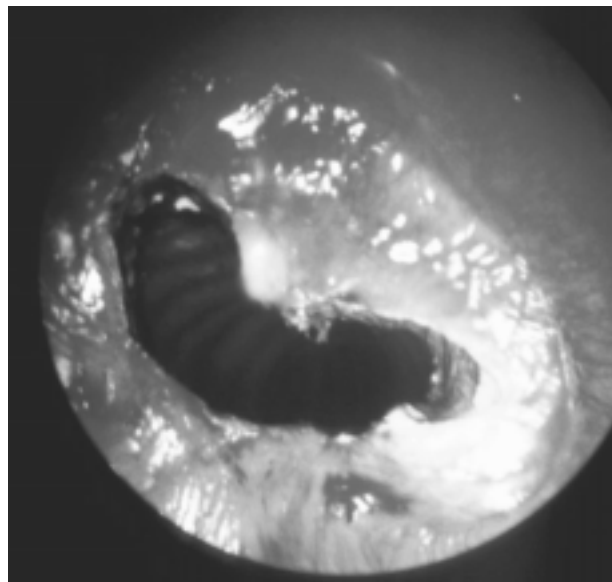
Μη χειρουργικές τεχνικές όπως διαστολή με το βρογχοσκόπιο ή με ειδικό μπαλόνι (παρόμοιο με το μπαλόνι της αγγειοπλαστικής), διάνοιξη με laser και τοποθέτηση ειδικών προθεμάτων (stents) έχουν όλα προταθεί και ήδη χρησιμοποιούνται. Έστω και ατελής, η διάνοιξη της στένωσης με το άκαμπτο βρογχοσκόπιο έχει πάντοτε άμεσα και θεαματικά αποτελέσματα που επιβεβαιώνονται και από τον λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής^{7,19}.

Ο Mehta et al²⁰, σε μια σειρά 16 ασθενών με απλές τραχειακές στενώσεις δίκην διαφράγματος, έδειξε ότι η απλή ακτινωτή τομή του διαφράγματος με Nd-YAG laser και η επακόλουθη διαστολή με το άκαμπτο βρογχοσκόπιο ήταν οριστικά θεραπευτική σε ποσοστό 60% των ασθενών μετά από 1 έως 3 συνεδρίες (Εικόνα 6).

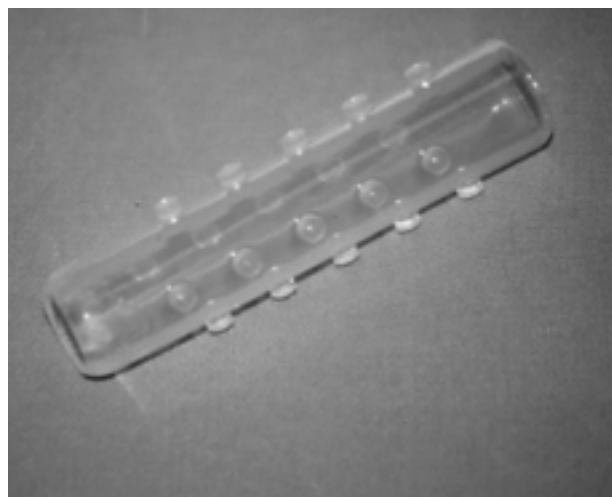
Τα ίδια αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν αργότερα και σε μεγαλύτερες σειρές ασθενών¹². Στους υπόλοιπους ασθενείς που μετά τις διαστολές υποτροπιάζουν αλλά δεν μπορούν να χειρουργηθούν γιατί παρουσιάζουν κάποια αντένδειξη, η μοναδική εναλλακτική λύση είναι η παράκαμψη της στένωσης με την τοποθέτηση ενός σωλήνα Montgomery σχήματος T ή, ακόμη, καλύτερα ενός ειδικά σχεδιασμένου ενδοτραχειακού προθέματος (Stent) τύπου Dumon. Τα προθέματα αυτά είναι κατασκευασμένα από σιλικόνη και διατίθενται σε διαφορετικά μεγέθη και διαμετρήματα²¹ (Εικόνα 7). Η αποτελεσματικότητα και η πολύ καλή ανοχή τους (Εικόνα 6), έχει πλέον εξαντλητικά επιβεβαιωθεί²². Το stent τοποθετείται από τον πνευμονολόγο-ενδοσκόπο, μέσω του άκαμπτου βρογχοσκοπίου στην περιοχή της στένωσης, μετά τη διαστολή της τραχείας. Ο ασθενής είναι υπό γενική νάρκωση και ο αερισμός του επιτυγχάνεται μέσω του βρογχοσκοπίου με συσκευή jet ventilation (Εικόνα 8).

Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι το στενω-

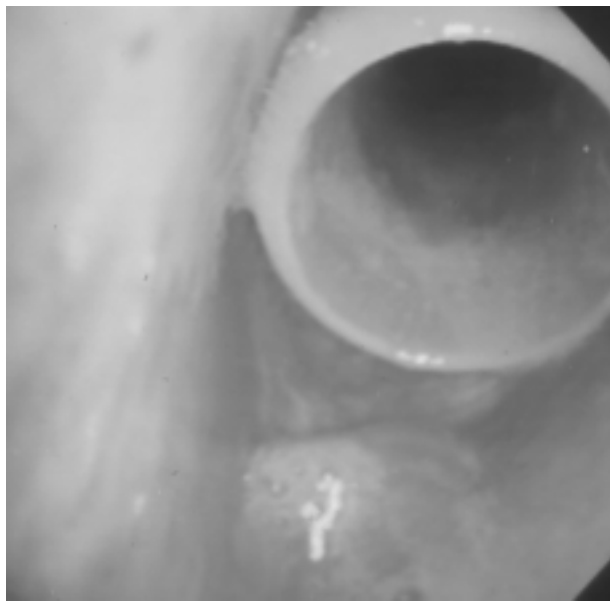
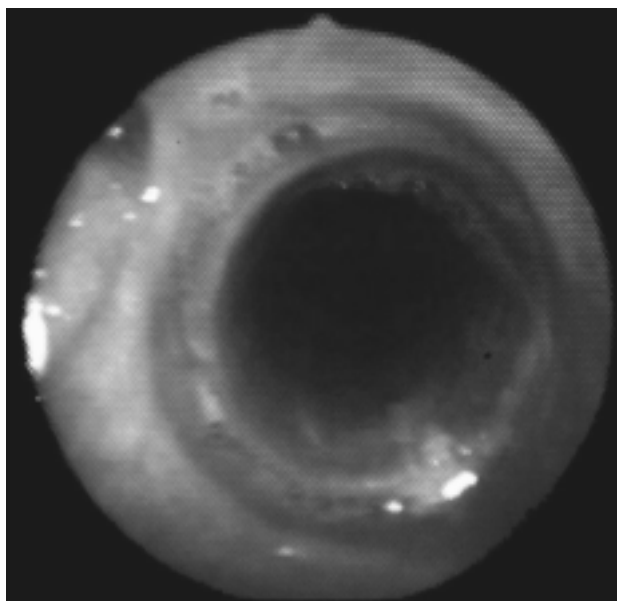
μένο τοίχωμα της τραχείας που έχει δεχθεί το πρόθεμα, συχνά “ωριμάζει” και σκληρύνεται με το χρόνο, επιτρέποντας σε ορισμένες περιπτώσεις την απόσυρση του



Εικόνα 6. Ακτινωτή εκτομή του στενωτικού διαφράγματος της τραχείας με τη χρήση Nd YAG Laser. Μετά το στάδιο αυτό, θα ακολουθήσει διαστολή και ενδεχομένως τοποθέτηση ενδοτραχειακού προθέματος. Περαιτέρω εκτομή δεν κρίνεται σκόπιμη διότι θα έχει ως αποτέλεσμα υπέρμετρη ανάπτυξη κοκκιωματώδους ιστού.



Εικόνα 7. Ενδοτραχειακό πρόθεμα (Στεντ) σιλικόνης τύπου Dumon. Διακρίνονται οι εξωτερικοί πλευρικοί “πύργοι” για την αγκύρωση του προθέματος στον τοιχωματικό βλεννογόνο.



Εικόνα 8. Τα ενδοτραχειακά προθέματα τοποθετημένα στο σημείο της τραχειακής στένωσης. Η βατότητα του αεραγωγού έχει αποκατασταθεί.

προθέματος. Η απόσυρσή του stent μετά από κάποιο διάστημα (συνήθως 12-18 μήνες) δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες τεχνικές δυσκολίες και κάνει έτσι δυνατή -αν αυτό απαιτηθεί- και την ενδεχόμενη χειρουργική αντιμετώπιση σε δεύτερο χρόνο. Σε σχετικά πρόσφατη προοπτική μελέτη²³ φάνηκε η σημαντική αποτελεσματικότητα των προθεμάτων αυτών σε μιά σειρά 52 ασθενών με ΜΔΣΤ που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με την εφαρμογή της συγκεκριμένης, μη χειρουργικής (ενδοσκοπικής) τεχνικής. Στο 80% μάλιστα των ασθενών που θεωρήθηκαν ιαθέντες, έγινε δυνατή η αφαίρεση του προθέματος μετά 18 μήνες, χωρίς να εμφανιστεί υποτροπή της νόσου. Οι επιπλοκές που συνδέονταν με τη χρήση των stents και οι οποίες ήταν όλες άμεσα αντιμετωπίσιμες ήταν: μετακίνηση (17,5%), απόφραξη (6,3%) και ανάπτυξη κοκκιώματος στα χείλη του προθέματος (6,3%). Παρόμοια αποτελέσματα εμφανίζει και η υπόλοιπη βιβλιογραφία και η συνολική εμπειρία στην Ευρώπη όπου ήδη περισσότεροι από 260 ασθενείς φέρουν αυτά τα stents¹². Ένα από τα βασικά μειονεκτήματα αυτού του τύπου προθέματος σιλικόνης, είναι η παρεμπόδιση της απόχρεμψης και της φυσιολογικής μετακίνησης των τραχειοβρογχικών εκκρίσεων που είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε οξεία απόφραξη του προθέματος. Έχει αναφερθεί ένας θάνατος σε ασθενή ο οποίος εμφάνισε οξεία

απόφραξη του προθέματος και κατέληξε σε άλλο όμως Νοσοκομείο όπου δεν υπήρχε εμπειρία των τεχνικών αυτών²³.

Η εναλλακτική επιλογή των αυτοεκπτυσσόμενων μεταλλικών προθεμάτων τα οποία επιτρέπουν την ανάπτυξη φυσιολογικού βλεννογόνου άρα και βλεννοκροσσωτής κάθαρσης πάνω από την επιφάνεια του προθέματος πρέπει να γίνεται με εξαιρετικά μεγάλη σύνεση. Η αφαίρεσή τους είναι ιδιαίτερα δύσκολη αν όχι αδύνατη και εφόσον πρόκειται για καλοήγη νοσήματα, γενικώς δεν προτιμώνται. Η εμφάνιση των επιπλοκών των ενδοτραχειοβρογχικών προθέσεων γίνεται συνήθως οξείως και απαιτεί άμεση αντιμετώπιση. Σήμερα, σε όλα τα κέντρα που εφαρμόζονται τέτοιες θεραπείες, είναι πλέον κανόνας ο εφοδιασμός των ασθενών με ειδική καρτέλα-ταυτότητα. Σε αυτήν αναφέρεται ο τύπος, το μέγεθος και η θέση του stent (σε περίπτωση που απαιτηθεί επείγουσα διασωλήνωση) καθώς και τα κλινικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να κατευθύνουν τον ασθενή αλλά και τον θεράποντα γιατρό στις αντίστοιχες επιπλοκές.

Θεραπευτικός Αλγόριθμος

Η βέλτιστη αντιμετώπιση των καλοηθών τραχειακών στενώσεων μετά διασωλήνωση δεν έχει ακόμη πλήρως

αποσαφηνιστεί. Πρόκειται για μια ιατρογενή επιπλοκή που η αντιμετώπισή της συνδέεται με την αντίληψη των ορίων των ιατρικών καθηκόντων και των ιατρικών ειδικοτήτων. Οι χειρουργικές μελέτες που δημοσιεύονται συνήθως αγνοούν τον μεγάλο αριθμό ασθενών που κρίνονται ανεγχείρητοι ενώ αντίστοιχα οι βρογχοσκοπικές σειρές από πνευμονολογικά κέντρα δεν λαμβάνουν υπόψη τους στις μελέτες, τούς ασθενείς που τελικά οδηγούνται στο χειρουργείο.

Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη σε 34 ασθενείς με ΜΔΣΤ (15 δίκην διαφράγματος και 17 σύνθετες) προσπάθησε να αποσαφηνίσει τη βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών αυτών καταρτίζοντας έναν θεραπευτικό αλγόριθμο σε συνεργασία των πνευμονολόγων με τους χειρουργούς θώρακος και ΩΡΛ καθώς και τους εντατικολόγους¹². Στις απλές (δίκην διαφράγματος) στενώσεις αρχικά εφαρμόστηκε διαστολή με το άκαμπτο και διάνοιξη με τη χρήση laser έως 3 συνεχόμενες φορές. Αν μετά την τρίτη συνεδρία παρατηρείτο υποτροπή, ο ασθενής αξιολογείτο για πιθανή χειρουργική επέμβαση. Στην περίπτωση που κρινόταν ανεγχείρητος, εφαρμόζοταν η τοποθέτηση ενός stent Dumon. Στις σύνθετες στενώσεις εξ'αρχής τοποθετείτο stent Dumon και 6 μήνες αργότερα ο ασθενής αξιολογείτο ως προς την χειρουργησιμότητά του. Εάν κρίνετο χειρουργήσιμος το stent αφαιρείτο και εφόσον η στένωση υποτροπίαζε, ακολουθούσε χειρουργική αντιμετώπιση. Στην περίπτωση που κρινόταν ανεγχείρητος το stent παρέμενε ως είχε.

Από τους 15 ασθενείς με τις απλές στενώσεις οι 10 θεραπεύτηκαν οριστικά μόνον με βρογχοσκοπικές τεχνικές, 2 χειρουργήθηκαν ενώ σε άλλους 2 απαιτήθηκε η διενέργεια μόνιμης τραχειοστομίας. Στους 17 ασθενείς με σύνθετες στενώσεις παρατηρήθηκε σημαντικό ποσοστό υποτροπών μετά την αφαίρεση των stent στους 6 μήνες. Παρ'όλα αυτά, σε 12 ασθενείς οι βρογχοσκοπικές τεχνικές ήταν επαρκείς για την αντιμετώπιση τους ενώ μόνον 4 ασθενείς τελικά χειρουργήθηκαν. Η προ- και μετεγχειρητική θνησιμότητα ήταν μηδενική. Αν και δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου για σύγκριση, τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής ήταν πολύ καλύτερα από προηγούμενες μελέτες¹⁴ των ίδιων συγγραφέων που έγιναν χωρίς τη χρήση θεραπευτικού αλγορίθμου. Ο αριθμός των άκαμπτων βρογχοσκοπήσεων ανά ασθενή ήταν μικρότερος (1 ± 1 έναντι 3.8 ± 1.7) και οι ασθενείς που τελικά αποφασίστηκε να χειρουργηθούν οδηγήθη-

καν στο χειρουργείο σε σταθερή κατάσταση υπό τις καλύτερες προϋποθέσεις τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη βρογχοσκοπήση.

Σε κάθε περίπτωση είναι φανερό ότι απαιτείται μια πολυπαραγοντική και δομημένη θεραπευτική αντιμετώπιση που θα εξασφαλίζει τη συνεργασία όλων των όμορων ειδικοτήτων και θα έχει ως γνώμονα το συμφέρον και την ασφάλεια του ασθενούς.

Προοπτικές

Τα σημαντικά πλεονεκτήματα της ενδοσκοπικής (μη χειρουργικής) αντιμετώπισης των καλοηθών στενώσεων της τραχείας αλλά και μιας σειράς άλλων νοσημάτων των αεραγωγών, έχουν οδηγήσει διεθνώς σε σημαντική ανάπτυξη και εφαρμογή αυτών των μεθόδων. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι οι τεχνικές αυτές προσφέρουν εναλλακτική λύση και αξιολογη ποιότητα ζωής σε ανεγχείρητα περιστατικά. Η έρευνα κατευθύνεται στην ανεύρεση όλο και απλούστερων επεμβατικών τεχνικών ικανών να εφαρμοστούν με ευκολία από τους πνευμονολόγους-ενδοσκόπους: Jet ventilation για την εξασφάλιση άνετης βρογχοσκοπικής συνεδρίας με το άκαμπτο, απλούστερες μέθοδοι τοποθέτησης των stent χωρίς τη χρήση ειδικών συσκευών, καλύτερα και σταθερότερα stents που εμφανίζουν λιγότερες επιπλοκές^{24,25}, βελτιωμένα εργαλεία και βρογχοσκοπία, οπτικές ίνες και βιντεοσκοπία που επιτρέπουν θαυμάσια απεικόνιση και καταγραφή της όλης επέμβασης.

Η στένωση της τραχείας μετά διασωλήνωση, είναι μια ιατρογενής επιπλοκή που οφείλουμε να αποφεύγουμε με την εφαρμογή απλών και σαφών μέτρων πρόληψης. Εφόσον παρουσιαστεί, οφείλουμε να τη διαγιγνώσκουμε έγκαιρα και να την αντιμετωπίσουμε αποτελεσματικά λαμβάνοντας υπ'όψη τη βαρύτητα της στένωσης και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Η ενδοσκοπική αντιμετώπιση εμφανίζει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι της κλασικής χειρουργικής και μπορεί να εφαρμοστεί είτε ως τελική θεραπεία είτε ως αρχική αντιμετώπιση εν αναμονή της οριστικής χειρουργικής διόρθωσης είτε ακόμα ως παρηγορητική αντιμετώπιση βαρέων ανεγχείρητων περιστατικών. Ο νέος κλάδος της επεμβατικής πνευμονολογίας επιτρέπει στους πνευμονολόγους να αναλάβουν κεντρικό ρόλο στην λήψη αποφάσεων για την αντιμετώπιση τέτοιων περιστατικών.

SUMMARY

*Postintubation tracheal stenosis and endoscopic management**Gr. Stratakos*

*Post intubation tracheal stenosis is an iatrogenic complication of critically ill patients receiving mechanical ventilation. It is by far the commonest benign aetiology of tracheal stenosis with an estimated incidence of 1% of intubated patients. Following simple and concrete preventive measures should avoid this severe and potentially fatal side effect. Once appearing, this condition should be promptly diagnosed by means of high clinical suspicion. Treatment of post intubation tracheal stenosis may be difficult due to the usually poor health status of patients at the time of diagnosis. Circumferential sleeve resection of trachea with end to end anastomosis remains the treatment of choice although it is applied in only strictly selected patients by highly experienced surgeons and is related to an important rate of complications and relapse. Bronchoscopic, nonoperative techniques applied by pneumonologists, including bronchoscopic or balloon dilatation, laser resection and stenting have been proposed as alternatives to open surgery and are characterised by several advantages. Indeed, short, web like stenoses may be definitively cured by laser resection and gentle dilatation while stents are helpful for splinting lengthy stenoses. In nonoperable patients silicone stents represent the only therapeutic alternative and even in patients who are judged operable, initial conservative treatment allows them to be prepared safely for possible curative treatment. A multidisciplinary approach engaging pneumonologists as well as thoracic and ORL surgeons is crucial for the best management of patients with post intubation tracheal stenosis. **Pneumon 2003, 16(3):252-261.***

Key words: *Post intubation tracheal stenosis, Stent placement, Rigid bronchoscopy, Interventional Pneumology.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nordin U. The trachea and cuff induced tracheal injury. Acta Otolaryngol 1977; 345(suppl): 7-56.
2. Cooper JD; Grillo HC: The evolution of tracheal injury due to ventilatory assistance through cuffed tubes: A pathologic study. Ann Surg, 1969; 169: 334-348.
3. Andrews MJ, Pearson FG: The incidence and pathogenesis of tracheal injury following cuffed tube tracheostomy with assisted ventilation: A two years prospective study. Ann Surg 1971; 173: 249-263.
4. Cooper JD; Grillo HC: Experimental production and prevention of injury due to cuffed tracheal tubes. Surg Gynecol Obstet 1969; 129: 1235-1241.
5. Grillo HC, Cooper JD, Geffin B, et al A low pressure cuff for tracheostomy tubes to minimize tracheal injury. A comparative clinical trial. J Thor Cardiovasc Surg 1971; 62: 898-907.
6. Brichet A, Ramon P, Marquette CH: Stenoses et complications trachéales postintubation. Reanimation 2002; 11: 1-10.
7. Bisson A, Bonnette P, Ben El Kadi N, Leroy M, Colchen A et al. Tracheal sleeve resection for iatrogenic stenoses. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104: 882-7.
8. Miller RD, Hyatt RE. Obstructing lesions of the larynx and trachea: clinical and physiological characteristics. Mayo Clin proc 1969; 44: 145-160.
9. Grillo HC, Donahue DM, Post intubation tracheal stenosis. Sem Torac Cardiovasc Surg 1996; 8(4): 370-380.
10. Kastanos N, Miro RE, Perez AM, et al/ Laryngotracheal injury due to endotracheal intubation: incidence, evolution and predisposing factors; a prospective long term study. Crit Care Med 1983; 11: 362-367.
11. Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and Consequences of endotracheal intubation and tracheostomy: A prospective study in 150 critically ill adult patients. Am J Med 1981; 70: 65-76.
12. Brichet A, Verkindre C, Dupont J, Carlier ML, Darras J, Wurtz A, Ramon P et Marquette CH. Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenoses. Eur Respir J 1999; 13: 888-893.
13. Weber AL, Grillo HC: Tracheal stenosis. An analysis of 151 cases. Radiol Clin North Am 1978; 16: 291-308.

14. Baugnée PE, Marquette CH, Ramon P, Darras J, Wurtz A. Traitement endoscopique des stenoses trachéales post - intubation. A propos de 58 cas. *Rev Mal Resp* 1995; 12: 585-592.
15. Bishop MJ, Hibbard AJ, Fink R, Vogel AM, Weymuller EA: Laryngeal injury in a dog model of prolonged endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1985; 62: 770-3.
16. Bonette P, Colchen A, Leroy M, Bisson A. Résection Anastomose trachéal pour stenose iatrogène. Une expérience de 340 cas. *Rev Mal Resp* 1998; 15: 627-632.
17. Grillo HC, Mathisen DJ; Surgical management of tracheal strictures *Surg Clin North Am* 1988;68:511-524
18. Ribet M, Bugnon P, Darras J, Boucquillon P. Chirurgie des sténoses inflammatoires et tumorales de trachée. A propos de 38 cas. *Rev Mal Respir* 1990; 7: 349-353.
19. Vergnon Jm, Costes F, Bayon MC, Emonot A. Efficacy of tracheal and bronchial stent placement on respiratory functional tests. *Chest* 1995; 100: 741-6.
20. Mehta AC, Lee FY, Cordasco EM, Kirby T, Eliachar I, De Boer G. Concetric tracheal and subglottic stenosis. Management using the Nd-YAG laser for mucosal sparing followed by gentle dilatation *Chest* 1993; 104: 673-677.
21. Dumon JF. A dedicated tracheobroncial stent. *Chest* 1990; 97: 328-32.
22. Bolliger CT, Probst R, Tschopp K, Soler M, Perruchoud AP. Silicone stents in the management of inoperable tracheobronchial stenoses: indications and limitations. *Chest* 1993; 104: 1653-59.
23. Martinez-Ballarin JL, Diaz-Himenez JP, Castro MJ, Moya JA. Silicone stents in the management of benign tracheobronchial stenoses. Tolerance and early results in 63 patients. *Chest* 1996; 109: 626-629.
24. Vergnon JM, Costes F, Polio JC. Efficacy and Tolerance of a new Silicone Stent for the Treatment of Benign Tracheal Stenosis. *Chest* 2000; 118: 422-26.
25. Noppen M, Meysman M, Claes I, D'Haese J, Vincken W. Screw thread vs Dumon Endoprosthesis in the Management of Tracheal Stenosis. *Chest* 1999; 115: 532-35.

Χρόνιος ή υποτροπιάζων βήχας στα παιδιά Μήπως πρόκειται για άσθμα;

Μ.Β. Ανθρακόπουλος

Παιδίατρος – Παιδοπνευμονολόγος, Επιμελητής Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών

Λέξεις κλειδιά: Χρόνιος βήχας, υποτροπιάζων βήχας, βήχας ισοδύναμος άσθματος, ευαισθησία υποδοχέων βήχα, καψαϊσίνη, νευρογενής φλεγμονή, άσθμα, βρογχοσύσπαση, βρογχική υπεραντιδραστικότητα, ατοπία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ο χρόνιος ή υποτροπιάζων βήχας αποτελεί εξαιρετικά σύνηθες σύμπτωμα της παιδικής ηλικίας και η αντιμετώπισή του αποτελεί διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση για το γενικό και τον ειδικό γιατρό. Η διαφορική διάγνωση παρουσιάζει μεγάλο εύρος και ο κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος συχνά δεν εντοπίζει ειδικό αίτιο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο γιατρός καλείται να απαντήσει στο ερώτημα εάν πρόκειται ή όχι για άσθμα (βήχας ισοδύναμος άσθματος). Πρόσφατα επιδημιολογικά, κλινικά και πειραματικά δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι όταν ο βήχας δεν συνοδεύεται από συριγμό, τότε σπανίως οφείλεται σε άσθμα. Φαίνεται ότι ο βήχας και η βρογχοσύσπαση διαμεσολαβούνται από δύο διαφορετικές οδούς που ενεργοποιούνται ξεχωριστά ή ταυτόχρονα και μπορούν να ανασταλούν επιλεκτικά. Η θεραπεία του βήχα είναι αιτιολογική και ο ρόλος της μη ειδικής αντιβηχικής φαρμακευτικής αγωγής περιορισμένος. Στην παρούσα ανασκόπηση συζητώνται ο ορισμός, η επιδημιολογία, η διαγνωστική προσπέλαση και η θεραπευτική αντιμετώπιση του χρόνιου και του υποτροπιάζοντος βήχα στα παιδιά. Επίσης, γίνεται εκτενής αναφορά στην πολύπλοκη σχέση του βήχα με τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα, την ατοπία και το άσθμα και τονίζεται η ανάγκη περίσκεψης προκειμένου να χορηγηθεί αντιασθματική αγωγή σε περιπτώσεις βήχα χωρίς άλλα χαρακτηριστικά άσθματος. *Πνεύμων 2003, 16(3):271-284.*

“Του έκοψε τον βήχα...”

Κοινή έκφραση που χρησιμοποιείται μεταφορικά

“Ο βήχας και ο έρωτας (κατ’ άλλους ο παράς) δεν κρύβονται”

Παροιμία

Αλληλογραφία:

Μιχάλης Β. Ανθρακόπουλος

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών

Παιδιατρική Κλινική, Ρίο – Πάτρα 26500

Τηλέφωνο νοσοκομείου: 2610-999544/-716

Τηλέφωνο οικίας: 2610-992368

Fax: 2610-994533

e-mail: manthra@otenet.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΒΗΧΑ

Το αντανακλαστικό του βήχα παίζει σημαντικό ρόλο τόσο ως αμυντι-

κός μηχανισμός στη διατήρηση της υγείας του ατόμου, όσον και ως σύμπτωμα στην καθημερινή κλινική πράξη¹. Πράγματι, ο βήχας: 1) αποτελεί μηχανισμό με τον οποίο παροχετεύονται οι εκκρίσεις και αποβάλλονται ξένες ουσίες από τις αεροφόρους οδούς άμεσα, με την επίτευξη υψηλών ροών ή έμμεσα, μέσω αύξησης της αποτελεσματικότητας του μηχανισμού των κροσσών του αναπνευστικού επιθηλίου, 2) μπορεί να λειτουργήσει ως μορφή καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης διατηρώντας την εγρήγορση του ατόμου και μετατρέποντας δυνητικά θανατηφόρες αρρυθμίες σε συμβατούς με τη ζωή ή και φυσιολογικούς καρδιακούς ρυθμούς, 3) αποτελεί σημαντικό παράγοντα μετάδοσης λοιμώξεων και, 4) αποτελεί ένα από τα πλέον συνήθη συμπτώματα για τα οποία οι ασθενείς απευθύνονται στο γιατρό και για το οποίο ξοδεύονται σημαντικά χρηματικά ποσά.

Ο βήχας που υποτροπιάζει ή επιμένει επί εβδομάδες ή μήνες συνιστά μια από τις συχνότερες αιτίες που οδηγούν τους γονείς στο γενικό ή τον ειδικό γιατρό. Το ενοχλητικό αυτό σύμπτωμα τις περισσότερες φορές δεν συνοδεύεται από συριγμό ή άλλα ευρήματα συστηματικής νόσου, ωστόσο δεν παύει να είναι μια πραγματική πρόκληση προς το κύρος του γιατρού και την υπομονή της οικογένειας του παιδιού που ταλαιπωρείται. Οι συχνά αδιέξοδες προσπάθειες αντιμετώπισης του βήχα αντανακλώνονται στην ευρύτατη κατανάλωση ποικίλων “αντιβηχικών” και αντιασθματικών φαρμάκων, είτε κατόπιν ιατρικής συμβουλής, είτε κατόπιν πρωτοβουλίας των ίδιων των γονέων.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι: 1) Να διεξέλθει εν συντομία τη διαφορική διάγνωση και τη διαγνωστική προσπέλαση του χρόνιου ή υποτροπιάζοντος βήχα (X-YB) στα παιδιά, αυτά δε έχουν περιγραφεί με πληρότητα και ευκρίνεια αλλού^{2,4}, 2) να αναφερθεί εκτενέστερα στη σχέση μεταξύ του συμπτώματος αυτού και του άσθματος προκειμένου να αποφευχθεί η υπερδιάγνωση του, ούτως ή άλλως, συχνού αυτού νοσήματος και 3) να σχολιάσει τη θεραπευτική αντιμετώπιση του βήχα, ώστε να αποφευχθεί η άσκοπη ταλαιπωρία των παιδιών που βήχουν καθώς και των οικογενειών τους λόγω χορήγησης πλήθους φαρμάκων αμφίβολης αποτελεσματικότητας. Η συζήτηση της φυσιολογίας του βήχα (νευρικό αντανακλαστικό τόξο, μηχανικά χαρακτηριστικά)^{5,6} και η συστηματική προσέγγιση των σπανιότερων αιτίων που τον προκαλούν^{2,4,6} βρίσκονται

εκτός των προθέσεων της ανασκόπησης αυτής.

ΟΡΙΣΜΟΣ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ως *χρόνιος* ορίζεται ο βήχας που διαρκεί πάνω από 2-8 εβδομάδες. Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν στις 3-4 εβδομάδες, ενώ αρκετοί συμβουλεύουν παρακολούθηση επί 8 εβδομάδες πριν προχωρήσει ο γιατρός σε εργαστηριακή διερεύνηση.^{1,4,6}

Ο ορισμός του *υποτροπιάζοντος βήχα* ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων συγγραφέων. Σε ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες, ως υποτροπιάζων βήχας ορίζεται η εκδήλωση δύο ή περισσότερων επεισοδίων βήχα χωρίς κρυολόγημα σε διάστημα ενός έτους⁷. Η διάρκεια αυτών των επεισοδίων άλλοτε καθορίζεται στις δύο εβδομάδες και άλλοτε δεν γίνεται χρονική αναφορά. Σε άλλες πάλι μελέτες, ο ορισμός του υποτροπιάζοντος βήχα είναι πολύ χαλαρότερος και συνίσταται σε θετική απάντηση σε ερωτήσεις όπως: “Βήχει συνήθως το παιδί σας χωρίς να έχει κρυολόγημα;”⁸ ή “Βήχει το παιδί σας συχνότερα από τα άλλα παιδιά;”⁹⁻¹¹. Αυστηρός, κλινικός ορισμός του υποτροπιάζοντος βήχα δεν υπάρχει, και τα συχνά επεισόδια με μικρά μεσοδιαστήματα ύφεσης, παρά το διαλείπον του χαρακτήρα τους, διερευνώνται στην κλινική πράξη όπως ακριβώς ο χρόνιος βήχας. Εξάλλου, η διακύμανση της έντασης και της συχνότητας του βήχα χαρακτηρίζει τα περισσότερα αίτια του χρόνιου βήχα, συμπεριλαμβανομένου του άσθματος, της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, της λαρυγγοτραχειομαλακίας κ.λπ.

Αξιίζει να σημειωθεί ότι αντικειμενικά δεδομένα για το τι ακριβώς συνιστά “φυσιολογικό βήχα” στα παιδιά παρέχονται από μια μόνο μικρή μελέτη¹². Στη μελέτη αυτή παρακολούθηθηκαν με πρωτότυπη πολυπαραμετρική ηλεκτρονική συσκευή, στο φυσικό τους περιβάλλον, επί ένα τουλάχιστον μήνα 41 παιδιά 8-12 ετών χωρίς συμπτώματα λοίμωξης του αναπνευστικού. Τα παιδιά αυτά παρουσίασαν κατά μέσον όρο 11,3 επεισόδια βήχα – από 1 έως 34 επεισόδια – κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Παρατεταμένα επεισόδια και νυκτερινός βήχας ήταν σπάνια.

Η συχνότητα του X-YB μεταβάλλεται με την ηλικία του παιδιού. Στην προοπτική πληθυσμιακή μελέτη της Τουζόν της Αριζόνα η συχνότητά του στο 2^ο, 3^ο, 6^ο και 11^ο έτος ζωής ήταν 13%, 16%, 27% και 18% αντίστοι-

χα⁷. Σε παλαιότερη μελέτη από το Σαουθάμπτον η συχνότητα του X-YB στα 7 και 11 έτη ζωής ήταν αντίστοιχα 19% και 9%⁹. Οι διαφορές στον επιπολασμό πιθανότατα αντανakλούν τις μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των μελετών (διαφορετικά ερωτηματολόγια) και την ποικιλία της επιδημιολογίας των ιώσεων στους υπό μελέτη πληθυσμούς κατά την χρονική περίοδο της διεξαγωγής τους.

Το οικονομικό κόστος του βήχα κάθε άλλο παρά αμελητέο είναι. Έχει υπολογισθεί ότι στις ΗΠΑ, στην αρχή της προηγούμενης δεκαετίας, ξοδεύονταν περίπου δύο δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως σε φάρμακα για τον βήχα και το κρυολόγημα και ότι το 35% των παιδιών σχολικής ηλικίας είχε χρησιμοποιήσει για τον ίδιο σκοπό μη συνταγογραφούμενα φάρμακα κατά τον τελευταίο μήνα¹³. Στην Αυστραλία, σε έρευνα γύρω από την πρόσφατη (δύο τελευταίες εβδομάδες) χρήση φαρμάκων για το βήχα και το κοινό κρυολόγημα, βρέθηκε ότι η συχνότητα χρησιμοποίησής τους ήταν 167 ανά 1.000 παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών (πρώτη σε συχνότητα χορήγησης ομάδα φαρμάκων σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα) και 87 ανά 1.000 παιδιά 5-14 ετών (τρύτη σε συχνότητα χορήγησης ομάδα φαρμάκων στα μεγαλύτερα παιδιά)¹⁴. Στα παραπάνω πρέπει να συνυπολογισθεί και το κόστος των κακώς συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών για το κοινό κρυολόγημα, καθώς και εκείνο της

αντιασθματικής αγωγής, η οποία φαίνεται ότι χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο στην αντιμετώπιση του βήχα, ακόμη και όταν αυτός δεν συνοδεύεται από συριγμό ή άλλα κλινικά χαρακτηριστικά άσθματος. Στην Αυστραλία βρέθηκε πρόσφατα ότι η σαλβουταμόλη, υπολογιζόμενη σε δόσεις ανά χίλιους κατοίκους ανά ημέρα, αποτελεί το συχνότερα συνταγογραφούμενο φάρμακο. Επομένως, το κόστος της θεραπείας του βήχα υπερβαίνει κατά πολύ το προαναφερθέν ποσόν¹⁵.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

Η διαφορική διάγνωση του χρόνιου βήχα λίγο διαφέρει από εκείνη του υποτροπιάζοντος και η αιτιολογία είναι πρακτικότερο να ταξινομείται με βάση την ηλικία του παιδιού. Οι πίνακες 1-4, όπου φαίνεται η διαφορική διάγνωση του X-YB στις διάφορες ηλικιακές ομάδες παιδιών, αποτελούν τροποποίηση εκείνων που προτείνει ο I. Μεσσαριτάκης στην ανασκότησή του για το χρόνιο βήχα⁴.

Πίνακας 2. Αίτια χρόνιου ή υποτροπιάζοντος βήχα σε βρέφη άνω των 6 μηνών

- Ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού
- Άσθμα ή μεταβρογχιολιτιδικός συριγμός
- Εισπνοή καπνού
- Συγγενείς διαμαρτίες
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Κυστική ίνωση
- Πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών

Πίνακας 1. Αίτια χρόνιου ή υποτροπιάζοντος βήχα σε βρέφη κάτω των 6 μηνών

- Ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού
 - αναπνευστικός συγκυτιακός ιός
 - ιοί παραϊνφλουένζας
 - αδενοϊοί
 - κυτταρομεγαλοϊός
- Άσθμα ή μεταβρογχιολιτιδικός (ιογενής) συριγμός
- Συγγενείς διαμαρτίες
 - Λαρυγγο-τραχειο-βρογχομαλακία (± αγγειακός δακτύλιος, ± τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο)
 - Βρογχογενής κύστη
 - Καρδιαγγειακές δυσπλασίες
 - Αιμαγγείωμα λάρυγγος ή τραχείας
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Κυστική ίνωση
- Πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών
- Εισπνοή ερεθιστικών ουσιών (π.χ. καπνού)

Πίνακας 3. Αίτια χρόνιου ή υποτροπιάζοντος βήχα στα νήπια

- Ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού (ιδίως εάν το παιδί πηγαίνει σε παιδικό σταθμό)
- Άσθμα ή μεταβρογχιολιτιδικός συριγμός
- Οπισθορρινική ρύση* (ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, αδενοειδίτιδα)
- Εισπνοή καπνού
- Εισρόφηση ξένου σώματος
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Συγγενείς διαμαρτίες, κυστική ίνωση, πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών, βρογχεκτασίες άλλης αιτιολογίας

* Η οπισθορρινική ρύση, αν και αναφέρεται σχεδόν πάντοτε στη διαφορική διάγνωση του επίμονου βήχα, δεν αποτελεί επιβεβαιωμένο αίτιο υποτροπιάζοντος ή χρόνιου βήχα¹⁸⁻²⁰.

Πίνακας 4. Αίτια χρόνιου ή υποτροπιάζοντος βήχα στη σχολική και εφηβική ηλικία

- Λοιμώξεις του αναπνευστικού (ιοί, μυκόπλασμα)
- Άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα
- Εισπνεόμενες ερεθιστικές ουσίες (ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα κ.λπ.)
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- Βήχας εκ συνηθείας ή ψυχογενής

Η διαγνωστική προσπέλαση στους ενηλίκους

Η διαγνωστική προσπέλαση του χρόνιου βήχα στους ενηλίκους έχει διατυπωθεί σε αλγόριθμους, με τη χρήση των οποίων η αιτιολογία του μπορεί να διαγνωσθεί στο 88-100% και να αντιμετωπισθεί με επιτυχία στο 84-98% των ασθενών¹⁶. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ως αίτιο χρόνιου βήχα σε μη καπνιστές ενηλίκους ανευρίσκεται ένα από τα ακόλουθα: σύνδρομο οπισθορρινικής ρύσης, άσθμα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) ή κάποιος συνδυασμός των τριών αυτών διαγνώσεων. Σχετικά πρόσφατα δημοσιεύθηκε κείμενο ομοφωνίας για την προσέγγιση του χρόνιου βήχα στους ενηλίκους, στο οποίο γίνεται σύντομη αναφορά και στα παιδιά¹. Εντούτοις, τα δεδομένα για την ορθολογική προσέγγιση του συχνού αυτού συμπτώματος στα παιδιά είναι πολύ περιορισμένα. Στο κείμενο της ομοφωνίας αναφέρεται ότι τα συνήθη αίτια χρόνιου βήχα στα παιδιά δεν διαφέρουν από εκείνα των ενηλίκων και ότι και στην παιδική ηλικία τα συχνότερα αίτια αποτελούν η *οπισθορρινική ρύση*, το *άσθμα* και η *ΓΟΠ*. Όμως ο “μη ειδικός βήχας” είναι πολύ συχνότερος στα παιδιά συγκριτικά με τους ενηλίκους και οι προτάσεις της ανωτέρω ομοφωνίας για τη διαγνωστική προσπέλαση του χρόνιου βήχα των παιδιών συνάγονται κυρίως από δεδομένα ενηλίκων.

Η διαγνωστική προσπέλαση στα παιδιά – Ιστορικό και κλινική εικόνα

Η διαγνωστική προσπέλαση του X-YB στα παιδιά πρέπει να ξεκινάει με το αναλυτικό ιστορικό και την προσεκτική φυσική εξέταση προκειμένου να αποκλεισθούν σοβαρές νόσοι ως αίτια του συχνού αυτού συμπτώματος^{2-4,17}. Ευρήματα από το ιστορικό, όπως εκδήλωση συμπτωμάτων από την πρώτη ημέρα ζωής (π.χ.

ρινίτιδα, βήχας, συριγμός), ανεπαρκής αύξηση βάρους, έντονο ροχαλητό ή άπνοια κατά τον ύπνο, οπισθοστερνικό άλγος, παραγωγικός βήχας, αιφνίδια έναρξη ή διαρκής επιδείνωση του βήχα και υποτροπιάζουσες πνευμονίες πρέπει να διερευνώνται προσεκτικά. Ευρήματα από την κλινική εξέταση όπως δυσπλασίες του θώρακα, σιγμός, ασύμμετρος ή μη μεταβαλλόμενος συριγμός, ρινικοί πολύποδες, απουσία λεμφικού ιστού, πληκτροδακτυλία και σημεία καρδιοπάθειας ή σοβαρής συστηματικής νόσου συχνά υποκρύπτουν σοβαρή παθολογία. Η *οπισθορρινική ρύση* αμφισβητείται ως αυτόνομο εκλυτικό αίτιο βήχα. Ο ρινοφάρυγγας στερείται υποδοχέων βήχα και η υπόθεση της οπισθορρινικής ρύσης ως αιτίου βήχα, αν και ιδιαίτερα διαδεδομένη, δεν έχει αποδειχθεί¹⁸⁻²⁰. Τέλος, η συνύπαρξη με τον βήχα *συριγμού βεβαιωμένου από γιατρό*, που παρέχεται μόνος ή μετά από θεραπεία, σημαίνει διαλείπουσα απόφραξη και, ενώ δεν ταυτίζεται με το άσθμα, οπωσδήποτε προσανατολίζει προς αυτή τη διάγνωση^{17,21}.

Η εργαστηριακή προσπέλαση

Εφόσον η διάγνωση του X-YB δεν τεθεί από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση, οι περισσότεροι συμφωνούν ότι μάλλον είναι σκόπιμες οι πρώτες εργαστηριακές εξετάσεις^{2-4,17}. Αυτές θα περιλάβουν την ακτινογραφία θώρακος και τη σπιρομετρία (παιδιά >=6 ετών) και πιθανόν να προστεθεί η γενική αίματος και η δερμοαντίδραση Mantoux. Επίσης, καλό είναι η δοκιμασία ιδρώτα να γίνεται με την παραμικρή υποψία κυστικής ίνωσης.

Επί σημαντικού ευρήματος από το ιστορικό ή τη φυσική εξέταση ή επί θετικού αποτελέσματος των εργαστηριακών δοκιμασιών, ίσως είναι σκόπιμη η παραπομπή στον ειδικό. Η περαιτέρω εργαστηριακή προσπέλαση πρέπει να είναι επιλεκτική και να βασίζεται σε εμπειριστατωμένη ανάλυση των κλινικών ευρημάτων (Πίνακας 5). Αναφέρεται ότι το 21% των ενηλίκων με χρόνιο ξηρό βήχα πάσχουν από ΓΟΠ που μπορεί να μην εκδηλώνεται με άλλα συμπτώματα^{22,23}. Η ΓΟΠ μπορεί να εκδηλωθεί κατεξοχήν με βήχα και στα παιδιά²⁴, όμως η άποψη ότι η ΓΟΠ αποτελεί σύνηθες αίτιο βήχα έχει αμφισβητηθεί²⁵⁻²⁸. Πάντως, επί ΓΟΠ χωρίς ενδείξεις εισρόφησης, η συσχέτιση της παλινδρόμησης με το βήχα είναι δύσκολη και η μόνη εξέταση που μπορεί να αποδείξει τη χρονική τουλάχιστον συσχέτισή τους είναι η

Πίνακας 5. Επιλεκτική διαγνωστική προσπέλαση χρόνιου ή υποτροπιάζοντος βήχα επί συγκεκριμένης κλινικής υποψίας

Διάγνωση	Εργαστηριακός έλεγχος
• Νόσος ανώτερου αναπνευστικού • Οπισθορινική ρύση • Άσθμα • Φυματίωση Άτυπα μυκοβακτηρίδια • Λαρυγγο-τραχειο-βρογχομαλακία • Αγγειακός δακτύλιος • Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο • Συγγενής καρδιοπάθεια • Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και/ή εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου • Εισρόφηση ξένου σώματος • Ανατομικό πρόβλημα αεραγωγών • Κυστική ίνωση • Πρωτοπαθής δυσκινησία κροσσών • Ανοσοανεπάρκεια • Βρογχεκτασίες	Πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων τραχήλου, δερματικές δοκιμασίες για αλλεργιογόνα ή RAST, πολυπνογραφία Απεικόνιση παραρινίων κόλπων (ακτινογραφία, CT), πλάγια ακτινογραφία μαλακών μορίων τραχήλου Πνευμονικές λειτουργίες, δοκιμασίες πρόκλησης Mantoux, βρογχοσκόπηση, βρογχοκυψελιδικό ή γαστρικό έκπλυμα για άμεσο παρασκεύασμα, καλλιέργεια και PCR για μυκοβακτηρίδιο Βρογχοσκόπηση Οισοφαγογράφημα, υπερηχογράφημα, MRI, αγγειογραφία Οισοφαγογράφημα, βρογχοσκόπηση ΗΚΓ, υπερηχογράφημα, καθετηριασμός καρδιάς pΗμετρία, οισοφαγογράφημα, οισοφαγοσκόπηση – βιοψία Βρογχοσκόπηση, ακτινογραφία θώρακα σε εισπνοή – εκπνοή ή πλάγια κατακεκλιμένη θέση Βρογχοσκόπηση Δοκιμασία ιδρώτα, ρινικά δυναμικά, ελαστάση και λίπος κοπράνων Κινητικότητα κροσσών σε βιοψία ρινικού ή βρογχικού επιθηλίου, ηλεκτρονική μικροσκόπηση, ρινικό εκπνεόμενο NO Ανοσοφαιρίνες, υποτάξεις, απάντηση αντισωμάτων σε εμβόλια, HIV, λεμφοκυτταρικοί πληθυσμοί, λειτουργικότητα ουδετεροφίλων και λεμφοκυττάρων HR-CT, βρογχοσκόπηση, τοπική και συστηματική ανοσία

pΗμετρία 24ωρου. Η αιτιολογική τους σχέση είναι ακόμα δυσκολότερο να αποδειχθεί αφού ο βήχας και η ΓΟΠ δυνατόν να αλληλοτροφοδοτούνται^{29,30}. Πρέπει ακόμη να τονισθεί η χρησιμότητα της βρογχοσκόπησης και της εξέτασης του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) στη διερεύνηση υποτροπιάζουσας πνευμονίας, βρογχεκτασιών, εισρόφησης και χρόνιας ή “άτυπης” φλεγμονής (μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, άτυπα μυκοβακτηρίδια, μύκητες)¹⁷.

Επί αρνητικού αποτελέσματος του κλινικού και εργαστηριακού ελέγχου τίθεται αναπόδραστα το ερώτημα εάν ο βήχας του παιδιού οφείλεται σε άσθμα. Η ενότητα που ακολουθεί διαπραγματεύεται τη σημασία της συνύπαρξης συριγμού και βήχα, την αξία της δοκιμασίας πρόκλησης για τη διάγνωση ή τον αποκλεισμό του άσθματος και τη χρησιμότητα της αντιασθματικής αγωγής ως διαγνωστικού κριτηρίου.

ΧΡΟΝΙΟΣ Ή ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΩΝ ΒΗΧΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Όσο προσεκτικός και αν είναι ο γιατρός στη λήψη του ιστορικού και τη φυσική εξέταση και όσο εμπειροστατωμένη και αν είναι η διαγνωστική του προσπέλαση, στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν τίθεται ειδική διάγνωση. Πρόκειται για όλα εκείνα τα παιδιά που έχουν μη παραγωγικό βήχα που υποτροπιάζει ή επιμένει –με κάποιες αυξομειώσεις– για εβδομάδες ή μήνες και δεν συνοδεύεται από συριγμό ή ευρήματα σοβαρής νόσου. Ο γιατρός καλείται να “διαχειρισθεί” ένα μη ειδικό σύμπτωμα που υπό την πίεση των γονέων συχνά καταλήγει να “αντιμετωπίζεται” με ποικίλα θεραπευτικά σχήματα, όπως αντιβιοτικά, αντιβηχικά, αποχρεμπτικά, βλεννολυτικά, αντιισταμινικά, αποσυμφορητικά, βρογχοδιασταλτικά, χρωμόνες και εισπνεόμενα ή από του στόματος στεροειδή.

Καλό είναι ο χρόνιος βήχας να μη συγχέεται με τον επαναλαμβανόμενο, που είναι συχνό σύμπτωμα, διαρ-

κεί 1-2 εβδομάδες, οφείλεται σε επανειλημμένες ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού κατά τους χειμερινούς συνήθως μήνες και αφορά κυρίως σε παιδιά που παρακολουθούν παιδικούς σταθμούς ή έχουν μεγαλύτερα αδέρφια. Όμως, η διάκριση αυτή δεν είναι πάντοτε εφικτή αφού, αφενός τα ασθματικά παιδιά παρουσιάζουν βήχα σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80%³¹ και αφετέρου το άσθμα παρουσιάζει παροξύνσεις που στις μικρότερες ιδίως ηλικίες οφείλονται συνήθως σε ιογενείς λοιμώξεις. Έτσι, το διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα του X-YB παραμένει συνήθως στο ακέραιο.

Το άσθμα που εκδηλώνεται με βήχα (βήχας ισοδύναμος άσθματος: BIA, cough variant asthma: CVA)

Ο Glauser το 1972³² και ο McFadden το 1975³³ πρώτοι περιέγραψαν το άσθμα που εκδηλώνεται κατεξοχήν ή αποκλειστικά με βήχα. Ακολούθησαν αρκετές δημοσιεύσεις που αφορούσαν σε ενηλίκους και παιδιά και βοήθησαν στη συνειδητοποίηση από τους κλινικούς γιατρούς ότι ο βήχας αποτελεί βασικό και δυνητικά προεξάρχον σύμπτωμα στο άσθμα^{22,34-42}. Οι μελέτες αυτές καθιέρωσαν τον όρο “βήχας ισοδύναμος άσθματος” (BIA).

Ο όρος χρησιμοποιείται σήμερα για το άσθμα που εκδηλώνεται *μόνο με βήχα*. Αυτό σημαίνει ότι ο ασθενής με BIA δεν παρουσιάζει παθολογικά ευρήματα από τη φυσική εξέταση (πχ συριγμό), έχει φυσιολογικές τιμές αναπνευστικών λειτουργιών και δεν εκδηλώνει ανασπρεψιμότητα στη δοκιμασία βρογχοδιαστολής. Η διάγνωση, σύμφωνα με τις παλαιότερες αντιλήψεις, επιβεβαιώνεται με την ύπαρξη υπεραντιδραστικότητας (θετική δοκιμασία πρόκλησης με μεταχολίνη, ισταμίνη, άσκηση ή κρύο αέρα)³⁴. Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι απουσία υπεραντιδραστικότητας δεν αποκλείει τη διάγνωση (η δοκιμασία πρόκλησης μπορεί να θετικοποιηθεί αργότερα), ενώ η θετική δοκιμασία πρόκλησης μπορεί να οφείλεται σε παροδική υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών λόγω ιογενούς λοίμωξης⁴². Η ανταπόκριση του βήχα στην εμπειρική θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά και, επί αποτυχίας αυτών, με στεροειδή (ακόμη και συστηματικά χορηγουμένων) είχε προταθεί στο παρελθόν ως η εγκυρότερη μέθοδος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του BIA^{42,43}. Από παλαιότερα δεδομένα έχει υπολογισθεί ότι ο BIA αποτελεί το 5-6% των ασθματικών παιδιών^{43,44}.

Τα προβλήματα των μελετών για τον βήχα

Οι περισσότερες κλινικές μελέτες για τον βήχα παρουσιάζουν ποικίλα μεθοδολογικά προβλήματα. Πρώτον, παρ' ότι η βάσει ιστορικού καταγραφή του βήχα αποτελεί την κατ' εξοχήν μετρούμενη μεταβλητή στις διάφορες μελέτες, έχει βρεθεί ότι η μέθοδος αυτή διαθέτει απαράδεκτα χαμηλή επαναληψιμότητα (τιμή κ κατά Cohen) σε αντίθεση με τα ερωτηματολόγια για την ύπαρξη συριγμού, των οποίων η επαναληψιμότητα είναι ιδιαίτερα υψηλή^{45,46}. Δεύτερον, η τήρηση “ημερολογίου βήχα”, ιδίως στην περίπτωση του νυκτερινού βήχα, αλλά και οι υποκειμενικές κλίμακες εκτίμησης της σοβαρότητας του συμπτώματος πολύ λίγο σχετίζονται με τις αντικειμενικές μετρήσεις⁴⁷⁻⁵¹. Οι καταγραφές τέτοιων ημερολογίων βήχα μπορεί να διαφέρουν μεταξύ τους σημαντικά, ανάλογα με το εάν συμπληρώνονται από τα παιδιά ή τους γονείς τους⁵². Τρίτον, δεν πρέπει να λησμονείται ότι ο βήχας συνήθως βελτιώνεται ούτως ή άλλως με την πάροδο του χρόνου (period effect). Επομένως, είναι απαραίτητη η ύπαρξη ομάδας ελέγχου σε οποιαδήποτε περίπτωση επιχειρείται η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας συγκεκριμένης θεραπευτικής παρέμβασης.

Δυστυχώς, οι περισσότερες δημοσιεύσεις για τη θεραπεία του BIA είτε αποτελούν ανεκδοτολογική παράθεση περιστατικών, είτε δεν διαθέτουν ομάδα ελέγχου^{22,32-41}. Το γεγονός αυτό παραγνωρίζεται από εκείνους που προτείνουν θεραπευτική δοκιμασία αντιασθματικής αγωγής για τη διάγνωση του BIA⁴³. Σε αρκετές μάλιστα από τις κλασικές μελέτες για το BIA έχουν περιληφθεί ασθενείς με συριγμό ή/και παθολογική πνευμονική λειτουργία, χαρακτηριστικά τα οποία ασφαλώς προσανατολίζουν προς τη διάγνωση άσθματος. Στις πλέον πρόσφατες διεθνείς ομοφωνίες για το παιδικό άσθμα αναφέρεται ότι τουλάχιστον για τα τρία πρώτα χρόνια ζωής –και πιθανόν μέχρι τα έξι– ο ορισμός του άσθματος πρέπει να περιλάβει τον “υποτροπιάζοντα συριγμό ή/και επίμονο βήχα υπό συνθήκες όπου το άσθμα είναι πιθανό και εφ' όσον αποκλεισθούν άλλες σπανιότερες διαγνώσεις”⁵³. Πάντως, οι τελευταίες Βρετανικές οδηγίες για την αντιμετώπιση του άσθματος αναγνωρίζουν ότι “τα κριτήρια για τον ορισμό του άσθματος επί χρόνιου ή υποτροπιάζοντος βήχα δεν έχουν καθορισθεί επαρκώς”⁵⁴.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι πολλές και σημαντικές μελέτες έχουν συμπεριλάβει τον επίμονο βήχα, ως μοναδικό σύμπτωμα, στον ορισμό του άσθματος που χρησιμοποιούν για την εκτίμηση του επιπολασμού της νόσου. Σε μελέτη από την Αυστραλία βρέθηκε ότι μεταξύ των ετών 1990 και 1993 η αύξηση του συριγμού ήταν μόλις 0,6% ενώ του επίμονου βήχα ανερχόταν στο 3%, με αποτέλεσμα ο βήχας να ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος της αύξησης του επιπολασμού του “άσθματος” που παρατηρήθηκε κατά την περίοδο αυτή⁵⁵. Άλλη μελέτη από το Λίβερπουλ της Αγγλίας έδειξε ότι το 1991 μόνο σε 1/8 παιδιά με μόνο σύμπτωμα τον επίμονο ή υποτροπιάζοντα βήχα ετίθετο η διάγνωση του άσθματος, ενώ το 1993 η αναλογία αυτή διπλασιάστηκε¹¹.

Οι Brooke και συνεργάτες σε προοπτική μελέτη έδειξαν ότι 7,2% των παιδιών ηλικίας 4-7 ετών με υποτροπιάζοντα βήχα εκδήλωσαν αργότερα συριγμό –και επομένως διαγνώστηκαν ως ασθματικά– ενώ το αντίστοιχο ποσοστό σε ασυμπτωματικά παιδιά ήταν 10%⁸. Παρόμοια συμπεράσματα προέκυψαν και για τον επίμονο νυκτερινό βήχα⁵⁶. Η ανάλυση των δεδομένων της προοπτικής μελέτης των νοσημάτων του αναπνευστικού της Τουζόν επιβεβαίωσε ότι ο υποτροπιάζων βήχας που δεν συνοδεύεται από συριγμό διαφέρει από το άσθμα σε ό,τι αφορά βασικά χαρακτηριστικά της νόσου (ατοπία, πνευμονική λειτουργία, βρογχική αντιδραστικότητα, εκδήλωση συριγμού με λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού) και επομένως μάλλον οφείλεται σε διαφορετικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό⁷.

Τέλος, ίσως δεν είναι άστοχη η αναφορά στην επιδημιολογία της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (BY) αφού, σύμφωνα με το κλασικό ερμηνευτικό μοντέλο, αυτή αποτελεί το κοινό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα του βήχα και του συριγμού. Έχει λοιπόν βρεθεί ότι, ενώ η πλειονότητα των ασθενών με μέτριο ή σοβαρό άσθμα παρουσιάζουν υπεραντιδραστικότητα, αυτή ανιχνεύεται μόνο στο 50% των ασθματικών με ήπια νόσο⁵⁷, στο 26% εκείνων που παρουσιάζουν βήχα χωρίς συριγμό και στο 8% των ασυμπτωματικών ατόμων⁵⁸. Εξάλλου, είναι γνωστές οι διακυμάνσεις της BY στα παιδιά που παρουσιάζουν συμπτώματα από το αναπνευστικό⁵⁹. Επομένως, είναι φανερό ότι οι διάφορες δοκιμασίες υπεραντιδραστικότητας δεν διαθέτουν την απαιτούμενη ευαι-

σθησία και ειδικότητα για την ασφαλή διάγνωση άσθματος στα παιδιά με X-YB.

Τα κλινικά δεδομένα

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι παλαιότερες μελέτες, που τόνιζαν τη σημασία της διάγνωσης του BIA, προέβαλλαν τη διαγνωστική και θεραπευτική σημασία της αντιασθματικής αγωγής^{41,43,60}. Επίσης, σύμφωνα με πρόσφατες ομοφωνίες για το άσθμα, ο έλεγχος του βήχα συμπεριλαμβάνεται στις προϋποθέσεις επιτυχούς ελέγχου της νόσου^{53,54,61}. Εντούτοις, η σχέση μεταξύ της σοβαρότητας του βήχα και εκείνης του άσθματος δεν έχει διευκρινισθεί⁶². Παρά το γεγονός ότι το άσθμα στα παιδιά συχνά εκδηλώνεται με βήχα και το ότι αυτός ορισμένες φορές αποτελεί μείζον σύμπτωμα κατά τις παροξύνσεις της νόσου, έχει δειχθεί ότι ο βήχας δεν σχετίζεται με την πνευμονική λειτουργία. Για παράδειγμα, κατά την ανάρρωση από παρόξυνση άσθματος δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της συχνότητας του βήχα με τον FEV₁ ή με τη μεταβλητότητα της PEF^{48,63}. Απουσία συσχέτισης διαπιστώθηκε και μεταξύ νυκτερινού βήχα και μεταβλητότητας της PEF ή αντιδραστικότητας των βρόγχων στις δοκιμασίες πρόκλησης⁶⁴. Σε άλλη μελέτη, η χορήγηση σαλβουταμόλης βραδείας αποδέσμευσης σε ασθματικά παιδιά με νυκτερινό βήχα οδήγησε στη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας, χωρίς όμως να επηρεάσει τη συχνότητα του βήχα⁶⁵. Τέλος, προσεκτικά σχεδιασμένη μελέτη έδειξε ότι ο υποτροπιάζων βήχας στα παιδιά, όταν δεν συνοδεύεται από συριγμό ή σπιρομετρικά ευρήματα απόφραξης, δεν ανταποκρίνεται στην εισπνεόμενη σαλβουταμόλη ή την μπεκλομεθαζόνη (400mgf ημερησίως σε δύο δόσεις επί 4-8 εβδομάδες)⁶⁶. Στην ίδια μελέτη, η έλλειψη ανταπόκρισης του βήχα στην αγωγή ήταν ανεξάρτητη από την ύπαρξη βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Τα κλινικά αυτά δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι μηχανισμοί της βρογχοσυσπασσης και του βήχα δεν συμπίπτουν.

Τα πειραματικά δεδομένα

Η αντίληψη ότι η βρογχοσυσπασση και ο βήχας αποτελούν εκδηλώσεις του ίδιου μηχανισμού βασίζεται στην παρατήρηση ότι τα παιδιά με συριγμό πολύ συχνά παρουσιάζουν βήχα και ότι οι δοκιμασίες πρόκλησης εκλύουν συγχρόνως και τα δύο συμπτώματα. Ωστόσο, η

αναστολή της βρογχοσυσπάσης και του βήχα στο εργαστήριο μπορεί να επιτευχθεί επιλεκτικά. Πράγματι, ουσίες όπως η λινδοκαΐνη τοπικά και η κωδεΐνη από το στόμα αναστέλλουν τον βήχα, χωρίς να έχουν καμία επίδραση στη βρογχοσυσπάση^{67,68}. Αντιθέτως, οι χρωμόνες και η ατροπίνη αναστέλλουν τη φαρμακευτικά προκαλούμενη βρογχοσυσπάση αλλά δεν έχουν καμία επίδραση στον βήχα⁶⁹⁻⁷². Στο εργαστήριο είναι δυνατή η εκτίμηση του ουδού ευαισθησίας των υποδοχέων του βήχα (EYB, cough receptor sensitivity). Αυτή επιτυγχάνεται με προτυποποιημένες δοκιμασίες πρόκλησης βήχα που χρησιμοποιούν ουσίες όπως η καψαΐσίνη (προϊόν του κόκκινου πιπεριού), το κιτρικό οξύ κ.λπ.⁷³.

Οι διάφορες μελέτες της EYB έχουν οδηγήσει σε μία σειρά από ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις. Έχει βρεθεί, για παράδειγμα, ότι η διάμετρος των αεραγωγών – όπως αυτή εκτιμάται με τις πνευμονικές λειτουργίες – δεν σχετίζεται με την EYB⁷⁴. Οι παρατηρήσεις αυτές συμφωνούν με τα κλινικά ευρήματα, ότι δηλαδή η σοβαρότητα του βήχα δεν παρακολουθεί την πνευμονική λειτουργία ή τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα^{63,64}. Αντιθέτως, οι παραπάνω δείκτες παρουσιάζουν συσχέτιση με διαφόρους δείκτες ασθματικής φλεγμονής, όπως είναι η ηωσινοφιλία των πτυέλων και η ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP)⁷⁵. Επίσης, η EYB ανευρίσκεται αυξημένη σε ενηλίκους ασθενείς με ξηρό, αλλά όχι με παραγωγικό βήχα⁷⁶, γεγονός που επιβεβαιώνει τη διαφορετική παθοφυσιολογική προέλευση των δύο αυτών τύπων βήχα. Έχει ακόμη παρατηρηθεί ότι η EYB παρακολουθεί την πορεία του βήχα μετά από ίωση του ανώτερου αναπνευστικού ή λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και έχει καταδειχθεί η ύπαρξη EYB στη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση⁵⁹. Στα ασθματικά παιδιά όπου ο βήχας αποτελεί προέχον σύμπτωμα, η παρόξυνση της νόσου συνοδεύεται από παροδική αύξηση της EYB. Αντιθέτως, στα παιδιά που το άσθμα τους δεν εκδηλώνεται συνήθως με βήχα, η EYB δεν παρουσιάζει μεταβολές μεταξύ των περιόδων παρόξυνσης και εκείνων που η νόσος βρίσκεται υπό έλεγχο και δεν διαφέρει από εκείνη των υγιών μαρτύρων⁷⁴.

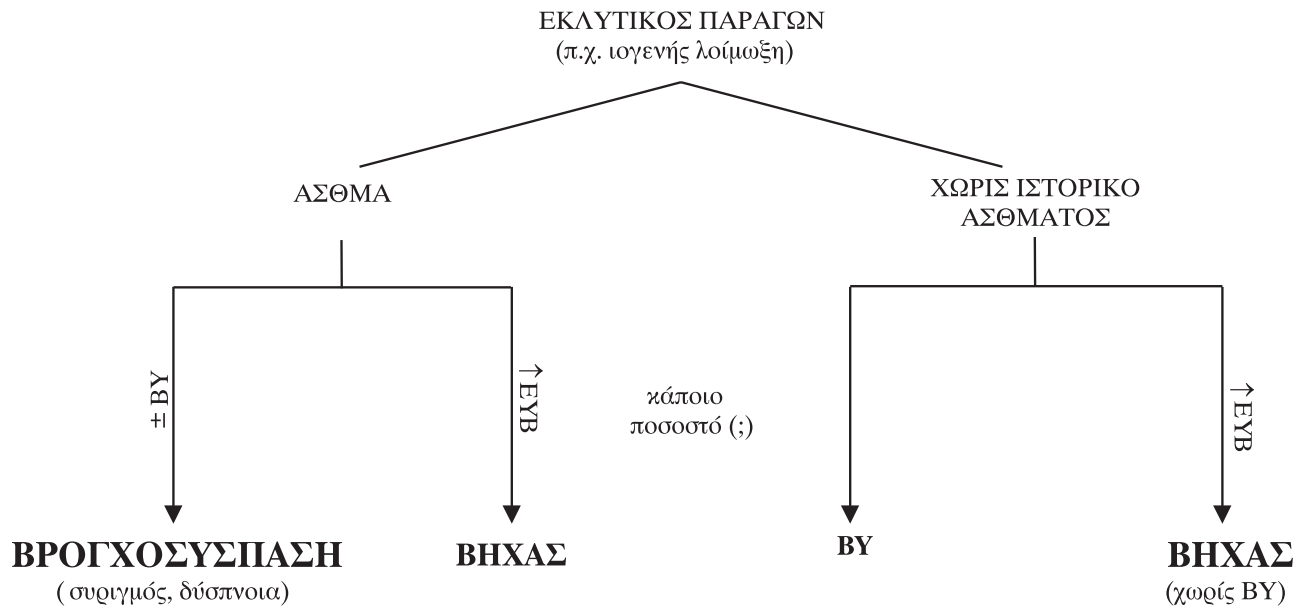
Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε αύξηση της EYB παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Έχουν ενοχοποιηθεί ποικίλοι μεσολαβητές στους αεραγωγούς, όπως ο CGRP (calcitonin-gene-related peptide)⁷⁷, η χρο-

νια φλεγμονή^{78,79}, οι ποιοτικές και ποσοτικές διαταραχές του επιφανειοδραστικού παράγοντα⁸⁰ καθώς και η έκθεση στα διάφορα ερεθίσματα των υπο-επιθηλιακών υποδοχέων βήχα λόγω αποφολίδωσης του βρογχικού επιθηλίου⁸¹. Σημαντικό ρόλο ίσως παίζει και η “νευρογενής φλεγμονή”, δηλαδή η κινητοποίηση μηχανισμού ανάλογου με εκείνον του πόνου^{82,83}. Ο μηχανισμός αυτός συνίσταται σε έκλυση μεσολαβητών φλεγμονής (νευροπεπτίδια, σεροτονίνη, βραδυκίνη, αραχιδονικό οξύ) με αποτέλεσμα την ευαισθητοποίηση κεντρομόλων αισθητικών ινών, οι οποίες υπό κανονικές συνθήκες είναι ανενεργείς⁸⁴⁻⁸⁶. Αν και η νευρογενής φλεγμονή είναι παρούσα στην παθοφυσιολογία του βήχα⁸⁷, ο ρόλος της στο άσθμα έχει αμφισβητηθεί^{86,88-90}. Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο του βήχα παίζει και η πολύπλοκη αλληλεπίδραση των C-ινών με τους ταχέως προσαρμοζόμενους υποδοχείς του βήχα (Rapidly Adapting Receptors, RAR)⁸⁷.

Βήχας, βρογχική υπεραντιδραστικότητα και άσθμα: Μία σύγχρονη υπόθεση εργασίας

Σύμφωνα με το κλασικό ερμηνευτικό πρότυπο του βήχα στο άσθμα, ο εκλυτικός παράγων οδηγεί σε BY, η οποία εκφράζεται κλινικά με συριγμό, βήχα και δύσπνοια. Το μοντέλο όμως αυτό, όπως έχει γίνει φανερό από τα προηγούμενα, δεν επαρκεί για να εξηγήσει τα επιδημιολογικά, τα κλινικά και τα πειραματικά δεδομένα.

Το σύγχρονο ερμηνευτικό πρότυπο είναι πιο πολύπλοκο και αποδίδεται σχηματικά στην Εικόνα 1⁹¹. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό η σχέση του βήχα, της BY, της αποπίας και του άσθματος είναι σύνθετη και όχι επαρκώς διευκρινισμένη. Τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα οδηγούν στα εξής συμπεράσματα: 1) Ο βήχας είναι μη ειδικό σύμπτωμα και όταν δεν συνοδεύεται από συριγμό ή εργαστηριακά ευρήματα απόφραξης, σπάνια οφείλεται σε άσθμα (βλέπε προηγούμενα επιδημιολογικά, κλινικά και πειραματικά δεδομένα). 2) Η BY δεν ταυτίζεται με το άσθμα, παρά το γεγονός ότι αυτή πράγματι ανευρίσκεται συχνότερα στους ασθματικούς ασθενείς. Έχει βρεθεί ότι ο επιπολασμός της BY στα ασυμπτωματικά παιδιά είναι 6,7-33%^{57,92,93}, ενώ αυτή απουσιάζει στο 6-33% των παιδιών με υποτροπιάζοντα συριγμό^{92,93}. Επίσης, οι τιμές των δεικτών φλεγμονής στα πτύελα των παιδιών είναι χαρακτηριστικές άσθματος



Εικόνα 1. Ερμηνευτικό μοντέλο βήχα με και χωρίς ιστορικό άσθματος. Όταν ο εκλυτικός παράγων επιδράσει σε ένα ασθματικό παιδί, προκαλεί συμπτώματα μέσω δύο διαφορετικών οδών: της βρογχοσύσπασης και του βήχα. Στους συμπτωματικούς ασθματικούς ασθενείς, ιδίως εκείνους με ήπιο άσθμα, είναι δυνατόν να μην υπάρχει βρογχική υπεραντιδραστικότητα (BY). Κάποιοι από αυτούς, κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της νόσου, εκδηλώνουν αύξηση της ευαισθησίας των υποδοχέων του βήχα (EYB), με αποτέλεσμα το σύμπτωμα του βήχα να προεξάγεται. Τα περισσότερα παιδιά που εκδηλώνουν βήχα ως μοναδικό σύμπτωμα δεν έχουν άσθμα, αλλά εμφανίζουν αύξηση της EYB. Μικρός αριθμός παιδιών με χρόνιο ή υποτροπιάζοντα βήχα παρουσιάζει BY και ίσως κάποια από τα παιδιά αυτά εκδηλώσουν άσθμα, το οποίο θα εκφρασθεί κυρίως με βήχα (BIA). (Από Chang AB⁹¹, τροποποιημένο).

(ηωσινοφιλία, αύξηση αριθμού σιτευτικών κυττάρων) μόνο στις περιπτώσεις που η BY συνοδεύεται από συμπτώματα⁹⁴. Πρόσφατα μάλιστα δείχθηκε ότι η ύπαρξη BY δεν ήταν ικανή να διαφοροδιαγνώσει τα παιδιά με βήχα από εκείνα με συριγμό, ενώ αντιθέτως η συχνότητα της ατοπίας (υψηλή IgE) διέφερε στις δύο ομάδες⁹⁵. Τα πράγματα περιπλέκονται ακόμη περισσότερο εάν ληφθεί υπ' όψιν ότι η BY παρουσιάζει διακυμάνσεις στο χρόνο και ότι αυτή μπορεί να οφείλεται στην ύπαρξη πρόσφατης ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού, υποεπιθηλιακής ίνωσης (remodeling) ή ατοπίας. 3) Ούτε η ατοπία παρουσιάζει μακροπρόθεσμα σταθερότητα στο ίδιο άτομο. Σε προοπτική μελέτη υπολογίστηκε ότι σε άτομα με θετική δερματική δοκιμασία νυγμού, αυτή αρνητικοποιήθηκε στο 5% του πληθυσμού μετά 3,5 έτη, ενώ στο ίδιο χρονικό διάστημα θετικοποιήθηκε στο 13% των μη ατοπικών ατόμων⁹⁶. Γενικώς, η ατοπία αυξάνεται με την ηλικία, ενώ η BY ελαττώνεται^{96,97}.

Επομένως, στους ανθρώπινους αεραγωγούς ο βήχας

και η βρογχοσύσπαση διαμεσολαβούνται από δύο διαφορετικές οδούς, οι οποίες μπορεί να ενεργοποιηθούν ξεχωριστά ή ταυτόχρονα, αναλόγως του ερεθίσματος. Στην περίπτωση των παιδιών με X-YB, ο εκλυτικός παράγων (πχ ιογενής λοίμωξη) πιθανόν να ενεργοποιεί και τις δύο οδούς, αλλά σαφώς υπερέχει εκείνη του βήχα, δηλαδή υπάρχει αύξηση της EYB. Δεν είναι μέχρι στιγμής γνωστό εάν στα ασυμπτωματικά παιδιά με BY υπάρχει αύξηση της EYB. Η μεγάλη προοπτική μελέτη που απαιτείται προκειμένου να απαντηθεί το ερώτημα αυτό δεν έχει προς το παρόν πραγματοποιηθεί.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική αγωγή του βήχα οφείλει να είναι αιτιολογική. Επί ειδικής μάλιστα θεραπείας, το ποσοστό επιτυχίας στους ενήλικους είναι, όπως ήδη αναφέρθηκε, ιδιαίτερα υψηλό. Η παράθεση της θεραπείας ενός εκάστου των αιτίων του βήχα βρίσκεται πέραν των προ-

θέσεων της ανασκόπησης αυτής. Εντούτοις, κρίνεται σκόπιμη η αναφορά στην αποτελεσματικότητα της συμπτωματικής φαρμακευτικής αντιμετώπισης του ενοχλητικού, μη ειδικού, ξηρού, υποτροπιάζοντος ή επίμονου βήχα που τόσο συχνά ταλαιπωρεί τα παιδιά και ανησυχεί τους γονείς τους.

Γενικώς, ο ρόλος της μη ειδικής αντιβηχικής φαρμακευτικής αγωγής είναι περιορισμένος, αν και εύλογα τίθεται το ερώτημα: “Αφού χορηγούνται αντιπυρετικά επί πυρετού και αναλγητικά επί πόνου, γιατί όχι αντιβηχικά επί ερεθιστικού, ενοχλητικού βήχα;”. Προκειμένου περί οπισθορρινικής ρύσης και μη αλλεργικής ρινίτιδας σε ενηλίκους ασθενείς προτείνεται ο συνδυασμός βρομφενιραμίνης και ψευδοεφεδρίνης, το ναπροξένιο ή το ιπρατρόπιο ενδορρινικά¹⁶. Ωστόσο, στα παιδιά ο συνδυασμός αντισταμινικού-αποσυμφορητικού⁹⁸, η κωδεΐνη και η δεξτρομεθορφάνη σε ικανές για την περίσταση δόσεις (κωδεΐνη: 5 mg για παιδιά από 18 μηνών έως 5 ετών και 10 mg για παιδιά 6-12 ετών πριν από τον ύπνο, δεξτρομεθορφάνη: 7,5 και 15 mg αντιστοίχως) δεν έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικότερα του placebo στην ελάττωση του βήχα^{99,100}.

Έχει ήδη αναφερθεί ότι οι β₂-διεγέρτες και τα εισπνεόμενα στεροειδή δεν είναι αποτελεσματικά έναντι του X-YB που δεν συνοδεύεται από απόφραξη των αεραγωγών^{65,66}. Σε μία μόνο πρόσφατη μελέτηδείχθηκε ότι σε παιδιά με νυκτερινό βήχα η χορήγηση πολύ υψηλής δόσης εισπνεόμενου στεροειδούς (φλουτικαζόνη 1000 μgr δύο φορές ημερησίως για 3 ημέρες και 500 μgr δύο φορές ημερησίως για άλλες 11 ημέρες) είχε ως αποτέλεσμα τη μέτρια πρόσθετη βελτίωση του βήχα σε σχέση με το placebo μετά από 14 συνολικά ημέρες θεραπείας. Πάντως, οι ίδιοι οι ερευνητές τονίζουν ότι προς το παρόν το θεραπευτικό αυτό σχήμα δεν μπορεί να συσταθεί ως θεραπεία ρουτίνας του νυκτερινού βήχα¹⁰¹.

Ο βήχας των παιδιών με άσθμα αντιμετωπίζεται με αντιασθματική αγωγή προσαρμοσμένη στο στάδιο της νόσου και στις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενή, σύμφωνα με τις ομοφωνίες για το άσθμα^{53,54,61}. Τα βρογχοδιασταλτικά και τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί να μην έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα έναντι του βήχα όσο έναντι της απόφραξης^{73,91}. Πρόσφαταδείχθηκε ότι τα εισπνεόμενα στεροειδή ελαττώνουν τόσο τον

ουδό του βήχα στην καψαΐσίνη, όσο και τη ΒΥ στη μεταχολίνη σε ασθματικούς ασθενείς¹⁰². Παρά ταύτα, στην ίδια μελέτη, ο ουδός στο βήχα δεν σχετιζόταν με την PD₂₀FEV₁, γεγονός το οποίο ενισχύει την άποψη ότι ο βήχας στο άσθμα μερικώς μόνο σχετίζεται με την ασθματική φλεγμονή. Ο ρόλος της επιθετικής αντιασθματικής αγωγής^{42,43} στη διάγνωση και αντιμετώπιση του ΒΙΑ είναι επισφαλής και πάντως δεν φαίνεται να έχει νόημα η μακροχρόνια εφαρμογή της. Ας σημειωθεί ότι σε όλες τις παλαιότερες μελέτες, όπου ο ΒΙΑ εθεωρείτο συνήθης διαγνωστική εκδοχή, η ανταπόκριση στην αντιασθματική αγωγή ήταν εμφανής ήδη από την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας^{35-37,39}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο X-YB αποτελεί καθημερινό παιδιατρικό πρόβλημα. Παρά το γεγονός ότι η διαφορική διάγνωση του βήχα είναι εξαιρετικά εκτενής, το προσεκτικό ιστορικό και η κλινική εξέταση μπορούν να αποκλείσουν –στις περισσότερες περιπτώσεις– τα σοβαρά αίτια του βήχα ή να θέσουν την υποψία συγκεκριμένης διάγνωσης, η επιβεβαίωση της οποίας θα επιχειρηθεί με επιλεκτική εργαστηριακή διερεύνηση.

Παρά την προσεκτική κλινική προσέγγιση, σε πολλά παιδιά με μόνο σύμπτωμα τον ξηρό X-YB δεν ανευρίσκεται ειδικό αίτιο. Στις περισσότερες περιπτώσεις το ερώτημα που τίθεται είναι εάν πρόκειται ή όχι για άσθμα. Η διάγνωση του άσθματος που εκφράζεται μόνο με βήχα έγινε δημοφιλής κατά τη δεκαετία του 1980, με συνέπεια πολλά παιδιά να λαμβάνουν για το βήχα τους μακροχρόνια αντιασθματική αγωγή που βασίζεται σε επισφαλή διαγνωστικά κριτήρια και οδηγεί σε φτωχά θεραπευτικά αποτελέσματα.

Πρόσφατα επιδημιολογικά, κλινικά και πειραματικά δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο βήχας που δεν συνοδεύεται από συριγμό σπανίως οφείλεται σε άσθμα και ότι η διαγνωστική και θεραπευτική χρήση των αντιασθματικών φαρμάκων πρέπει στις περιπτώσεις αυτές να γίνεται με περίσκεψη. Φαίνεται ότι η υπερδιάγνωση του άσθματος στα παιδιά είναι γεγονός πριν ακόμη παρέλθει το πρόβλημα της υποδιάγνωσης του^{21,103,104}!

SUMMARY

Chronic or recurrent cough in children. Is it asthma?

M.V. Anthrakopoulos

*Chronic or recurrent cough is extremely common in young children and the management of cough during childhood constitutes a diagnostic and therapeutic challenge for the general practitioner and the pulmonary specialist. The differential diagnosis encompasses a wide range of pathology, however in most instances clinical and laboratory investigations do not identify a specific cause. Usually the pressing question to the clinician is whether this common symptom is an expression of asthma (cough variant asthma). Recent epidemiological, clinical and laboratory evidence suggests that cough without wheeze most likely is not asthma. Cough and bronchoconstriction are probably mediated via two separate pathways that may be activated simultaneously or separately and can be selectively inhibited. There is little room for non-etiological pharmacological treatment of cough. The present review discusses the definition, epidemiology, diagnostic approach and treatment of chronic and recurrent cough in children. The complex relationship of cough, bronchial hyperreactivity, atopy and asthma are also reviewed and the need for thoughtful dispensing of anti-asthma medication in cough that is not accompanied by other characteristics of asthma is highlighted. **Pneumon 2003, 16(3):271-284.***

Key words: Chronic cough, recurrent cough, cough variant asthma, cough receptor sensitivity, capsaicin, neurogenic inflammation, asthma, bronchoconstriction, bronchial hyperreactivity, atopy

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Irwin RS, Boulet L-P, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, Ing AJ, McCool FD, O'Byrne P, Poe RH, Parakash UB, Pratter MR, Rubin BK. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114:(suppl 2) 133S-181S.
2. Morgan WJ, Taussig LM. The child with persistent cough. *Pediatr Rev* 1987; 8:249-253.
3. Kamei RK. Chronic cough in children. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38:593-606.
4. Μεσσαριτάκης Ι. Χρόνιος βήχας στα παιδιά. *Παιδιατρική* 1997; 60:182-191.
5. Μπούρος Δ. Οι υποδοχείς του βήχα. *Πνεύμων* 1993; 6:268-273.
6. Holinger LD, Sanders AD. Chronic cough in infants and children; an update. *Laryngoscope* 1991; 101:596-605.
7. Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM, Halonen M, Martinez FD. Recurrent cough in childhood and its relation to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1259-1265.
8. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H. Recurrent cough: natural history and significance in infancy and early childhood. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:256-261.
9. Clifford RD, Radford M, Howell JB, Holgate ST. Prevalence of respiratory symptoms among 7 and 11 year old schoolchildren and association with asthma. *Arch Dis Child* 1989; 64:1118-1125.
10. Clough JB, Holgate ST. Episodes of respiratory morbidity in children with cough and wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:48-53.
11. Kelly YJ, Brabin BJ, Milligan PJM, Reid JA, Heaf D, Pearson MG. Clinical significance of cough and wheeze in the diagnosis of asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75:489-493.
12. Munyard P, Bush A. How much coughing is normal? *Arch Dis Child* 1996; 74:531-534.
13. Kogan MG, Pappas G, Yu SM, Kotelchuk M. Over-the-counter medication use among preschool-age children. *JAMA* 1994; 272:1025-1030.
14. Australian Bureau of Statistics. National health survey – summary of results. Australia Government Publishing Service. Cat 4364.0.28; August 1997.
15. Anonymous. Top 10 drugs. *Aust Dis Child* 1996; 75:489-493.
16. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000; 343:1715-1721.
17. Chang AB, Asher MI. A review of cough in children. *J Asthma* 2001; 38:299-309.
18. Irwin RS, Pratter MR, Holland PS, Corwin RW, Hugh-

- es JP. Postnasal drip causes cough and is associated with reversible upper airway obstruction. *Chest* 1984; 85:346-352.
19. Bardin PG, Van Heerden BB, Joubert JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:82-88.
 20. Τσιλιγιάννης Θ. Βήχας: Προβληματισμοί στη διάγνωση και αντιμετώπιση. Από: Ελληνική Παιδιατρική Εταιρεία. (εκδ), 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υποειδικοτήτων της Παιδιατρικής, Τόμος Εισηγήσεων, σελ 21-26.
 21. Ανθρακόπουλος Μ. Διαγνωστική προσέγγιση άσματος παιδικής ηλικίας. Από: Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία. (εκδ), Άσμα και Περιβάλλον, Αθήνα, 2002; 220-237.
 22. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:640-647.
 23. Ing AJ, Ngu MC, Breslin BX. Chronic persistent cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1991; 46:479-483.
 24. Orenstein SR. Controversies in pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastro Nutrition* 1992; 14:338-348.
 25. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Int Med* 1996; 156:997-1003.
 26. Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Studies using proximal and distal pH monitoring. *Chest* 1994; 106:1793-1796.
 27. Laukka MA, Cameron AJ, Schei AJ. Gastroesophageal reflux and chronic cough: which comes first? *J Clin Gastro* 1994; 19:100-104.
 28. Kamei J, Kasuya Y. Antitussive effects of Ca²⁺ channel antagonists. *Eur J Pharmacol* 1992; 212:61-66.
 29. Johnston BT, Gideon RM, Castell DO. Excluding gastroesophageal reflux disease as the cause of chronic cough. *J Clin Gastro* 1996; 22:168-169.
 30. Treem WR, Davis PM, Hyams JS. Gastroesophageal reflux in the older child: presentation, response to treatment and long-term follow up. *Clin Pediatr* 1991; 30:435-440.
 31. Weinberger M. (ed), *Managing Asthma*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1990; 28.
 32. Glauser FL. Variant asthma. *Ann Allergy* 1972; 30:457-459.
 33. McFadden FR. Exertional dyspnea and cough as precludes to acute attacks of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975; 292:555-559.
 34. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979; 300:633-637.
 35. Konig P. Hidden asthma in children. *Am J Dis Child* 1981; 135:1053-1055.
 36. Cloutier MM, Loughlin GM. Chronic cough in children: a manifestation of airway hyperreactivity. *Pediatrics* 1981; 67:6-12.
 37. Hannaway PJ, Hopper GDK. Cough variant asthma in children. *JAMA* 1982; 247:206-208.
 38. Spelman R. Chronic or recurrent cough in children: a presentation of asthma? *J R Coll Gen Pract* 1982; 32:221-222.
 39. Yahav Y, Katznelson D, Benzaray S. Persistent cough – a forme-fruste of asthma. *Eur J Respir Dis* 1982; 63:43-46.
 40. Galvez RA, McLaughlin FJ, Levison H. The role of metacholine challenge in children with chronic cough. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:331-335.
 41. Spelman R. Two-year follow up of the management of chronic or recurrent cough in children according to an asthma protocol. *Br J Gen Pract* 1991; 41:406-409.
 42. Johnson D, Osborn LM. Cough variant asthma: A review of the clinical literature. *J Asthma* 1991; 28:85-90.
 43. Parks DP, Ahrens RC, Humphries CT, Weinberger MM. Chronic cough in childhood: approach to diagnosis and treatment. *J Pediatr* 1989; 115:856-862.
 44. McKenzie S. Cough-but is it asthma? *Arch Dis Child* 1994; 70:1-2.
 45. Brunekreef B, Groot B, Rijcken B, Hoek G, Steenbekkers A, de Boer A. Reproducibility of childhood respiratory symptom questions. *Eur Respir J* 1992; 5:930-935.
 46. Luyt DK, Burton PR, Simpson H. Epidemiological study of wheeze, doctor diagnosed asthma, and cough in pre-school children in Leicestershire. *Br Med J* 1993; 306:1386-1390.
 47. Archer LNJ, Simpson H. Night cough counts and diary card scores in asthma. *Arch Dis Child* 1985; 60:473-474.
 48. Hsu JY, Stone RA, Logan-Sinclair RB, Worsdell M, Busst CM, Chung KF. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur Respir J* 1994; 7:1246-1253.
 49. Chang AB, Newman RG, Phelan PD, Robertson CF. A new use for an old Holter monitor: an ambulatory cough meter. *Eur Respir J* 1997; 10:1637-1639.
 50. Dales RE, Spitzer WO, Schechter MT, Suissa S. The influence of psychological status on respiratory symptom reporting. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1459-1463.

51. Piirila P, Sovijarvi ARA. Objective assessment of cough. *Eur Respir J* 1995; 8:1949-1956.
52. Chang AB, Robertson CF, Newman RG, Carlin JB, Phelan PD. The subjective scoring of cough: parent-completed vs child completed diary cards vs an objective method. *Eur Respir J* 1998; 11:743-747.
53. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJA. Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25:1-17.
54. The British Thoracic Society, The National Asthma Campaign, The Royal College of Physicians of London in association with the General Practitioner in Asthma Group, the British Association of Accident and Emergency Medicine, the British Paediatric Respiratory Society and the Royal College of Paediatrics and Child Health. The British guidelines on asthma management. 1995 review and position statement. *Thorax* 1997; 52(suppl 1):S1-S21.
55. Comino E Mitchell CA, Bauman A, Henry RL, Robertson CF, Abramson MJ, Ruffin RL. Asthma management in Eastern Australia, 1990 and 1993. *Med J Aust* 1996; 164:403-406.
56. Ninan TK, Macdonald L, Russell G. Persistent nocturnal cough in childhood: a population based study. *Arch Dis Child* 1995; 73:403-407.
57. Sears MR, Jones DT, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children. *Thorax* 1986; 41:283-289.
58. Clough JB, Williams JD, Holgate ST. Profile of bronchial responsiveness in children with respiratory symptoms. *Arch Dis Child* 1992; 67:574-579.
59. Chang AB, Phelan PD, Sawyer PD, Robertson CF. Airway hyperresponsiveness and cough-receptor sensitivity in children with recurrent cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1935-1939.
60. Corrao WM. Chronic persistent cough: diagnosis and treatment update. *Pediatr Ann* 1996; 25:162-168.
61. Global strategy for asthma management and prevention (GINA). NIH/NHLBI, Revised 2002; 114.
62. Μπιτσάκου Χ. Ο βήχας στο άσθμα. *Πνεύμων* 2000; 13:57-63.
63. Hoskyns EW, Beardsmore CS, Simpson H. Chronic night cough and asthma severity in children with stable asthma. *Eur J Pediatr* 1995; 154:320-325.
64. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H. Night cough in a population-based sample of children: characteristics, relation to symptoms and associations with measures of asthma severity. *Eur Respir J* 1996; 9:65-71.
65. Hoskyns EW, Thomson A, Decker E, Hutchins A. Effect of controlled release salbutamol on nocturnal cough and asthma. *Arch Dis Child* 1991; 66:1209-1212.
66. Chang AB, Phelan PD, Carlin JB, Sawyer SM, Robertson CF. A randomised controlled trial of inhaled salbutamol and beclomethasone for recurrent cough. *Arch Dis Child* 1998; 79:6-11.
67. Choudry NB, Fuller RW, Anderson N, Karlsson L. Separation of cough and reflex bronchoconstriction by inhaled local anaesthetics. *Eur Respir J* 1990; 3:597-583.
68. Fuller RW, Karlsson L, Choudry NB, Pride NB. Effect of inhaled and systemic opiates on responses to inhaled capsaicin in humans. *J Appl Physiol* 1988; 65:1125-1130.
69. Sheppard D, Rizk NW, Boushey HA, Bethel RA. Mechanism of cough and bronchoconstriction induced by distilled water aerosol. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:691-694.
70. Fujimura M, Sakamoto S, Kammino Y, Matsuda T. Effects of methacholine induced bronchoconstriction and procaterol induced bronchodilation on cough receptor sensitivity to inhaled capsaicin and tartaric acid. *Thorax* 1992; 47:441-445.
71. Fahy JV, Wong HH, Geppetti P, Reis JM, Harris SC, Maclean DB, Nadel JA, Boushey HA. Effect of NK1 receptor antagonist (CP-99,994) on hypertonic saline-induced bronchoconstriction and cough in male asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:879-884.
72. Shimizu T, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Relationship between the acid-induced cough response and airway responsiveness and obstruction in children with asthma. *Thorax* 1996; 51:284-287.
73. Μπιτσάκου Χ. Δοκιμασίες πρόκλησης βήχα. *Πνεύμων* 1999; 12:163-167.
74. Chang AB, Phelan PD, Robertson CF. Cough receptor sensitivity in children with acute and non-acute asthma. *Thorax* 1997; 52:770-774.
75. Pizzichini MMM, Pizzichini E, Clelland L, Efthimiadis A, Mahony J, Dolovich J, Hargreave FE. Sputum in severe exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1501-1508.
76. O'Connell F, Thomas VE, Studham JM, Pride NB, Fuller RW. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respir Med* 1996; 90:279-286.
77. O'Connell F, Springall DR, Moradoghli-Haftvani A, Krausz T, Price D, Fuller RW, Polak JM, Pride NB.

- Abnormal intraepithelial airway nerves in persistent unexplained cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2068-2075.
78. Fujimura M, Kamio Y, Kasahara K, Bando T, Hashimoto T, Matsuda T. Prostanoids and cough response to capsaicin in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1995; 8:1499-1505.
 79. Boulet L, Milot J, Boutet M, George F, Laviolette M. airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:482-489.
 80. Higenbottam T. Cough induced by changes of ionic composition of airway surface liquid. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20:553-562.
 81. Hills BA. Asthma: is there an airway receptor barrier? *Thorax* 1996; 51:773-776.
 82. Woolf CJ. Generation of acute pain: central mechanisms. *Br Med Bull* 1991; 47:523-533.
 83. Nadel JA, Borson DB. Modulation of neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:533-536.
 84. Rang HP, Bevan S, Dray A. Chemical activation of nociceptive peripheral neurons. *Br Med Bull* 1991; 47:534-548.
 85. Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG. Neuropeptides in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1187-1198.
 86. Barnes PJ. What is the role of nerves in chronic asthma and symptoms? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:S5-S8.
 87. Widdicombe JG. Sensory neurophysiology of the cough reflex. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:84-90.
 88. Solway J, Leff AR. Sensory neuropeptides and airway function. *J Appl Physiol* 1991; 71:2077-2087.
 89. Joos GF, Germonpre PR, Pauwels RA. Neurogenic inflammation in human airways: Is it important? *Thorax* 1995; 50:217-219.
 90. Evans DJ, Coulby LJ, O'Connor BJ. Effect of allergen challenge on airway responsiveness to histamine and sodium metabisulfite in mild asthma. *Thorax* 1996; 51:1185-1191.
 91. Chang AB. Cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:59-70.
 92. Lee DA, Winslow NR, Speight ANP, Hey EN. Prevalence and spectrum of asthma in childhood. *Br Med J [Clin Res]* 1983; 286:1256-1258.
 93. Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian children. I. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin Allergy* 1987; 17:271-281.
 94. Pin I, Radford S, Kolendowicz R, Jennings B, Denburg JA, Hargreave FE, Dolovich J. Airway inflammation in symptomatic and asymptomatic children with methacholine hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1993; 6:1249-1256.
 95. McKenzie SA, Mylonopoulou M, Bridge PD. Bronchodilator responsiveness and atopy in 5-10-yr-old coughers. *Eur Respir J* 2001; 18:977-981.
 96. Forastiere F, Corbo GM, Dell'orco V, Pistelli R, Agsbiti N, Kriebel D. A longitudinal evaluation of bronchial responsiveness to methacholine in children: role of baseline lung function, gender and change in atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1098-1104.
 97. Crane J, O'Donnell TV, Prior IA, Waite DA. The relationships between atopy, bronchial hyperresponsiveness, and a family history of asthma: a cross-sectional study of migrant Tokelauan children in New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:768-772.
 98. Clemens CJ, Taylor JA, Almquist JR, Quinn HC, Meh-ta A, Naylor GS. Is an antihistamine-decongestant combination effective in temporarily relieving symptoms of common cold in preschool children? *J Pediatr* 1997; 130:463-466.
 99. Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr* 1993; 122:799-802.
 100. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough syrups in pediatrics. *Pediatrics* 1978; 62:118-122.
 101. Davies MJ, Fuller P, Picciotto A, McKenzie SA. Persistent nocturnal cough randomised controlled trial of high dose inhaled corticosteroid. *Arch Dis Child* 1999; 81:38-44.
 102. Di Franco A, Dente FL, Giannini D, Vagaggini B, Conti I, Macchioli P, Scuorti L, Taccola M, Bacci E, Paggiaro PL. Effects of inhaled corticosteroids on cough threshold in patients with bronchial asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14:35-40.
 103. Chang AB. Isolated cough: probably not asthma. *Arch Dis Child* 1999; 80:211-213.
 104. Keeley DJ, Silverman M. Are we too ready to diagnose asthma in children? *Thorax* 1999; 54:625-628.

Χημειοθεραπεία σε ανεγχείρητο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Ένα δίλημμα βρίσκει την απάντησή του

Κ.Ν. Συρίγος¹,
Ι. Ντάννος²

¹Ογκολογική Μονάδα, Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο "Η Σωτηρία",
²Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο "Η Σωτηρία"

Λέξεις κλειδιά: Χρόνιος βήχας, υποτροπιάζων βήχας, βήχας ισοδύναμος άσθματος, ευαισθησία υποδοχέων βήχα, καψαΐσίνη, νευρογενής φλεγμονή, άσθμα, βρογχοσύσπαση, βρογχική υπεραντιδραστικότητα, αποπία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Αν και παλαιότερα υπήρχε έντονος σκεπτικισμός για το ρόλο της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με ανεγχείρητο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), τυχαιοποιημένες μελέτες της δεκαετίας του '80 και οι μεταanalύσεις που ακολουθήσαν, έδειξαν ότι η χρησιμοποίηση της πλατίνας βελτιώνει την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Αργότερα, με την εισαγωγή νεότερων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως η γεμισιταμίνη, η πακλιταξέλη, η δοσεταξέλη και η βινορελμίνη, η χορήγηση χημειοθεραπείας καθιερώθηκε ως θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς αυτούς. Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει την αποτελεσματικότητα και τοξικότητα των πλέον συχνά χρησιμοποιούμενων χημειοθεραπευτικών και παρουσιάζει τις ερευνητικές κατευθύνσεις των μελετών που βρίσκονται υπό εξέλιξη. *Πνεύμων 2003, 16(3):285-288.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο και στα δύο φύλα, αφού έχει υπολογισθεί ότι κατά το έτος 2000 διαγνώσθηκαν σε όλο το κόσμο 1,2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα¹. Περίπου 80% των νεοπλασιών κατατάσσονται ιστολογικά στο μη μικροκυτταρικό τύπο, του οποίου η πενταετής επιβίωση σε όλα τα στάδια περιορίζεται στο απογοητευτικό ποσοστό του 14%². Η χειρουργική αντιμετώπιση είναι η θεραπεία εκλογής, αλλά μόνο ποσοστό 20% των όγκων είναι κατάλληλοι για δυνητικά θεραπευτική εκτομή. Μικρή επιπλέον αναλογία ασθενών, που συνήθως παρουσιάζονται με τοπικά εκτεταμένη νόσο, υποβάλλονται σε ριζική ακτινοθεραπεία θώρακα.

Κατά το παρελθόν επικρατούσε απαισιοδοξία σχετικά με το ρόλο της χημειοθεραπείας στο ΜΜΚΠ, κυρίως γιατί η χορηγούμενη θεραπεία, που είχε βάση τους αλκυλιούντες παράγοντες, συνοδευόταν από βραχύτερη

Αλληλογραφία:

Κ. Συρίγος,
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας
Ογκολογικό Τμήμα, 3η Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο "Σωτηρία"
Λ. Μεσογείων 152, Αθήνα, Τ.Κ 115 27
Τηλ: 210-7781035/3010.7719975
Fax: 210-7719981/3010.7778838
e-mail: knsyrigos@usa.net

επιβίωση και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτό αποτελούσε ιδιαίτερα σημαντικό μειονέκτημα, καθώς η πλειονότητα των ασθενών (ποσοστό περίπου 85%) παρουσίαζαν μεταστατική νόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η διχογνωμία σχετικά με το αν υπήρχε θεραπευτικό όφελος και παράταση στην επιβίωση από τη χημειοθεραπεία, καθώς και η εισαγωγή στη κλινική πράξη των αλάτων της πλατίνας, οδήγησε, από τη δεκαετία του '80 και μετά, στη διενέργεια τυχαιοποιημένων μελετών που συνέκριναν τη χορήγηση αντινεοπλασματικών παραγόντων με τη βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή (Best Supportive Care, BSC). Ακολούθησε η χρησιμοποίηση νεότερων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως η γεμισταμίνη, οι ταξάνες και η βινορελβίνη και η χημειοθεραπεία έχει πλέον καθιερωθεί ως η κύρια θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό καρκίνου του πνεύμονα.

Η παρούσα βραχεία ανασκόπηση εστιάζεται στο κλινικό όφελος των ασθενών με ΜΜΚΠ από τη χημειοθεραπεία και παρουσιάζει τις προοπτικές που διαγράφονται στον τομέα αυτό.

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΠΛΑΤΙΝΑ

Η πλατίνα ήταν ο πρώτος χημειοθεραπευτικός παράγοντας ο οποίος, ως μονοθεραπεία, έδειξε να βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ με ποσοστό ανταπόκρισης περίπου 20%³. Επιπλέον, η μεταανάλυση των στοιχείων από 9.387 ασθενείς που συμμετείχαν σε 52 τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξε ότι η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα βελτίωσε την επιβίωση σε όλα τα στάδια του NSCLC συγκρινόμενη με την άριστη υποστηρικτική αγωγή (σε στάδια ΙΙΒ/ΙV), την ακτινοθεραπεία (σε ανεγγχείρητο στάδιο ΙΙΙ) ή τη χειρουργική θεραπεία (σε στάδια Ι-ΙΙΙΑ), όταν αυτές επιλέγονταν ως μονοθεραπείες⁴. Ειδικότερα για τους ανεγγχείρητους ασθενείς με ΜΜΚΠ η διάμεση επιβίωση βελτιώθηκε κατά δύο μήνες και η επιβίωση ενός έτους κατά 10% (από 10-15% σε 20-25%)⁴. Πέρα από την αντικειμενική, υπήρξε και υποκειμενική βελτίωση των ατόμων που έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση τη πλατίνα, σε σύγκριση με τη BSC (και την ακτινοθεραπεία, όπου υπήρχε ένδειξη). Συγκεκριμένα, 78% και 66% των ασθενών σταδίου ΙΙΙ και ΙV αντίστοιχα, ανακουφίστηκαν από τα συμπτώματα του καρκίνου, αν

και περιορισμένο ποσοστό από αυτούς είχαν αντικειμενική ανταπόκριση στη θεραπεία (50 και 25% των ασθενών με στάδια ΙΙΙ και ΙV αντίστοιχα)^{5,6}. Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και με τη καρβοπλατίνα, η οποία είναι καλύτερα ανεκτή μια και έχει λιγότερο νεφροτοξική και εμετογόνο δράση.

ΤΑΞΑΝΕΣ

Η πακλιταξέλη, η παλαιότερη ταξάνη, είναι ένας αντιμικροσωληναριακός παράγοντας που τροποποιεί την ισορροπία του καρκινικού κυττάρου προς την κατεύθυνση της συσσώρευσης των μικροσωληναρίων και σταθεροποιεί το σχηματισμό των πολυμερών της τουμουλίνης, διακόπτοντας τη συνήθη δυναμική αναδιοργάνωση του μικροσωληναριακού δικτύου, η οποία είναι απαραίτητη για τη μεσόφαση και τη μίτωση⁷. Χορήγησή της σε τοπικά προχωρημένο και μεταστατικό ΜΜΚΠ έδειξαν ποσοστά ανταπόκρισης της τάξης του 21-24% και ιδιαίτερα βελτιωμένο ποσοστό ετήσιας επιβίωσης (40%)^{8,9}. Πιο πρόσφατες μελέτες εβδομαδιαίων εγχύσεων (dose-dense schedules), είχαν ως αποτέλεσμα ανταπόκριση σε ποσοστό 56% και ποσοστό επιβίωσης ενός έτους 53%, μολονότι η μυελοκαταστολή και η νευροτοξικότητα περιορίζουν το μέγεθος της δόσης¹⁰. Ο συνδυασμός της πακλιταξέλης με την πλατίνα ή την καρβοπλατίνα παρέχει σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ανταποκρίσεων και αύξηση της συνολικής επιβίωσης, κυρίως σε ασθενείς σταδίου ΙΙΒ. Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν η μυελοκαταστολή, η νευροτοξικότητα και η νεφροτοξικότητα¹¹⁻¹⁴. Λόγω της ευκολίας στη χορήγηση και της περιορισμένης τοξικότητας, ο συνδυασμός πακλιταξέλη-καρβοπλατίνα αποτελεί μια από τις πιο δημοφιλείς επιλογές για ασθενείς με ΜΜΚΠ στις ΗΠΑ.

Η δοσιταξέλη, μια νεότερη ταξάνη, έχει φανεί αποτελεσματική τόσο ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ επιτυγχάνοντας ποσοστά ανταπόκρισης της τάξης του 33-54% και ποσοστά ετήσιας επιβίωσης 45-52%¹⁵, όσο και σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (ποσοστά ανταπόκρισης και ετήσιας επιβίωσης 15-21% και 25-44%, αντίστοιχα)¹⁶. Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε από τη χορήγηση της δοσιταξέλης ήταν η μυελοτοξικότητα, με δευ-

τερεύουσες τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας, τις αλλοιώσεις των ονύχων και σπανιότερα τις εξαγγειώσεις και τα περιφερικά οιδήματα. Όσον αφορά στο συνδυασμό δοσιταξέλη-πλατίνα, τα ποσοστά ανταπόκρισης κυμάνθηκαν μεταξύ 21 και 48% και η διάμεση επιβίωση υπερέβη τους 10 μήνες¹⁷.

ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Τρεις νέοι παράγοντες και συγκεκριμένα η βινορελμπίνη, η γεμισιταμπίνη και η ιρινοτεκάνη έχειδειχθεί ότι παρέχουν αντικειμενικές ανταποκρίσεις σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20% σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ. Σε μελέτες φάσης II η βινορελμπίνη ως μονοθεραπεία επέφερε ποσοστό ανταπόκρισης 20%, η γεμισιταμπίνη 21% και η ιρινοτεκάνη 27%, ενώ η διάμεση επιβίωση ήταν 33, 41 και 35 εβδομάδες, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά είναι πολύ καλύτερα από εκείνα που έχουν αναφερθεί για την πλατίνα ή για παλαιότερους παράγοντες. Επιπλέον, όταν ο καθένας από τους νέους παράγοντες συνδυάζεται με την πλατίνα παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά ανταπόκρισης και μεγαλύτεροι χρόνοι επιβίωσης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Ειδικότερα, η χορήγηση των συνδυασμών βινορελμπίνη-πλατίνα, γεμισιταμπίνη-πλατίνα και ιρινοτεκάνη-πλατίνα είχε ως αποτέλεσμα ποσοστά ανταπόκρισης 41, 47 και 44% και διάμεση επιβίωση 38, 57 και 34 εβδομάδες, αντίστοιχα¹⁸.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρ' όλες τις προόδους που αναφέρθηκαν ανωτέ-

ρω, η συνολική αντιμετώπιση του ΜΜΚΠ παραμένει απογοητευτική, καθώς η συνολική πενταετής επιβίωση δεν ξεπερνά το 14%. Παράλληλα η έρευνα συνεχίζεται με εντατικούς ρυθμούς. Κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για να προσδιοριστεί ο πλέον αποτελεσματικός και λιγότερο τοξικός συνδυασμός κυτταροτοξικών παραγόντων. Επιπλέον, νέα φάρμακα βρίσκονται σε ανάπτυξη. Η οξαλιπλατίνη είναι ένα σχετικά καινούργιο παράγωγο της πλατίνης, δομικά παρόμοιο με τη πλατίνα και την καρβοπλατίνα, αλλά με αρκετά διαφορετικό προκλινικό φάσμα δραστηριότητας. Παρουσιάζει το σημαντικό πλεονέκτημα της δραστηριότητας έναντι πολλών ανθεκτικών στη πλατίνα ασθενών με ΜΜΚΠ. Η τεγκαφούρη (UFT), μια από το στόμα χορηγούμενη φθοριωμένη πυριμιδίνη, αν και ως μονοθεραπεία έχει περιορισμένη δραστηριότητα, φαίνεται ότι έχει συνεργική δράση με τη πλατίνα. Το MTA (Pemetrexed Disodium) είναι ένας νέος ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος με πολλούς στόχους, ο οποίος αναστέλλει τρία τουλάχιστον ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των φυλλικών και τη σύνθεση του DNA. Σε μελέτες φάσης II, ο παράγοντας αυτός είχε ευρεία αντινεοπλασματική δραστηριότητα σε ποικίλους συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένου και του ΜΜΚΠ. Τέλος, βιολογικοί παράγοντες που αναστέλλουν τη νεοαγγειογένεση ή τις μεταλλοπρωτεϊνάσες ή δεσμεύουν υποδοχείς αυξητικών παραγόντων βρίσκονται ήδη σε αξιολόγηση φάσης I-II, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Θεωρούμε ότι οι γιατροί που έχουν την ευθύνη απόμων με ΜΜΚΠ θα πρέπει να ενθαρρύνουν τους ασθενείς τους να συμμετέχουν σε καλά οργανωμένες κλινικές μελέτες.

SUMMARY

Chemotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer. The answer to a dilemma

K.N. Sirigos, J. Ntanos

*In the past there was significant scepticism for the role of chemotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC). Nevertheless, randomised trials of the 80's and the meta-analysis that followed demonstrated that the use of cisplatin improves overall survival and the quality of life of these patients. Later, the introduction of newer cytotoxic agents, such as gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and vinorelbine established the role of chemotherapy as main treatment of inoperable NSCLC patients. We thoroughly reviewed the efficacy and toxicity of the most commonly used chemotherapy agents and we present data of ongoing studies. **Pneumon 2003, 16(3):285-288.***

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-43.
2. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
3. Bunn PA Jr. The expanding role of cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1989; 16(suppl 6): 10-21.
4. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: meta-analysis using updated data in individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
5. Billingham LJ, Cullen MH, Woods J, et al. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in non-small cell lung cancer: results of a randomized trial evaluating palliation and quality of life. *Lung Cancer* 1997; 8(suppl 1): 9A
6. Ellis PA, Smith IE, Hardy JR, et al. Symptom relief with MVP (mitomycin C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 366-370
7. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). *N Engl J Med* 1995; 332: 1004-1014.
8. Chang AY, Kim K, Glick J, et al. Phase II study of Taxol, merbarone, and piroxantrone in stage IV non-small-cell lung cancer: The Eastern Cooperative Oncology Group Results. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 388-394
9. Murphy WK, Fossella FV, Winn RJ, et al. Phase II study of Taxol in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 384-388.
10. Akerley W, Choy H, Safran H, et al. Weekly paclitaxel: marked activity, diminished toxicity and platelet stimulating effect. *Lung Cancer* 1997; 18: 19^A.
11. Belli L, LeChevalier T, Gottfried M, et al. Phase I-II trial of paclitaxel (Taxol) and cisplatin in previously untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol Ann Meet* 1995; 14: 350.
12. Bonomi PD, Kim K, Chang A, et al. Phase III trial comparing etoposide (E) cisplatin versus Taxol (T) with cisplatin G-CSF (G) versus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) *Proc Am Soc Clin Oncol Ann Meet* 1996; 15: 382
13. Johnson DH, Paul DM, Hande KR, et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2054-2060
14. Giaccone G, Huizing M, Postmus PE, et al. Dose-finding and sequencing study of paclitaxel and carboplatin in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1995; 22: 78-82.
15. Syrigos KN, Dionellis G, Alevyzaki F, et al. Biweekly administration of Docetaxel and Gemcitabine in patients with NSCLC: a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol Ann Meet* 2001; 20: 2791A.
16. Gandara DR, Vokes E, Green M, et al. Docetaxel (Taxotere) in platinum-treated non-small cell lung cancer (NSCLC): confirmation of prolonged survival in a multicenter trial. *Proc Am Soc Clin Oncol Ann Meet* 1996; 16: 508A
17. Androulakis N, Dimopoulos AM, Kourousis C, et al. First-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with docetaxel and cisplatin: a multicenter phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol Ann Meet* 1997; 16: 461A.
18. Bunn PA Jr, Kelly K. New combinations in the treatment of lung cancer: a time for optimism. *Chest* 2000; 117: 138S-143S.

Μοριακοί μηχανισμοί και απόπτωση στην παθογένεια της φυματίωσης

Γ. Ράμμος¹,
Σ. Ζιάκκα²

¹Δρ Ειδικός Παθολόγος, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Ναυπλίου και ²Δρ Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β' Νεφρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου "Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού".

Λέξεις κλειδιά: απόπτωση, κυτταροκίνες, κυτταροπλασματική φωσφολιπάση, κυψελιδικά μακροφάγα, λιποαραβινομαννάνη, μιτοχόνδρια, μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης, τυροσινική φωσφατάση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η φυματίωση παραμένει μέχρι και σήμερα η κύρια αιτία θανάτου από λοιμώδη αίτια σε παγκόσμιο επίπεδο, ενώ στοιχεία της νόσου έχουν βρεθεί σε μούμιες ηλικίας μέχρις και 5.000 ετών. Ο συνδυασμός των παραπάνω στοιχείων επιβεβαιώνει ότι το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης διαθέτει ανθεκτικότητα, μεταβλητότητα της λοιμογόνου ικανότητάς του και διάφορους μηχανισμούς άμυνας έναντι αυτών του ξενιστή που επέτρεψαν και την επιβίωσή του δια μέσου των αιώνων. Η γνώση των μοριακών μηχανισμών με τους οποίους υλοποιείται η απόπτωση, η οποία αποτελεί τη βασική άμυνα των μακροφάγων, η δράση των κυτταροκινών καθώς και αυτή των λοιμογόνων στοιχείων του μυκοβακτηριδίου, σε συνδυασμό με τη διευκρίνιση του ρόλου και άλλων στοιχείων όπως του μονοξειδίου του αζώτου και του ασβεστίου θα δώσει πιθανόν στο μέλλον, δυνατότητες θεραπευτικής επέμβασης πέραν των γνωστών αντιμικροβιακών σχημάτων. *Πνεύμων 2003, 16(3):289-305.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φυματίωση κατέχει την έβδομη θέση παγκοσμίως στον πίνακα αιτιών νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ετησίως καταγράφονται περίπου 8 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις της νόσου και 2-3 εκατομμύρια θάνατοι, ενώ υπολογίζεται ότι θα εμφανισθούν 225 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις και 79 εκατομμύρια θάνατοι έως το 2030. Η φυματίωση παραμένει υπεύθυνη για το 26% των θανάτων των ενηλίκων παγκοσμίως που θα μπορούσαν να προληφθούν. Ένα από τα θεμελιώδη ερωτήματα στην έρευνα της φυματίωσης είναι εάν η ικανότητα του μυκοβακτηριδίου βαρύνει περισσότερο στην παθογένεια της νόσου ή η δυνατότητα της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή¹.

Η παθογενετική ικανότητα των μικροοργανισμών σχετίζεται με την ικανότητά τους να επιβιώνουν και να πολλαπλασιάζονται με τη χρήση κυτταρικών συστατικών του ξενιστή αλλά και με την ανάπτυξη μηχανι-

σμών άμυνας έναντι του ξενιστή. Παράδειγμα για τη χρήση των συστατικών του ξενιστή είναι το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (ΜΦ) σε σχέση με τα μακροφάγα. Ενώ η φυσιολογική λειτουργία των μακροφάγων είναι η εγκόλπωση και η καταστροφή των μικροοργανισμών, παραδόξως το ΜΦ δημιουργεί τρόπους μακροχρόνιας παραμονής και επιβίωσης εντός αυτών².

Η μόλυνση από το ΜΦ εμφανίζεται μέσω της αναπνευστικής οδού κατόπιν εισπνοής σταγονιδίων που περιέχουν τους βακίλλους. Οι βάκιλλοι εν συνεχεία προσλαμβάνονται από τα κυψελιδικά μακροφάγα (ΚΜ) τα οποία και αντιπροσωπεύουν την κύρια πρωτοπαθή φυματιώδη εστία όπου το ΜΦ είτε θα παραμείνει σιωπηλό είτε θα πολλαπλασιασθεί. Τα μακροφάγα καταστρέφουν τα περισσότερα είδη βακτηριδίων μετά τη φαγοκυττάρωσή τους, όμως στην περίπτωση του ΜΦ αυτό δεν ισχύει. Το ΜΦ έχει αναπτύξει ομόλογους διεγέρτες για τουλάχιστον επτά υποδοχείς στην επιφάνεια των μακροφάγων, αυτό σημαίνει ότι η είσοδός του στα μακροφάγα του προσφέρει ευνοϊκό περιβάλλον για την επιβίωση και ανάπτυξή του³. Πράγματι, η αφαίρεση των ΚΜ από ποντίκια που μολύνθηκαν με ΜΦ υπήρξε προστατευτική για αυτά, γεγονός ενδεικτικό ότι τα ΚΜ μπορεί να είναι περισσότερο προστατευτικά παρά βλαβερά για το ΜΦ⁴.

Κατά τα πρώιμα στάδια της λοίμωξης, ο έλεγχος της ενδοκυττάριας βακτηριδιακής επιβίωσης και πολλαπλασιασμού του ΜΦ εξαρτάται από την πρωτογενή (innate) αντίσταση. Έτσι, τα μακροφάγα που εκπροσωπούν την πρωτογενή αντίσταση, εμφανίζουν διάφορους μηχανισμούς με σκοπό την εξουδετέρωση του ΜΦ, που περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων την απόπτωση, τις μεταβολές του pH των φαγολυσοσωμάτων, την παραγωγή ελευθέρων οξειδωτικών ριζών, την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα μεταγραφής kB (Nuclear Factor kB) ο οποίος θα οδηγήσει στην παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) και των ενδιάμεσων προϊόντων αντίδρασης του αζώτου (reactive nitrogen intermediates, RNI), καθώς και στην παραγωγή κυτταροκινών^{5,6}.

Ακολούθως θα αναφερθούν τα υπάρχοντα στοιχεία για την απόπτωση των μακροφάγων σε σχέση με τη φυματίωση, οι παράγοντες του ξενιστή που ευνοούν την απόπτωση και ο τρόπος εξουδετέρωσης αυτών από αντίστοιχους μηχανισμούς του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης.

ΑΠΟΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΝΕΚΡΩΣΗ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Σύμφωνα με μορφολογικές μεταβολές, ο κυτταρικός θάνατος στα θηλαστικά διακρίνεται σε δύο τύπους: τη νέκρωση και την απόπτωση.

A) Τραυματικά αίτια, όπως μηχανική βλάβη ή έκθεση σε τοξικές χημικές ουσίες οδηγούν σε κυτταρική νέκρωση. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα κύτταρα διογκώνονται, μετά την είσοδο ύδατος και ηλεκτρολυτών, λόγω αποδιοργάνωσης της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, το κύτταρο διασπάται και το περιεχόμενο αυτού εξέρχεται με αποτέλεσμα τη φλεγμονή των γειτονικών ιστών⁹.

B) Η απόπτωση γνωστή και ως “προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος” ή “κυτταρική αυτοκτονία” αποτελεί ένα μηχανισμό με κυρίαρχο ρόλο στη νόσο και την υγεία, ρυθμιζόμενο γονιδιακά ώστε να διατηρείται η αρχιτεκτονική των ιστών και να ελαχιστοποιείται η φλεγμονή⁷. Η απόπτωση χαρακτηρίζεται από διάσπαση των μιτοχονδρίων και απελευθέρωση του κυτοχρώματος c (cytochrome c), διάσπαση και διαμερισματοποίηση της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, αλλά με διατήρηση της ακεραιότητας αυτής, ρευστοποίηση και κατακερματισμό του πυρήνα καθώς και εκτεταμένη αποδιοργάνωση του χρωμοσωματικού DNA. Το φωσφολιπίδιο φωσφατιδυλσερίνη (phosphatidylserine), το οποίο φυσιολογικά βρίσκεται εντός της μεμβράνης, τώρα είναι εκτεθειμένο στην επιφάνεια αυτής. Έτσι, συνδέεται με υποδοχείς φαγοκυττάρων όπως τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα τα οποία θα εγκολπώσουν αυτά τα κυτταρικά θραύσματα⁸.

Ο οργανισμός επιλέγει την απόπτωση για δύο διαφορετικούς λόγους: Πρώτον, ως αναγκαιότητα για τη σωστή ανάπτυξη του οργανισμού, π.χ. η ανάπτυξη των δακτύλων του εμβρύου απαιτεί, την απομάκρυνση του ιστού μεταξύ αυτών ή η απόρριψη του ενδομητρίου κατά την εμμηνορρυσία, επιτελούνται με τον μηχανισμό της απόπτωσης και δεύτερον, ως αναγκαιότητα για την καταστροφή κυττάρων τα οποία αποτελούν κίνδυνο για την ακεραιότητα του οργανισμού. Παραδείγματα:

- α) Κύτταρα προσβληθέντα από ιούς φονεύονται από τα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα [cytotoxic T lymphocytes (CTLs)] με το μηχανισμό της απόπτωσης και
- β) Μειώνεται η ικανότητα της κυτταρικής ανοσίας, οπότε τα κύτταρα που την εξυπηρετούν πρέπει να απο-

μακρυνθούν ώστε να μην κατευθυνθούν προς τους ιστούς του οργανισμού. Τα CTLs προκαλούν απόπτωση μεταξύ τους αλλά και στον ίδιο τον εαυτό τους. Διαταραχές του αποπτωτικού συστήματος σχετίζονται με αυτοάνοσα νοσήματα όπως ερυθρελαιμία, λúκος και ρευματοειδής αρθρίτις,

- γ) Κύτταρα με βλάβη του DNA μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση καρκίνου ή ελλείμματα κατά την εμβρυϊκή εξέλιξη. Τα κύτταρα απαντούν στη βλάβη του DNA με αύξηση της παραγωγής της πρωτεΐνης p53, η οποία αποτελεί ισχυρό διεγέρτη της απόπτωσης λόγω της ικανότητάς της να διακόπτει τον κυτταρικό κύκλο.

Οι παράγοντες που μεσολαβούν για να οδηγηθεί ένα κύτταρο στην απόπτωση είναι: α) Τα αυξημένα επίπεδα οξειδωτικών ουσιών εντός των κυττάρων ή βλάβη του DNA από οξειδωτικές ή άλλες ουσίες και β) η εμφάνιση μορίων που συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς στην κυτταρική επιφάνεια και εκκινούν τον μηχανισμό της απόπτωσης. Αυτοί οι ενεργοποιητές της απόπτωσης περιλαμβάνουν τους: Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-a) ο οποίος συνδέεται με τον υποδοχέα TNF, η λεμφοτοξίνη (lymphotoxin), η οποία επίσης συνδέεται με τον υποδοχέα TNF και τέλος ο διεγέρτης [Fas ligand (FasL)] του επιφανειακού υποδοχέα Fas (ή και CD95)¹⁰.

Οι μηχανισμοί της απόπτωσης

Υπάρχουν δύο διαφορετικοί μηχανισμοί απόπτωσης: Ο ένας πυροδοτείται από ενδοκυττάρια σήματα και ο άλλος από τους εξωκυττάριους ενεργοποιητές της απόπτωσης TNF-a, λεμφοτοξίνη και FasL οι οποίοι συνδέονται με υποδοχείς στην κυτταρική επιφάνεια. Οι TNF-a, λεμφοτοξίνη και FasL παράγονται από τα μονοκύτταρα, μακροφάγα και δένδριτικά κύτταρα μετά τη διέγερσή τους από το ΜΦ.

Η αποπτωτική οδός έχει, ως τελικό αποδέκτη αλλά και εκτελεστικό όργανο, εξειδικευμένες ενδοκυττάρειες πρωτεάσες, τις κασπάσες¹¹, οι οποίες υπάρχουν σε ανενεργό πρόδρομο μορφή και ενεργοποιούνται με αλυσιδωτό τρόπο. Μετά την έκθεση των κυττάρων σε αποπτωτικά ερεθίσματα, οι αρχικά ενεργοποιούμενες κασπάσες σχηματίζουν συμπλέγματα με άλλα μόρια και με επαναλαμβανόμενες ενεργοποιήσεις των υπολοίπων κασπασών προκαλούν τελικά την αποδιοργάνωση του DNA⁹. Τα τμήματα του πυρηνικού περιεχομένου εγκλωβίζονται σε "αποπτωτικά σωματίδια" τα οποία ταχέως

φαγοκυτταρώνονται από άλλα γειτονικά μακροφάγα με αποτέλεσμα να μην απομένει ελεύθερο χρωματοσωματικό υλικό με γονίδια των βακτηριδίων από τα κύτταρα που υπέστησαν απόπτωση^{12,13}. Η απόπτωση συμμετέχει στην απομάκρυνση των ιογενώς μολυσμένων και των καρκινικών κυττάρων αποτελώντας τμήμα της ανοσολογικής απόκρισης¹⁴.

ΑΠΟΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Τα ανθρώπινα κυψελιδικά μακροφάγα μετά τη μόλυνση με ΜΦ, επί υπάρξεως φυσιολογικής ανοσολογικής απόκρισης ή επί μη λοιμογόνων στελεχών, υφίστανται απόπτωση η οποία θεωρείται σημαντικός αμυντικός μηχανισμός για την πρόληψη της εξάπλωσης της λοίμωξης¹⁵⁻¹⁸, εγκλωβίζοντας τα μυκοβακτηρίδια εντός των αποπτωτικών σωματιδίων και προστατεύοντας τους γύρω ιστούς από την καταστροφή¹⁸. Η αναστολή της απόπτωσης των μακροφάγων επιτρέπει στο ΜΦ να αποφεύγει τον εγκλεισμό στα αποπτωτικά σωματίδια με συνέπεια να ανθίσταται σε αυτή την αποτελεσματική μικροβιοκτόνο διεργασία¹⁹.

Ο μη αποπτωτικός κυτταρικός θάνατος δεν έχει κατένενα αποτέλεσμα επί της βιωσιμότητας του ΜΦ, ενώ αντίθετα η απόπτωση μειώνει τη βιωσιμότητά του εντός των ανθρώπινων μακροφάγων^{19,20}. Με αυτό τον τρόπο η απόπτωση των ΚΜ επιτρέπει στον ξενιστή να αποστειρώσει από το βακτηρίδιο την ενδοκυττάρια προστασία η οποία είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του^{5,16}. Στη φυματίωση η χρονιότητα και η διασπορά της λοίμωξης ίσως οφείλεται στην αναστολή της απόπτωσης των μακροφάγων. Ο έλεγχος των αποπτωτικών σημάτων, δηλαδή η ισορροπία μεταξύ αποπτωτικών και αντιαποπτωτικών παραγόντων, που θα καθορίσουν τη μοίρα των φαγοκυττάρων του ξενιστή, αποτελεί το σημαντικότερο πεδίο αντιπαράθεσης μεταξύ ξενιστή και μυκοβακτηριδίου και πιθανόν προδιαγράφει αν θα εμφανισθεί διασπορά της νόσου ή όχι¹⁰.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ ΠΟΥ ΕΥΝΟΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΠΤΩΣΗ ΚΑΙ Η ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ ΤΟΥ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Κυτταροπλασματική φωσφολιπάση A2

Παρά τον κεντρικό ρόλο που φαίνεται ότι κατέχει η

κυτταροκίνη TNF- α για την απόπτωση²¹, δεν έχει τη δυνατότητα κινητοποίησής της όταν απουσιάζει το ΜΦ, γεγονός που σημαίνει ότι απαιτούνται επιπλέον σήματα για την απόπτωση μετά από μόλυνση με το ΜΦ¹⁹. Σε πρόσφατη μελέτη δείχθηκε ότι τα ΚΜ, μετά τη μόλυνση με το ΜΦ, υφίστανται απόπτωση με τη μεσολάβηση τουλάχιστον δύο σημάτων, σημαντικών για την αντιμικροβιακή άμυνα και ανεξάρτητων μεταξύ τους, ενός από τον TNF- α και ενός από την κυτταροπλασματική φωσφολιπάση A₂ (cytosolic phospholipase A₂, cPLA₂)²².

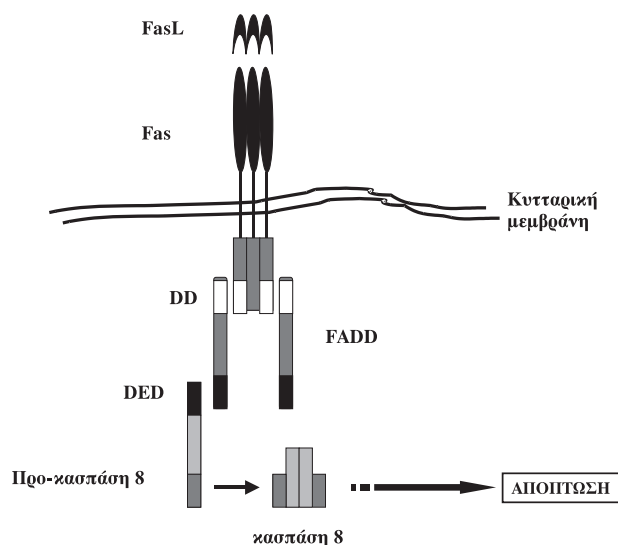
Το λιπολυτικό ένζυμο φωσφολιπάση A₂ συμμετέχει στο μηχανισμό της απόπτωσης σε αρκετά είδη κυττάρων²³. Πράγματι, η χορήγηση αναστολέων της cPLA₂ αναστέλλει την απόπτωση των μολυσμένων ΚΜ από το ΜΦ, ενώ η προσθήκη αραχιδονικού οξέος, που παράγεται από την καταλυτική δράση της cPLA₂, την ενεργοποιεί και πάλι²². Αυτό σημαίνει ότι το αραχιδονικό οξύ αποτελεί τμήμα της αντιμικροβιακής άμυνας του μακροφάγου²⁴. Αν και ο τρόπος λειτουργίας της cPLA₂ στην πρόκληση της απόπτωσης φαίνεται ότι είναι η παραγωγή του αραχιδονικού οξέος, αναγκαίου για την παραγωγή των ελευθέρων οξειδωτικών ριζών²⁵, το αραχιδονικό οξύ μπορεί να έχει και επιπρόσθετες λειτουργίες στις άλλες οδούς σηματοδότησης που οδηγούν στην απόπτωση²². Η λοίμωξη δηλαδή των ανθρώπινων μακροφάγων με το ΜΦ οδηγεί μέσα από ανεξάρτητους δρόμους στην ενεργοποίηση της cPLA₂ και στη σύνθεση του TNF- α . Η δραστηριότητα αυτών των δύο παραγόντων συνδυάζεται έτσι ώστε να προκύπτει η ενεργοποίηση της caspase 3, η οποία είναι η τελική κασπάση που οδηγεί στην υλοποίηση της απόπτωσης και της αντιμικροβιακής δραστηριότητας²².

Σύστημα FasL – Fas (Υποδοχείς απόπτωσης)

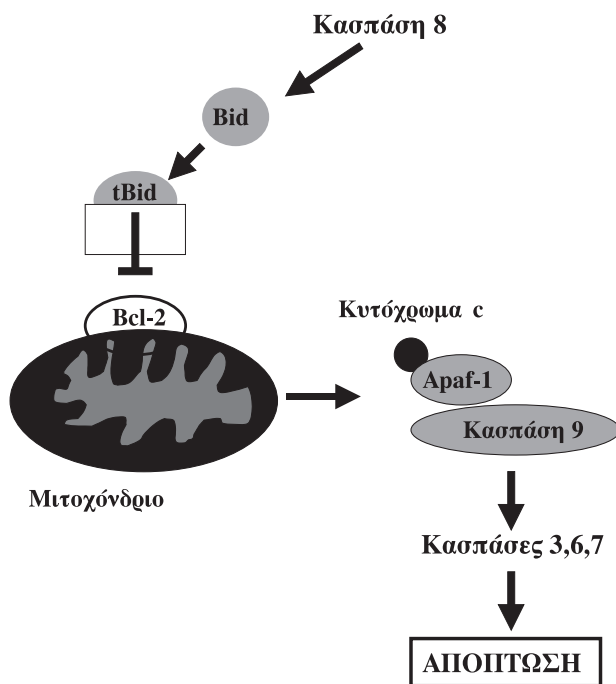
Η λειτουργία των “υποδοχέων απόπτωσης” (death receptors) είναι ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, δηλαδή η απόπτωση. Ένας από αυτούς τους υποδοχείς είναι ο Fas, ο δε ομόλογος διεγέρτης (ligand) FasL αποτελεί ένα αποπτωτικό μόριο που ανήκει στην οικογένεια του TNF^{7,14,26}. Ο FasL εκκρίνεται από τα Τ λεμφοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα σε απάντηση αντιγονικών ερεθισμάτων και συνδέεται με τον Fas, ένα υποδοχέα παρόντα σε κύτταρα στόχους όπως είναι και τα μακροφάγα²⁷. Η ενεργοποίηση του Fas από τον FasL έχει ως αποτέλεσμα τη συγκέντρωση

των ενδοκυτταρίων τμημάτων αυτού που διαθέτουν death domains (DD). Αυτή η συγκέντρωση επιτρέπει σε μια μεσολαβητική πρωτεΐνη που ονομάζεται FADD (Fas-associated death domain), μέσω των death domains που διαθέτει στο ένα της άκρο, να συνδεθεί με τους αντίστοιχους death domains του υποδοχέα (αυτοπρωτεολυτικός μηχανισμός)²⁸. Στο άλλο της άκρο η FADD διαθέτει death effector domain (DED) που επιτρέπει τη σύνδεση με το death effector domain τη προ-κασπάσης 8 με αποτέλεσμα την άμεση διάσπασή της προς ενεργό κασπάση 8 και την ακόλουθη ενεργοποίηση των υπολοίπων κασπασών που θα οδηγήσουν στην ενεργοποίηση της DNase που θα καταβολίσει το DNA με κατάληξη την απόπτωση²⁹. Το σύμπλεγμα Fas, FADD και προ-κασπάσης 8 είναι γνωστό και ως “σύμπλεγμα σηματοδότησης της απόπτωσης” (DISC ή Death Inducing Signaling Complex)³⁰ (Σχήμα 1).

Η κασπάση 8 μπορεί επίσης να διασπάσει την πρωτεΐνη Bid, ένα αποπτωτικό μέλος της οικογένειας Bcl-2³¹, η οποία αναστέλλει την πρωτεΐνη Bcl-2 που βρίσκεται στην εξωτερική πλευρά της μιτοχονδριακής μεμβράνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια, το οποίο μαζί με ATP και την πρωτεΐνη Araf-1, ενεργοποιούν την προ-κασπάση 9³², προκαλώντας απόπτωση μέσω της μιτοχονδριακής οδού³⁰ (Σχήμα 2). Η Fas-FasL προκαλούμενη



Σχήμα 1. Η οδός σηματοδότησης της απόπτωσης δια μέσου του συστήματος Fas-FasL



Σχήμα 2. Η μιτοχονδριακή οδός της απόπτωσης

απόπτωση των ανθρώπινων μακροφάγων των μολυσμένων με το ΜΦ, είναι καλά τεκμηριωμένο²⁰ ότι μειώνει τη βιωσιμότητα του ΜΦ³³. Έτσι η έκφραση του Fas στην επιφάνεια των μακροφάγων αποτελεί ένα άλλο σημαντικό παράγοντα για την ευαισθησία των ΚΜ στην προκαλούμενη απόπτωση επί της φυματίωσης.

TNF-α, IL-10 και γονίδιο *Nramp1*

Η λοίμωξη από το ΜΦ, προκαλεί την έκκριση από τα ανθρώπινα κυψελιδικά μακροφάγα (ΑΚΜ) μιας ποικιλίας κυτταροκινών με σκοπό τον περιορισμό του ΜΦ μέσω του μηχανισμού της απόπτωσης. Μια από αυτές, ο TNF-α, θεωρείται από τις σημαντικότερες κυτταροκίνες για την απόπτωση, την οποία προκαλεί με τη σύνδεσή του με τους αντίστοιχους υποδοχείς του TNF-R1 και TNF-R2¹⁰. Η διαφορά μεταξύ των υποδοχέων TNFR1 και TNFR2 είναι ιδιαίτερα σημαντική και έγκειται στο ότι ο TNFR1 διαθέτει death domain (DED)³⁴, έτσι η διέγερση του προκαλεί αρχικά την ενεργοποίηση μιας serine protein kinase, σχηματίζοντας ένα σύμπλεγμα σηματοδότησης στο ενδοκυττάριο τμήμα του υποδοχέα³⁵, που θα πυροδοτήσει την αλυσιδωτή ενεργοποίηση των κασπασών^{26,36} με αποτέλεσμα την απόπτωση. Αντίθετα, ο TNF-α αδρανοποιείται από τον διαλυτό υποδοχέα

sTNFR2 (soluble TNFR2) έτσι ώστε να εξουδετερώνεται ο μηχανισμός της απόπτωσης.

Πρόσφατα δείχθηκε ότι το λοιμογόνο στέλεχος H37Rn του ΜΦ προκαλεί σημαντικά μικρότερη απόπτωση των ΑΚΜ παρά το εξασθενημένο στέλεχος H37Ra¹⁶. Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ότι, ενώ και τα δύο στελέχη προκαλούν την παραγωγή συγκρίσιμων επιπέδων TNF-α, γεγονός που θα έπρεπε να προκαλεί τον αυτό βαθμό απόπτωσης, εν τούτοις δείχθηκε ότι ενώ η βιοδραστικότητα του TNF-α είναι μειωμένη στο λοιμογόνο στέλεχος⁵. Αυτή η μειωμένη βιοδραστικότητα οφείλεται στο ότι το λοιμογόνο στέλεχος έχει την ικανότητα απελευθέρωσης του υποδοχέα sTNFR2, ο οποίος σχηματίζει ανενεργά συμπλέγματα TNF-α-sTNFR2. Δείχθηκε ότι η απελευθέρωση του sTNFR2 από τα H37Rn μολυσμένα ΑΚΜ είναι εξαρτώμενη από την ιντερλευκίνη-10 (IL-10)⁵, επομένως αυτό αποτελεί ένα μηχανισμό άμυνας των λοιμογόνων στελεχών του ΜΦ έναντι της απόπτωσης των ΑΚΜ, της προκαλούμενης από τον TNF-α (Σχήμα 3). Φαίνεται ότι το λοιμογόνο στέλεχος H37Rn του ΜΦ με τη δράση του δομικού του στοιχείου λιποαραβινομαννάνης, προκαλεί την παραγωγή από τα μακροφάγα της IL-10.

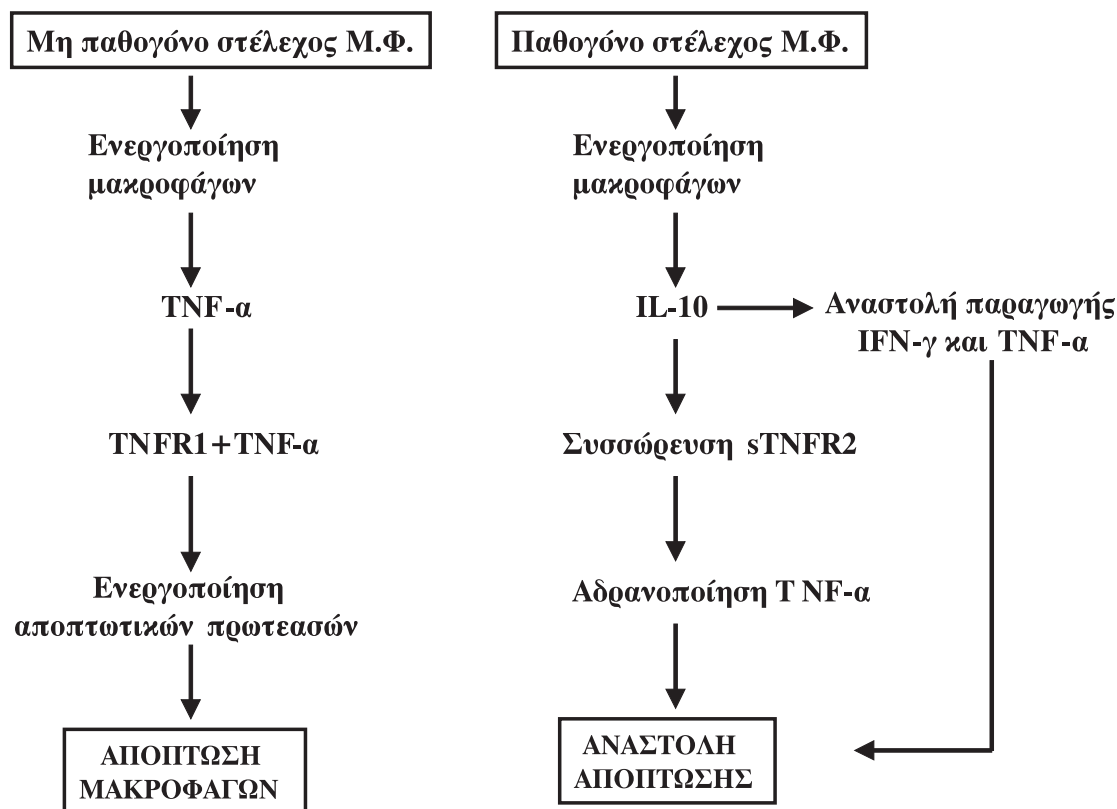
Αυτές οι αντίθετες δράσεις του TNF-α και της IL-10 και επιπλέον ο λόγος TNF-α/IL-10 που αποτελεί ένα μέτρο του βαθμού της απόπτωσης των μακροφάγων, ελέγχονται από την έκφραση του γονιδίου *Nramp1*³⁷. Το προϊόν του γονιδίου *Nramp1* είναι μια διαμεμβρανική “πρωτεΐνη φυσικής αντίστασης των μακροφάγων” (natural resistance-associated macrophage protein, Nramp) των φαγοσωμάτων η οποία έχει προταθεί ότι μεταφέρει τον σίδηρο που απαιτείται για τη βακτηριδική ανάπτυξη¹. Παρά το ότι η ύπαρξη αυτού του μεταφορέα θα μπορούσε να επηρεάσει τη βιωσιμότητα του ΜΦ, υπάρχουν στοιχεία ότι το βακτηρίδιο δημιουργεί ένα ανεξάρτητο δίκτυο στη φαγοσωματική μεμβράνη από όπου εισέρχονται τα απαραίτητα συστατικά για την επιβίωσή του και εξέρχονται αντιγόνα και τοξικά μόρια προς το κυτταρόπλασμα του κυττάρου ξενιστή¹.

Είναι φανερό ότι ο ρόλος του γονιδίου *Nramp1* πρέπει να αναζητηθεί σε άλλο επίπεδο αφού διαπιστώθηκε ότι τα μακροφάγα που φέρουν αυτό το γονίδιο παράγουν υψηλότερα ποσά ΝΟ όταν εκτεθούν στο ΜΦ¹⁵ και είναι περισσότερο επιρρεπή στην απόπτωση παρά τα μακροφάγα που δεν φέρουν το γονίδιο¹⁶. Υπάρχουν

στοιχεία ότι το γονίδιο *Nramp1*, υπεύθυνο για τον πρώιμο έλεγχο των διαφόρων ενδοκυτταρίων μικροοργανισμών, επηρεάζει και την παραγωγή του TNF- α ³⁸. Έτσι, η μόλυνση με το ΜΦ οδηγεί τα κύτταρα με *Nramp1*^{+/+} να παράγουν περισσότερο TNF- α και τα *Nramp1*^{-/-} περισσότερη IL-10³⁷.

Ο TNF- α σχετίζεται με τις βακτηριδιοστατικές λειτουργίες των μακροφάγων, έτσι ο αποκλεισμός του, *in vitro* και *in vivo*, αυξάνει τη βακτηριδιακή υπερπλασία καθώς και το σχηματισμό κοκκιώματος³⁷. Επιπλέον, ο TNF- α ενεργοποιεί τον καταβολισμό της σφιγγομυελίνης προς κεραμίδη, η οποία έχει αναγνωρισμένο ρόλο στην απόπτωση³⁹. Αντίθετα, η IL-10 που παράγεται και αυτή από τα μακροφάγα, αναστέλλει την απόπτωση: α) παρεμποδίζοντας την απέκκριση κυτταροκινών από τα μακροφάγα, περιλαμβανομένου και του TNF- α ⁴⁰⁻⁴², β) παρεμποδίζοντας την παραγωγή του NO από τα μακροφάγα, το οποίο θεωρείται αποπτωτικός παράγων⁴¹ και γ) εξουδετερώνοντας τη δράση της IFN- γ και της IL-

1 ζ ^{43,44}, με αποτέλεσμα την αυξημένη ενδοκυττάρια βακτηριδιακή ανάπτυξη. Υπενθυμίζεται ότι η IFN- γ παράγεται από τα λεμφοκύτταρα μετά τη διέγερσή τους από την IL-12 και η IL-1 ζ , όπως και ο TNF- α , από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και είναι απαραίτητες για την άμυνα έναντι του ΜΦ. Επίσης η δράση της IL-10 στην κυτταρική επιβίωση, σχετίζεται με την αυξημένη έκφραση του αντιαποπτωτικού παράγοντα Bcl-2⁴⁵. Τέλος, όπως ήδη αναφέραμε, η IL-10 εξουδετερώνει την απόπτωση των ανθρώπινων κυψελιδικών μακροφάγων που έχουν μολυνθεί από το ΜΦ, ευνοώντας την έκκριση του υποδοχέα sTNFR2 με αποτέλεσμα το σχηματισμό μη δραστικών συμπλεγμάτων TNF- α -sTNFR2⁵. Τα προηγούμενα δείχνουν ότι οι μεταβολές στην ισορροπία του TNF- α και της IL-10 μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία των μακροφάγων και το μηχανισμό της απόπτωσης. Συμπερασματικά, η ισορροπία μεταξύ IL-10 και TNF- α , επηρεάζεται από την ύπαρξη ή όχι του γονιδίου *Nramp1*, το οποίο θα καθορίσει το βαθμό από-



Σχήμα 3. Μηχανισμός άμυνας των λοιμογόνων στελεχών του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης έναντι της απόπτωσης των κυψελιδικών μακροφάγων της προκαλούμενης από τον TNF- α

πτωσης ή επιβίωσης των μακροφάγων, δηλαδή την αντίσταση ή την ευαισθησία προς το ΜΦ.

Λιποαραβινομαννάνη (lipoarabinomannan, LAM)

Η LAM είναι δομικό στοιχείο του τοιχώματος του ΜΦ, ανάλογο της λιποπολυσακχαρίδης (lipopolysaccharide, LPS). Η κάλυψη του ενός άκρου της LAM με μαννόζη (ManLAM) το μετατρέπει σε ένα λοιμογόνο παράγοντα του ΜΦ⁴⁶, που προκαλεί αναστολή της απόπτωσης των μακροφάγων ακόμη και επί παρουσίας αποπτωτικών παραγόντων όπως τα υψηλά επίπεδα του NO. Η αντιαποπτωτική δράση της ManLAM εκφράζεται πολλαπλά: στη φωσφορυλίωση του αποπτωτικού μορίου Bad, στο ασβέστιο των μιτοχονδρίων, στην IL-10, στην IFN-γ και στην τυροσινική φωσφατάση (SHP-1).

1. ManLAM και φωσφορυλίωση του αποπτωτικού μορίου Bad

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα μιτοχόνδρια παίζουν σημαντικό ρόλο στην οδό σηματοδότησης για την απόπτωση^{5,16}. Διάφορα αποπτωτικά ερεθίσματα προκαλούν μεταβολή του δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης με αποτέλεσμα διάνοιξη των πόρων αυτής και απελευθέρωση αποπτωτικών παραγόντων όπως το μιτοχονδριακό κυτόχρωμα c, και ο “προκαλούν απόπτωση παράγων” (apoptosis-inducing factor, AIF) εντός του κυτταροπλάσματος. Η έκκριση αυτών των παραγόντων προλαμβάνεται από μιτοχονδριακές αντιαποπτωτικές πρωτεΐνες όπως οι Bcl-2 και Bcl-xL⁴⁶. Η Bcl-2 οικογένεια των πρωτεϊνών αποτελείται από αντιαποπτωτικά (Bcl-2, Bcl-X_L, MCL-1 και A1) αλλά και αποπτωτικά (BAX, BAK, BCL-X_S και Bad) μόρια των οποίων οι ενδοκυτταρικές αλληλεπιδράσεις επάγουν ή αναστέλλουν την κυτταρική απόπτωση⁴⁷. Η σύνδεση του Bad με τα μόρια Bcl-2 και Bcl-X ενεργοποιεί την απόπτωση. Αυτό σημαίνει ότι το Bad απελευθερώνει τους μηχανισμούς της απόπτωσης οι οποίοι παρέμεναν δεσμευμένοι από τους αντιαποπτωτικούς παράγοντες Bcl-2 and Bcl-X. Όμως όταν το Bad φωσφορυλιωθεί, δεν μπορεί να συνδεθεί με τους Bcl-2 και Bcl-X που βρίσκονται στη μεμβράνη, αλλά με την πρωτεΐνη 14-3-3 (phosphoserine-binding protein) που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα⁴⁷. Επομένως η φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης Bad προάγει την επιβίωση ή διαφορετικά αναστέλλει την απόπτωση σε πολλούς κυτταρικούς τύπους.

Η Man-LAM των λοιμογόνων στελεχών του ΜΦ προκαλεί την ενεργοποίηση της φωσφατιδυλινωσιτόλης 3-κινάσης (phosphatidylinositol 3-kinase, PI-3K) η οποία ακολούθως φωσφορυλιώνει την πρωτεϊνική κινάση B ή Akt. Η Akt θα φωσφορυλιώσει την Bad, με συνέπεια δημιουργία θέσεων αλληλεπίδρασης με την πρωτεΐνη 14-3-3. Η σύνδεση της Bad με την 14-3-3 δραστηριοποιεί τα Bcl-2 και Bcl-X_L, με αποτέλεσμα απελευθέρωση αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών (inhibitors of apoptosis proteins, IAPs) οι οποίες διατηρούν το δυναμικό της μιτοχονδριακής μεμβράνης, δεσμεύουν την Araf-1, αναστέλλουν την έξοδο του κυτοχρώματος c και αδρανοποιούν τις κασπάσες¹⁹ (Σχήμα 4).

2. Man-LAM και ασβέστιο μιτοχονδρίων

Η μόλυνση των ΚΜ από μη λοιμογόνα στελέχη του ΜΦ προκαλεί σε σύντομο χρονικό διάστημα μια συνεχώς αυξανόμενη διαταραχή της διαβατότητας της μιτοχονδριακής μεμβράνης η οποία οδηγεί σε απόπτωση μέσω των εκλυομένων παραγόντων που περιέχονται στα μιτοχόνδρια. Αυτή η δράση του ΜΦ φαίνεται ότι προκαλείται μέσω της αυξημένης εισόδου του Ca⁺² στα μιτοχόνδρια⁴⁸, το οποίο τροποποιεί τη διαβατότητα της μιτοχονδριακής μεμβράνης, που αποτελεί ένα πρώιμο γεγονός στη διαδικασία της απόπτωσης της σχετιζόμενης με τα μιτοχόνδρια⁴⁹. Το Ca⁺² επίσης συμμετέχει στη μεταγραφή γονιδίων που σχετίζονται με την ενεργοποίηση και το θάνατο των κυττάρων⁵⁰ αλλά και στην ενεργοποίηση των ενδονουκλεασών και των πρωτεασών που απαιτούνται για την απόπτωση⁵¹. Υπάρχουν στοιχεία ότι το Ca⁺² προάγει τη φωσφορυλίωση του CREB⁵² ο οποίος είναι σημαντικός παράγων στη μεταγραφή γονιδίων που συμμετέχουν στην απόπτωση όπως τα p53, p300 και bcl-2⁵². Έτσι η αύξηση του κυτταροπλάσματικού Ca⁺² προάγει την απόπτωση μέσω της ενεργοποίησης και της πυρηνικής μετατόπισης του παράγοντα CREB⁵³. Φαίνεται ότι ένας ακόμη μηχανισμός άμυνας των λοιμογόνων στελεχών του ΜΦ, έναντι της απόπτωσης, είναι ότι η Man-LAM δεν επιτρέπει την είσοδο του ασβεστίου εντός των κυττάρων, έτσι δεν ενεργοποιείται ο παράγων CREB και επομένως αναστέλλεται η απόπτωση⁵⁴.

3. ManLAM και IL-10

Η ManLAM διεγείρει την παραγωγή της IL-10, από τα μακροφάγα τα οποία έχουν φαγοκυτταρώσει το ΜΦ,

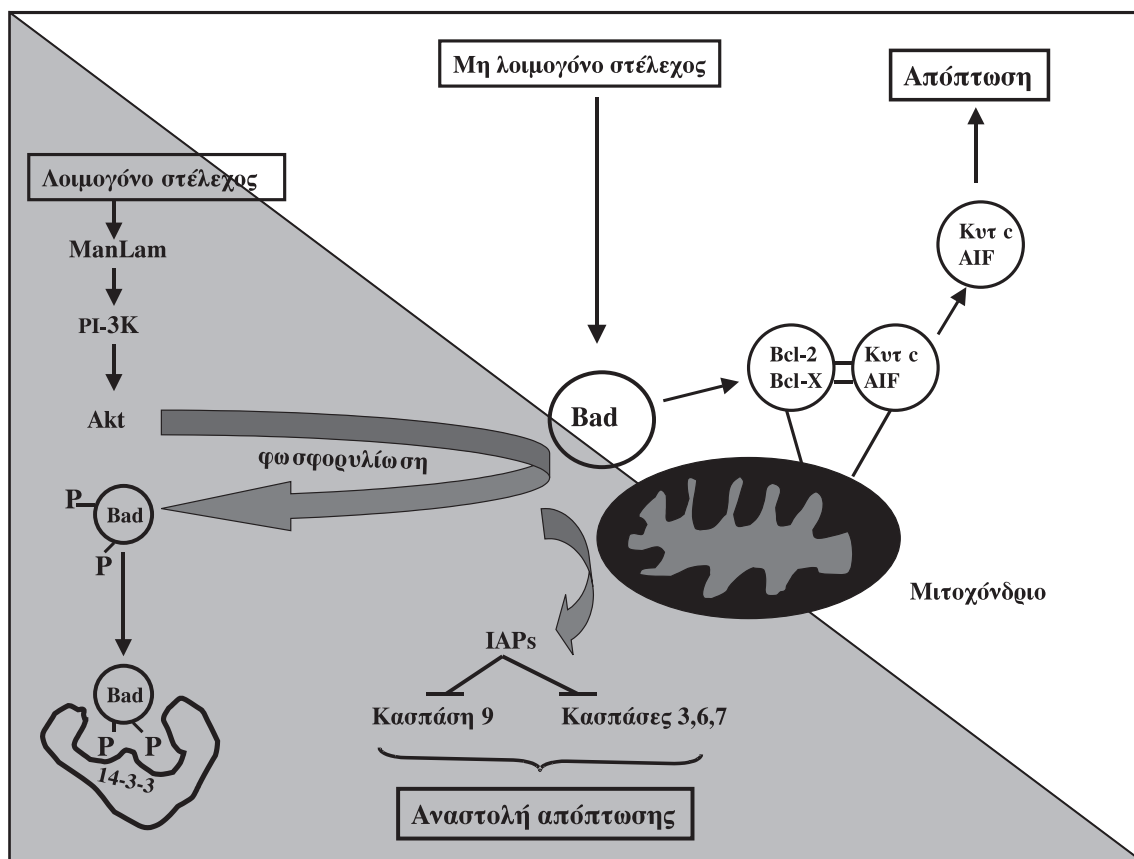
η οποία θεωρείται αντιαποπτωτικός παράγων μέσω της αύξησης της έκφρασης του Bcl-2, της αναστολής της ενεργοποίησης των κασπασών και δια μέσου άλλων δράσεων οι οποίες ήδη αναφέρθηκαν^{45,44}.

4. ManLAM και αναστολή δράσης της IFN- γ

Η IFN- γ εκκρίνεται από τα ενεργοποιημένα CD4⁺ T λεμφοκύτταρα σε απάντηση αντιγονικού ερεθισμού από το ΜΦ και φαίνεται ότι προσδιορίζει σε μεγάλο βαθμό την αντίσταση έναντι της φυματίωσης τουλάχιστον στα ποντίκια, όπως φαίνεται από τη βαριά και διάχυτη φυματίωση σε αυτά με γονιδιακή έλλειψη της IFN- γ ⁵⁵. Μελέτες σε ασθενείς με φυματίωση κατέδειξαν την παρουσία IFN- γ σε πλευριτικό υγρό, υγρό πνευμόνων, και στους λεμφαδένες, αυτό σημαίνει ότι υπάρχει διαταραχή στην απόκριση προς την IFN- γ και όχι στην παραγωγή αυτής κατά την εξέλιξη της φυματίωσης⁵⁶. Η IFN- γ προκαλεί μια ταχεία και άμεση μεταγραφική

απάντηση των μακροφάγων προς παραγωγή κυτταροκινών, μέσω της οδού σηματοδότησης JAK-STAT⁵⁷. Επιπλέον η IFN- γ αναστέλλει την κυτταρική ανάπτυξη και οδηγεί σε απόπτωση, μέσω της μειωμένης έκφρασης του *c-myc*, με την οδό σηματοδότησης JAK-STAT, αλλά αυτό δεν είναι δυνατόν στην περίπτωση των λοιμογόνων στελεχών του ΜΦ.

Η οδός σηματοδότησης της IFN- γ είναι η εξής: η σύνδεσή αυτής με τον υποδοχέα της, στην επιφάνεια των μακροφάγων, προκαλεί την ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης JAK1 και αυτό οδηγεί σε φωσφορυλίωση της κυτταροπλασματικής STAT1. Η φωσφορυλιωμένη STAT1 υφίσταται ομοδιμερισμό και μετακινείται στον πυρήνα του κυττάρου, όπου ενεργοποιεί τη μεταγραφή γονιδίων τα οποία διαθέτουν την ειδική γ -ενεργοποιούμενη αλληλουχία (gamma-activated sequence, GAS, TTNCNNNA) του DNA. Για να πραγματοποιηθεί η μεταγραφή είναι απαραίτητη η παρουσία του μεταγρα-



Σχήμα 4. Ο αντιαποπτωτικός ρόλος της Man-LAM των λοιμογόνων στελεχών του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης, στη μιτοχονδριακή οδό της απόπτωσης

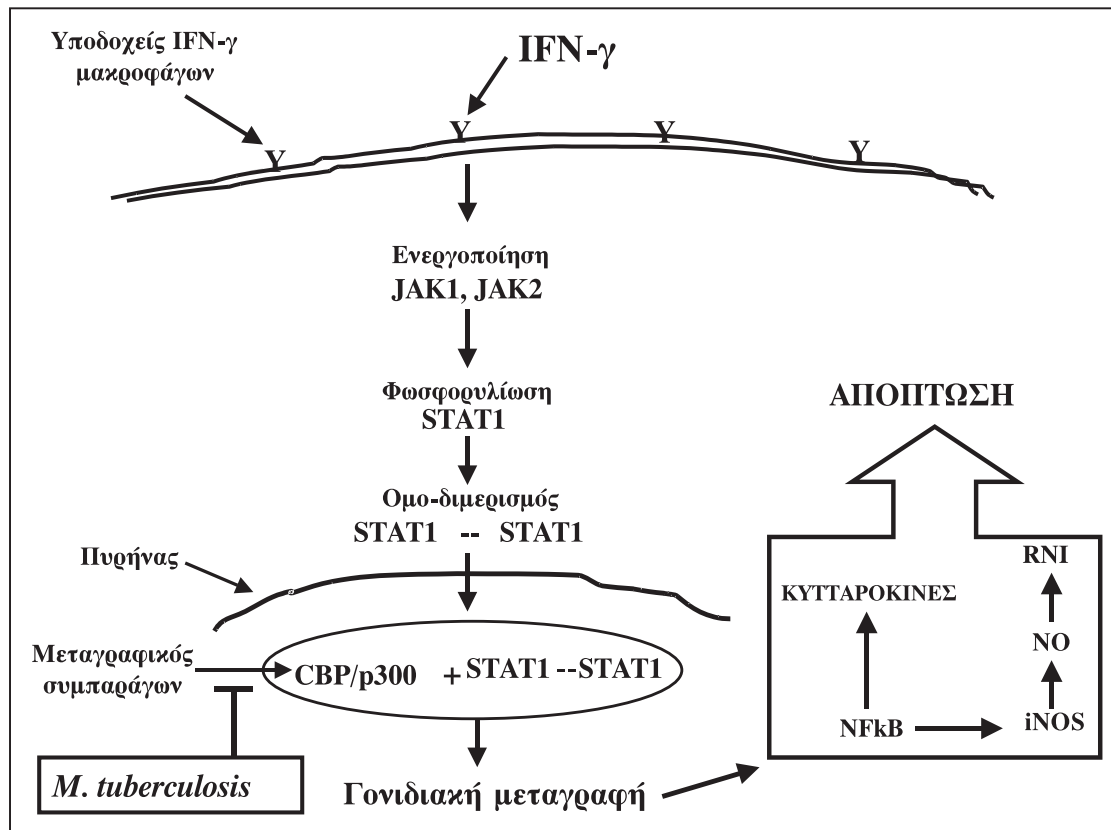
φικού συμπαράγοντα CBP/p300⁵⁸. Σε αυτό ακριβώς το σημείο, της τελικής μεταγραφικής δραστηριότητας της IFN- γ , το ΜΦ ακυρώνει τη σύνδεση του ομοδιμερούς STAT1 με τον CBP/p300 και αναστέλλει την απόπτωση των μακροφάγων^{56,3} (Σχήμα 5).

Ένα από τα γονίδια τα οποία ενεργοποιεί η IFN- γ είναι και αυτό της ανθρώπινης επαγωγίμης (inducible) συνθετάσης του NO (iNOS). Το γονίδιο της εκφράζεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις αλλά αποτελεί και σημαντικό στοιχείο του ανοσολογικού συστήματος. Το NO που αποτελεί το προϊόν της iNOS εκτός από τη γνωστή αγγειοδιασταλτική του δράση, παρουσιάζει άμεση αντιμικροβιακή δραστηριότητα, μέσω της παραγωγής των RNI όπως το peroxynitrite και επιπλέον διαθέτει και ανοσορρυθμιστικό ρόλο τροποποιώντας την ανοσολογική απάντηση των Τ λεμφοκυττάρων^{59,60}. Επίσης το NO προάγει την απόπτωση των μακροφάγων που περιέχουν το ΜΦ⁶¹, ενώ αντίθετα αναστέλλει την από-

πτωση των CD4+ Τ λεμφοκυττάρων, που θεωρούνται τα σημαντικότερα στην αντιμετώπιση της φυματίωσης, μέσω εξουδετέρωσης του συστήματος Fas-FasL⁶². Η αναστολή της μεταγραφικής δραστηριότητας της IFN- γ από τη ManLam έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής του NO που θα οδηγήσει σε αναστολή της απόπτωσης των μακροφάγων και σε απόπτωση των CD4+ Τ λεμφοκυττάρων, δηλαδή ένα περιβάλλον ιδιαίτερα ευνοϊκό για την επιβίωση και ανάπτυξη του ΜΦ.

5. ManLAM και SHP-1.

Το ΜΦ, προκειμένου να επιβιώσει, απενεργοποιεί διάφορες οδούς σηματοδότησης των μακροφάγων με τη βοήθεια της ManLam. Η ManLam αυξάνει τη δραστηριότητα της τυροσινικής φωσφατάσης (SHP-1) in vivo και in vitro, με αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητας των μακροφάγων που αντανάκλαται στη μειωμένη έκφραση του TNF- α , της IL-12, των μορίων του μείζο-



Σχήμα 5. Η προκαλούμενη απόπτωση από τη μεταγραφική δραστηριότητα της IFN- γ αναστέλλεται από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης

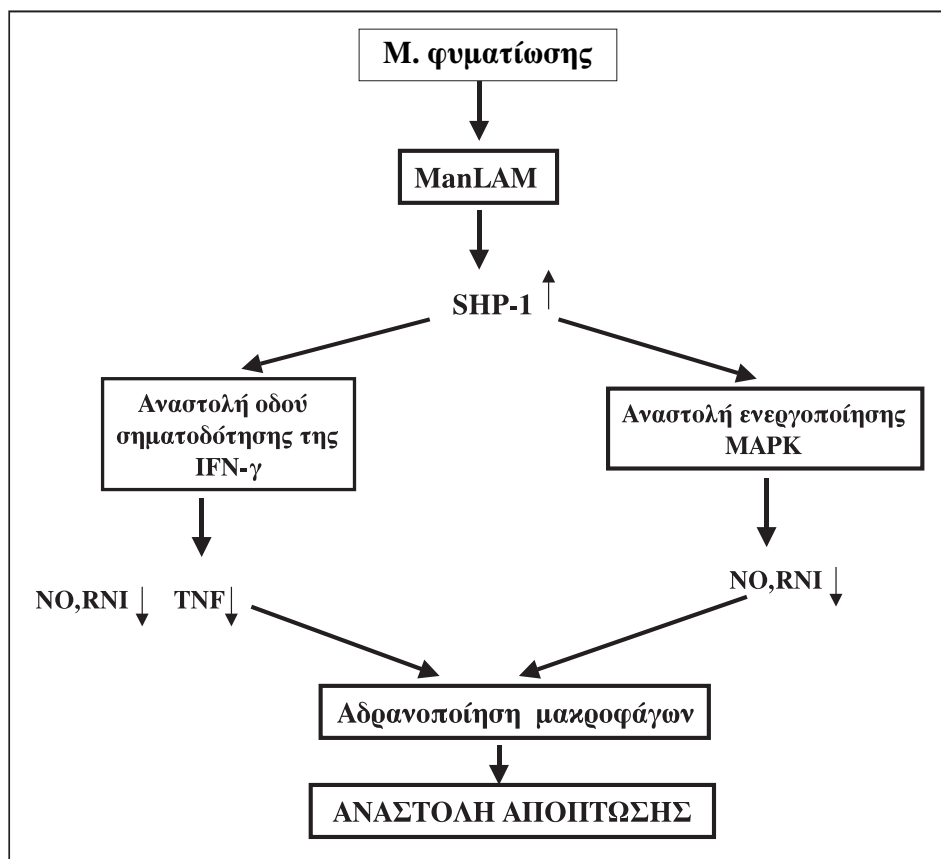
νος συστήματος ισοσυμβατότητας τύπου II, στη μειωμένη δράση της IFN- γ και της MAPK. Είναι γνωστό ότι η φωσφορυλίωση της τυροσίνης αποτελεί ευοδωτικό στοιχείο για τη λειτουργία πολλών οδών σηματοδότησης. Αντίθετα, η SHP-1, η οποία προάγει την αποφωσφορυλίωση της τυροσίνης πολλών πρωτεϊνών, αποτελεί ένα αρνητικό ρυθμιστικό μόριο για τις οδούς σηματοδότησης που οδηγούν στην απόπτωση⁶³ (Σχήμα 6).

Απώλεια της οξινοποίησης των φαγοσωμάτων

Ένας από τους μηχανισμούς επιβίωσης του ΜΦ είναι η εξουδετέρωση της οξινοποίησης των φαγοσωμάτων η οποία είναι απαραίτητη για τη συνένωση (fusion) των λυσοσωμάτων με τα φαγοσώματα που περιέχουν το ΜΦ και να προκληθεί η καταστροφή του.

Τα φαγοσώματα των μακροφάγων είναι ένα εξειδικευμένο μικροπεριβάλλον ιδιαίτερης σημασίας για τις μολύνσεις από ενδοκυττάρια παθογόνα. Μετά την εί-

σοδό του στο μακροφάγο του ξενιστή, το ΜΦ παραμένει εντός του μεμβρανοσυνδεδεμένου φαγοσώματος⁶⁴. Το ΜΦ έχει την ικανότητα τροποποίησης της ωρίμανσης (maturation) αυτού του τμήματος των φαγοκυττάρων ώστε να αυξήσει την ενδοκυττάρια επιβίωσή του⁶⁵. Αυτή η τροποποίηση περιλαμβάνει τη μεταβολή στη σύσταση της Rab GTPase⁶⁶, τον αποκλεισμό της proton ATPase του κυστιδίου και την κατακράτηση μιας πρωτεΐνης ονομαζόμενης TACO⁶⁷, με αποτέλεσμα απώλεια της οξινοποίησης⁶⁸ η οποία είναι απαραίτητη για την καταστροφή του ΜΦ. Η πρωτεΐνη TACO (Tryptophan Aspartate-Containing cOat protein) αποχωρίζεται από τη μεμβράνη των μακροφάγων με κατεύθυνση το κυτταρόπλασμα, ώστε να επιτευχθεί η οξινοποίηση. Δείχθηκε όμως ότι τα ΚΜ που περιέχουν λοιμογόνα στελέχη του ΜΦ εντός των φαγοσωμάτων τους, χάνουν τη ικανότητα αποδέσμευσης της πρωτεΐνης TACO έτσι το ΜΦ προλαμβάνει την καταστροφική για αυτό φαγολυ-



Σχήμα 6. Η ManLAM αυξάνει τη δραστηριότητα της τυροσινικής φωσφατάσης (SHP-1) με αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητας των μακροφάγων και την αναστολή της απόπτωσης

σοσωματική συνένωση⁶⁹.

Ένα άλλος καθοριστικός παράγων, στο επίπεδο της οξινοποίησης, που αντανακλά την ευαισθησία ή την αντοχή έναντι των λοιμώξεων από ενδοκυττάρια παθογόνα όπως το ΜΦ, η σαλμονέλλα και η λεισμάνια, είναι η “πρωτεΐνη φυσικής αντίστασης των μακροφάγων” (Nramp)⁷⁰. Η Nramp αποτελεί ένα μεταφορέα πρόσληψης κατιόντων όπως του Fe^{2+} , Cu^{2+} , and Zn^{2+} και Mn^{2+71} . Αυτά τα κατιόντα είναι σημαντικά για τα μονοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα επειδή συμμετέχουν στη γένεση των ελευθέρων οξειδωτικών ριζών των οποίων η παρουσία είναι απαραίτητη για την φαγολυσosomalική συνένωση. Το ΜΦ έχει αναπτύξει ένα αντίστοιχο μεταφορέα κατιόντων μετάλλων, την πρωτεΐνη Mramp, η οποία δρα πιθανόν σε συνεργασία με τους μηχανισμούς αναστολής της οξινοποίησης ώστε να επιτρέπει την ενδοκυττάρια επιβίωση του ΜΦ. Έτσι, εντός των φαγοσωμάτων αναπτύσσεται μια διαμάχη μεταξύ Mramp και Nramp1 για τα ίδια δισθενή κατιόντα, με προφανείς επιδράσεις στην ενδοκυττάρια επιβίωση του ΜΦ⁷².

Οι παραπάνω περιγραφέντες μηχανισμοί της απόπτωσης, ως αμυντικού μηχανισμού, και της αντίστασης προς αυτήν από το ΜΦ αφορούν κυρίως στα μακροφάγα. Όμως απόπτωση εμφανίζουν και άλλα είδη λευκοκυττάρων χωρίς αυτή να συνεισφέρει πάντοτε στην άμυνα του οργανισμού έναντι του ΜΦ.

ΑΠΟΠΤΩΣΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ

Τα ουδετερόφιλα που προσέρχονται και αυτά αμέσως στο σημείο εισόδου του ΜΦ επιδίδονται στην φαγοκυττάρωσή του και αρχίζουν την παραγωγή ελευθέρων οξειδωτικών ριζών (ROS) ώστε να καταστρέψουν ένα τμήμα αυτών και να προλάβουν τη διασπορά μέχρις ότου καταφθάσουν τα μακροφάγα. Τα ουδετερόφιλα που περιέχουν πλέον το ΜΦ, εκκρίνουν κυτταροκίνες και χημειοκίνες που προσελκύουν άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στη θέση της φλεγμονής. Παρατηρήθηκε ότι αυτά τα ουδετερόφιλα υφίστανται ταχεία απόπτωση, μια διεργασία που είναι ζωτικής σημασίας για την ταχεία λύση της φλεγμονής. Η απόπτωση βεβαίως των κυττάρων του ξενιστή μπορεί να χρησιμοποιηθεί και από τα παθογόνα ώστε να περιορίσουν τα ρυθμιστικά κύτταρα του ανοσοποιητικού

συστήματος του ξενιστή ή να αποφύγουν την άμυνα και έτσι τελικά να τροποποιήσουν την πορεία του λοιμώδους νοσήματος. Από τα υπάρχοντα στοιχεία καταδεικνύεται ο ρόλος των ROS, που παράγονται μέσω της μεμβρανোসυνδεδεμένης NADPH oxidase, στη διεργασία της απόπτωσης. Τα ουδετερόφιλα που θα υποστούν απόπτωση γρήγορα θα προσληφθούν από μακροφάγα τα οποία και θα αυξήσουν την παραγωγή του TNF- α , ο οποίος απαιτείται αφ' ενός για τον έλεγχο της λοίμωξης του ΜΦ και αφ' ετέρου για το σχηματισμό κοκκιδώματος⁷³.

ΑΠΟΠΤΩΣΗ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Παρά το θετικό για τον ξενιστή αποτέλεσμα της απόπτωσης των μακροφάγων, η απόπτωση των Τ λεμφοκυττάρων αποτελεί ένα μειονεκτικό μηχανισμό στην άμυνα έναντι των λοιμωδών νοσημάτων. Έτσι, η εμφάνιση ενεργού πνευμονικής φυματίωσης συνδέεται με μειωμένη υπερπλαστική λεμφοκυτταρική απάντηση έναντι των μυκοβακτηριδιακών αντιγόνων, μειωμένη έκκριση IL-2 από τα φαγοκύτταρα καθώς και της IFN- γ από τα λεμφοκύτταρα. Πράγματι, διαπιστώθηκε ότι η απόπτωση των Τ λεμφοκυττάρων εμφανίζεται σε περιοχές τυροειδούς νέκρωσης, εντός των φυματιωδών κοκκιδωμάτων. Αυτή η αυξημένη απόπτωση των Τ λεμφοκυττάρων ίσως αποτελεί την αιτία της αναποτελεσματικότητας αυτών σε ασθενείς πάσχοντες από φυματίωση. Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν πλέον ότι η προκαλούμενη από το *M. tuberculosis* καταστολή της υπερπλαστικής απάντησης των Τ λεμφοκυττάρων και της IFN- γ στην πνευμονική φυματίωση, ίσως οφείλεται στην απόπτωση των Τ λεμφοκυττάρων⁷⁴. Η αναγνώριση των μακροφάγων που έχουν μολυνθεί από το ΜΦ από τα γδ Τ λεμφοκύτταρα, που εκφράζουν τον υποδοχέα CD95 (Fas), οδηγεί στην σύνθεση, από τα ίδια γδ Τ λεμφοκύτταρα, του ομόλογου διεγέρτη CD95L (Fas L). Το αποτέλεσμα της αυτοκρινούς αντίδρασης μεταξύ CD95-CD95L είναι η απόπτωση αυτών των λεμφοκυττάρων⁷⁵. Τα αυξημένα επίπεδα του NO, το οποίο παράγεται από τα μακροφάγα αλλά και από τα γδ Τ λεμφοκύτταρα, αναστέλλει την αποπτωτική οδό CD95-CD95L. Όμως το MT με την έκκριση της ManLAM αδρανοποιεί το NO με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της απόπτωσης των Τ λεμφοκυττάρων προς όφελος της επιβίωσης αυτού⁷⁵.

Επειδή οι ανοσολογικές αποκρίσεις χαρακτηρίζονται από μεγάλη ανάπτυξη κλώνων των λεμφοκυττάρων, ο μηχανισμός της απόπτωσης προλαμβάνει τη συσσώρευση μεγάλου αριθμού αυτών των κυττάρων και περιορίζει την ανάπτυξη αυτών, μετά την κάθαρση του αντιγονικού ερεθίσματος. Ειδικότερα τα αντιγονο-ειδικά CD8+ T κύτταρα μνήμης, μετά την κάθαρση του αντιγονικού ερεθίσματος, υφίστανται απόπτωση σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% σε 2-3 εβδομάδες, όμως τα εναπομένοντα κύτταρα μνήμης επιβιώνουν για μεγάλες περιόδους, ανθιστάμενα στην απόπτωση ώστε να παρέχουν μακροχρόνια ανοσία. Η απόπτωση δηλαδή παίζει σημαντικό ρόλο και στην ομοιοόσταση του ανοσοποιητικού συστήματος⁷⁶.

Είναι γνωστό ότι η ιντερφερόνη-γ που εκκρίνουν τα CD4+ T κύτταρα είναι ιδιαίτερα σημαντική για την υλοποίηση της προστατευτικής ανοσολογικής απόκρισης, και ότι επί απουσίας αυτής, οι άνθρωποι καθώς και τα πειραματόζωα, εμφανίζουν ιδιαίτερη ευαισθησία στη φυματίωση⁷⁷. Όμως οι Flynn και συν. διαπίστωσαν επίσης μια εντυπωσιακή αύξηση της ευαισθησίας στη νόσο σε ποντίκια με έλλειψη της β2 μικροσφαιρίνης⁷⁸. Ο διαπιστωμένος ρόλος της β2 μικροσφαιρίνης στην έκφραση του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex, MHC) τύπου I και επομένως και στην ωρίμανση των CD8+ T κυττάρων, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα T λεμφοκύτταρα που καθορίζονται από το MHC τύπου I, είναι θεμελιώδη για τον έλεγχο της μυκοβακτηριδιακής νόσου.

Τα CD8+ T κύτταρα εκφράζουν δύο μηχανισμούς για τον θάνατο των στόχων κυττάρων και συγκεκριμένα, την απόπτωση την προκαλούμενη από την οδό CD95/CD95L και την άμεση κυτταρόλυση μέσω της εξωκυττάρωσης κυτταροτοξικών κοκκίων⁷⁹. Δείχθηκε ότι για να επιτευχθεί η βέλτιστη ανοσία, η συμμετοχή σε αυτήν από τα CD8+ T κύτταρα, δεν ήταν αναγκαία κατά τη διάρκεια της πρώιμης φάσης αλλά ήταν σημαντική και απαραίτητη κατά τη διάρκεια της χρόνιας νόσου από το *M. Tuberculosis*⁷⁷. Έτσι, όταν αδρανοποιείται η αποπτωτική οδός CD95/CD95L δεν εμφανίζεται πρώιμη ευαισθησία προς το ΜΦ, αλλά παρατηρείται αυξημένο βακτηριδιακό φορτίο κατά τη χρόνια φάση της νόσου. Αντίθετα, επί απουσίας της περφορίνης, η οποία παριστά τον κυτταροτοξικό μηχανισμό των CD8 T κυττάρων, δεν παρατηρείται αυξημένη ευαισθησία κατά τη χρόνια

φάση της νόσου. Αυτά τα στοιχεία ενισχύουν τον ρόλο των CD8+ T κυττάρων και τον μηχανισμό απόπτωσης αυτών μέσω της οδού CD95/CD95L, για τη διατήρηση της αντίστασης κατά τη χρόνια φάση έναντι της νόσου από το ΜΦ, έναντι του κυτταροτοξικού μηχανισμού⁷⁷. Είναι πιθανόν ότι κατά τη χρόνια φάση της νόσου, στα πνευμονικά κύτταρα ή στα μακροφάγα, φιλοξενούνται βακτηρίδια τα οποία δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθούν από τα CD4+ T λεμφοκύτταρα. Η παραμονή εντός αυτών των κυττάρων παρέχει περιβάλλον κατάλληλο για την επιβίωση τους, ώστε ο περιορισμός τους να απαιτεί τη λειτουργική ακεραιότητα των CD8+ T λεμφοκυττάρων για την αναγνώρισή και την καταστροφή τους⁷⁷. Το συμπέρασμα από τις παραπάνω μελέτες είναι ότι η ενεργός φυματίωση δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι προκαλείται από λειτουργική διαταραχή των CD4+ T ή των CD8+ T λεμφοκυττάρων αφού διαπιστώνεται πλέον ο διακριτός ρόλος αυτών στις διαφορετικές φάσεις της εξέλιξης της νόσου αλλά και η αναγκαιότητα της συνεργασίας μεταξύ αυτών σε συνδυασμό με τον κατάλληλο χρονισμό των παραγομένων κυτταροκινών.

Είναι βέβαιο ότι ο δραστικότερος τύπος κυττάρου, στην κυτταρική ανοσία έναντι της φυματίωσης, είναι τα CD4+ T λεμφοκύτταρα. Τα CD4+ T συμμετέχουν στην αναγνώριση των αντιγόνων που έχουν επεξεργασθεί στα φαγοσώματα των μακροφάγων, μονοκυττάρων ή δενδριτικών κυττάρων (antigen-presenting cells) και παρουσιάζονται ως μικρά πεπτιδικά θραύσματα με τη συνεργασία των μορίων τύπου II του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC) στην επιφάνεια αυτών των κυττάρων⁸⁰. Αντίθετα, τα CD8+ T κύτταρα, αναγνωρίζουν αντιγόνα τα οποία έχουν επεξεργασθεί στο κυτταρόπλασμα και παρουσιάζονται στην επιφάνεια του κυττάρου με τη συνεργασία των μορίων τύπου I του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας. Έτσι, τα CD4+ ενισχύουν την άμυνα του οργανισμού με την ενεργοποίηση και συσσώρευση και άλλων δραστικών κυττάρων στο σημείο της φλεγμονής, ενώ τα CD8+ είναι πλέον άμεσα κυτταροτοξικά για το μυκοβακτηρίδιο. Τα CD4+ βοηθητικά (helper) T κύτταρα διακρίνονται σε δύο τουλάχιστον φαινοτυπικές κατηγορίες, τα Th1 και Th2. Αυτά τα κύτταρα προέρχονται από αρχικά αδιαφοροποίητα Th0 κύτταρα και η διαφοροποίησή τους ελέγχεται από κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη 12 (IL-12), η οποία παράγεται από τα μακροφάγα μετά τη φαγοκυττάρωση

του ΜΦ⁸⁰. Τα Th1 κύτταρα χαρακτηρίζονται από την ικανότητά τους να παράγουν τις κυτταροκίνες IFN-γ και IL-2, ενώ τα Th2 παράγουν τις κυτταροκίνες IL-4, IL-5 και IL-10. Οι τύπου Th1 κυτταροκίνες είναι αυτές που ενεργοποιούν άλλα φλεγμονώδη και φαγοκυτταρικά κύτταρα ικανά να αναστείλουν την ανάπτυξη του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης, αντίθετα οι αντιδράσεις των τύπου Th2 κυτταροκινών σχετίζονται με διαταραγμένη ανοσολογική απόκριση. Κλινικές μελέτες σε ανθρώπους πάσχοντες από ενεργό φυματίωση έδειξαν μειωμένα επίπεδα IFN-γ και αυξημένα της IL-4^{81,82}. Φαίνεται όμως ότι η εμφάνιση κλινικής νόσου δεν οφείλεται στην αυξημένη ενεργοποίηση των Th2 κυττάρων στις θέσεις βλάβης⁸³, όπως θα ήταν αναμενόμενο, αλλά η βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων, σχετίζεται άμεσα και αντίστροφα με το βαθμό ενεργοποίησης των Th1 κυττάρων⁸⁴. Η παραγωγή της IL-12 από τα μακροφάγα, μετά την επαφή τους με το ΜΦ, ίσως αποτελεί ένα ση-

μαντικό ρυθμιστικό παράγοντα για τη διαφοροποίηση των Th0 κυττάρων που θα καθορίσει και την εμφάνιση ή τη βαρύτητα της νόσου, ανάλογα με τη ανάπτυξη και την ισορροπία του πληθυσμού των Th1 και Th2 κυττάρων.

Η σε βάθος κατανόηση των βασικών μοριακών μηχανισμών άμυνας του ξενιστή καθώς και των αντιστοίχων μηχανισμών διείσδυσης και ενδοκυττάριας επιβίωσης του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης, θα οδηγήσουν σε βελτιωμένη πρόληψη και θεραπευτική της νόσου η οποία παραμένει η κύρια αιτία θανάτου από λοιμογόνο παράγοντα, παγκοσμίως. Βέβαια, βασικές παράμετροι για τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας θα εξακολουθούν να παραμένουν η οικονομική κατάσταση, οι συνθήκες διαβίωσης και το επίπεδο των εθνικών συστημάτων υγείας, τουλάχιστον στις υπό ανάπτυξη χώρες.

SUMMARY

Molecular mechanisms and apoptosis in the pathogenesis of tuberculosis

G. Rammos, S. Ziakka

*Tuberculosis still remains the most common cause of death from infectious diseases in the general population, whereas proofs of the disease have been found in mummies aged 5.000 years old. These data confirm that the mycobacterium of tuberculosis is characterized by high tolerance and potential alternation of its ability to infect and its defense mechanisms that have allowed it to survive through centuries. The knowledge of the molecular mechanisms of apoptosis, which is the basic defense mechanism of macrophages and the clarification of the role of cytokines and virulent components of mycobacterium in combination with the understanding of the potential role of other agents such as nitric oxide and calcium could possibly provide us with new therapeutic alternatives beyond the known antibiotic treatments in the future. **Pneumon 2003, 16(3):289-305.***

Key words: Apoptosis, cytokines, cytosolic phospholipase, macrophages, lipoarabinomannan, mitochondrion, Mycobacterium Tuberculosis, tyrosine phosphatase.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kramnik I, Dietrich WF, Demant P, Bloom BR. Genetic control of resistance to experimental infection with virulent *Mycobacterium tuberculosis* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000; 97: 8560-8565.
2. Ferrari G, Langen H, Naito M, Pieters J. A coat protein on phagosomes involved in the intracellular survival of mycobacteria. Cell 1999; 97: 435-447.
3. Schindler CW. Series Introduction: JAK-STAT signaling in human disease J Clin Invest 2002; 109: 1133-1137.
4. Leemans JC, Juffermans NP, Florquin S et al. Depletion of alveolar macrophages exerts positive effects in pulmonary tuberculosis in mice. J Immunol 2001; 166: 4604-4611.
5. Balcewicz-Sablinska MK, Keane J, Kornfeld H et al. Pathogenic *Mycobacterium tuberculosis* evades apoptosis of host macrophages by release of TNF-R2, resulting

- in inactivation of TNF- α . *J Immunol* 1998; 161: 2636-2641.
6. Fenton MJ, Vermeulen MW. Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes. *Infect. Immun.* 1996; 64: 683-690.
 7. Liles WC. Apoptosis: role in infection and inflammation. *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10: 165-170.
 8. Duval E, Wyllie AH. Death and the cell. *Immunol Today* 1986; 7: 115-119.
 9. Matsumura H, Shimizu Y, Ohsawa Y, Kawahara A, Uchiyama Y, Nagata S. Necrotic Death Pathway in Fas Receptor Signaling. *J Cell Biol* 2000; 151: 1247-1256.
 10. Behnia M, Robertson KA, Martin WJ. Lung Infections Role of Apoptosis in Host Defense and Pathogenesis of Disease *Chest.* 2000; 117: 1771-1777.
 11. Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science* 1998; 281: 1312-1316.
 12. Cryns V, Yuan J. Proteases to die for. *Genes Dev* 1998; 12: 1551-1570.
 13. Susin SA, Dugas E, Ravagnan L. Two Distinct Pathways Leading to Nuclear Apoptosis. *J Exp Med* 2000; 192: 571-5806.
 14. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell* 1997; 88: 355-365.
 15. Rojas M, Barrera LF, Puzo G. Differential induction of apoptosis by virulent *Mycobacterium tuberculosis* in resistant and susceptible murine macrophages. *J Immunol* 1997; 159: 1352-1361.
 16. Keane J, Balcewicz-Sablinska MK, Remold HG, et al. Infection by *Mycobacterium tuberculosis* promotes human alveolar macrophage apoptosis. *Infect Immun* 1997; 65: 298-304.
 17. Keane J, Remold HG, Kornfeld H. Virulent *Mycobacterium tuberculosis* Strains Evade Apoptosis of Infected Alveolar Macrophages *J Immunol* 2000; 164: 2016-2020.
 18. Placido R, Mancino G, Amendola A, Mariani F, Vendetti S, Piacentini M, Sanduzzi A, Bocchino ML, Zembala M, Colizzi V. Apoptosis of human monocytes/macrophages in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Pathol* 1997; 181: 31-38.
 19. Maiti D, Bhattacharyya A, Basu J. Lipoarabinomannan from *Mycobacterium tuberculosis* Promotes Macrophage Survival by Phosphorylating Bad through a Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Pathway. *J Biol Chem* 2001; 276: 329-333.
 20. Oddo M, Renno T, Attinger A, et al. Fas ligand-induced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 1998; 160: 5448-5454.
 21. Bermudez LE, Parker A, Petrofsky M. Apoptosis of *Mycobacterium avium*-infected macrophages is mediated by both tumour necrosis factor (TNF) and Fas, and involves the activation of caspases. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 94-99.
 22. Duan L, Gan H, Arm J, Remold HG. Cytosolic Phospholipase A₂ Participates with TNF- α in the Induction of Apoptosis of Human Macrophages Infected with *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra. *The Journal of Immunology* 2001; 166: 7469-7476.
 23. Wu YL, Jiang XR, Newland AC, Kelsey SM. Failure to activate cytosolic phospholipase A₂ causes TNF resistance in human leukemic cells. *J Immunol* 1998; 160: 5929-5935.
 24. Chen YC, Lin-Shiau SY, Lin JK. Involvement of reactive oxygen species and caspase 3 activation in arsenite-induced apoptosis. *J Cell Physiol* 1998; 177: 324-333.
 25. Cocco T, Di Paola M, Papa S, Lorusso M. Arachidonic acid interaction with the mitochondrial electron transport chain promotes reactive oxygen species generation. *Free Radical Biol Med* 1999; 27: 51-59.
 26. Muzio M, Chinnaiyan AM, Kischkel FC, O'Rourke K, Shevchenko A, Ni J, Scaffidi C, Bretz JD, Zhang M, Gentz R, Mann M, Krammer PH, Peter ME, Dixit VM. FLICE, a novel FADD-homologous ICE/CED-3-like protease, is recruited to the CD95 (Fas/APO-1) death-inducing signaling complex. *Cell* 1996; 85: 817-827.
 27. Boussaud V, Soler P, Moreau J, et al. Expression of three members of the TNF-R family of receptors (4-1BB, lymphotoxin-beta receptor, and Fas) in human lung. *Eur Respir J* 1998; 12: 926-931.
 28. Boldin MP, Varfolomeev EE, Pancer Z, Mett I.L, Camonis JH., Wallach D. A novel protein that interacts with the death domain of Fas/APO1 contains a sequence motif related to the death domain. *J. Biol. Chem* 1995; 270: 7795-7798.
 29. Yang X, Chang HY, Baltimore D. Autoproteolytic activation of procaspases by oligomerization. *Mol. Cell* 1998; 1: 319-325.
 30. Budd RC. Death receptors couple to both cell proliferation and apoptosis. *J Clin Invest* 2002; 109: 437-442.
 31. Gross A, Yin XM, Wang K, Wei MC, Jockel J, Millman C, Erdjument BH, Tempst P, Korsmeyer SJ. Caspase cleaved BID targets mitochondria and is required for cytochrome c release, while BCL-XL prevents this release but not tumor necrosis factor-R1/Fas death. *J. Biol. Chem* 1999; 274: 1156-1163.
 32. Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula SM, Ahmad

- M, Alnemri ES, Wang X. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 1997; 91: 479-489.
33. Kremer L, Estaquier J, Brandt E, et al. *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette Guerin infection prevents apoptosis of resting human monocytes. *Eur J Immunol* 1997; 27: 2450-2456.
 34. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1717-1725.
 35. Ware CF, VanArsdale S, VanArsdale TL. Apoptosis mediated by the TNF-related cytokine and receptor families. *J Cell Biochem* 1996; 60: 47-55.
 36. Boldin MP, Goncharov TM, Goltsev YV, Wallach D. Involvement of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease, in Fas/APO-1- and TNF receptor-induced cell death. *Cell* 1996; 85: 803-815.
 37. Rojas M, Olivier M, Gros P, Barrera LF, Garca LF. TNF- α and IL-10 Modulate the Induction of Apoptosis by Virulent *Mycobacterium tuberculosis* in Murine Macrophages *J Immunol* 1999; 162: 6122-6131.
 38. Scaffidi C, Fulda S, Srinivasan A, Friesen C, Li F, Tomaselli K, Debatin KM, Krammer PH, Peter ME. Two CD95 (APO-1/Fas) signaling pathways. *EMBO (Eur. Mol. Biol. Organ.) J* 1998; 17: 1675-1687.
 39. Sweeney EA, Sakakura C, Shirahama T, Masamune A, Ohta H, Hakomori S, Igarashi Y. Sphingosine and its methylated derivative *N,N*-dimethylsphingosine (DMS) induce apoptosis in a variety of human cancer cell lines. *Int J Cancer* 1996; 66: 358-366.
 40. Murray PJ, Wang L, Onufryk C, Tepper RI, Young RA. T cell-derived IL-10 antagonizes macrophage function in mycobacterial infection. *J Immunol* 1997; 158: 315-321.
 41. Gazzinelli RT, Oswald IP, James SL, Sher A. IL-10 inhibits parasite killing and nitrogen oxide production by IFN- γ -activated macrophages. *J Immunol* 1992; 148: 1792-1796.
 42. de Waal Malefyt, Abrams RJ, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174: 1209-1220.
 43. Nishimura H, Emoto M, Kimura K, Yoshikai Y. Hsp70 protects macrophages infected with *Salmonella choleraesuis* against TNF- α -induced cell death. *Cell Stress Chaperones* 1997; 2: 50-57.
 44. Bingisser P, Stey C, Weller M, Groscurth P, Russi E. Apoptosis in human alveolar macrophages is induced by endotoxin and is modulated by cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15: 64-70.
 45. Cohen SB, Crawley JB, Kahan MC, Feldmann M, Foxwell BM. Interleukin-10 rescues T cells from apoptotic cell death: association with an upregulation of Bcl-2. *Immunology* 1997; 92: 1-9.
 46. Eguchi Y, Srinivasan A, Tomaselli K, Shimizu S, Tsujimoto Y. ATP-dependent Steps in Apoptotic Signal Transduction *Cancer Research* 1999; 59: 2174-2181.
 46. Zha J, Harada H, Osipov K, Jockel J, Waksman G, Korsmeyer SJ. BH3 Domain of BAD Is Required for Heterodimerization with BCL-X_L and Pro-apoptotic Activity. *J Biol Chem* 1997; 272: 24101-24104.
 47. Rojas M, Gareva LF, Nigou J, Puzo G, Olivier M. Mannosylated Lipoarabinomannan Antagonizes Mycobacterium tuberculosis-Induced Macrophage Apoptosis by Altering Ca⁺²-Dependent Cell Signaling. *J Infect Dis* 2000; 182: 240-251.
 49. Ichas F, Mazat JP. From calcium signaling to cell death: two conformations of the mitochondrial permeability transition pore. Switching from low-to high-conductance state. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1366: 33-50.
 50. Maecker HT, Hedjbeli S, Alzona M, Le PT. Comparison of apoptosis signaling through T cell receptor, Fas, and calcium ionophore. *Exp Cell Res* 1996; 222: 95-102.
 51. Wang KK. Calpain and caspase: can you tell the difference? *Trends Neurosci* 2000; 23: 20-6.
 52. Montminy M. Transcriptional regulation by AMP. *Annu Rev Biochem* 1997; 66: 807-22.
 53. Dowd DR, Ryerse JS, MacDonald PN, Miesfeld RL, Kamradt MC. Crosstalk during Ca²⁺-induced, cAMP-induced, and glucocorticoid-induced gene-expression in lymphocytes. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 128: 29-37.
 54. Bernardo J, Billingslea AM, Blumenthal RL, Seetoo KF, Simons ER, Fenton MJ. Differential responses of human mononuclear phagocytes to mycobacterial lipoarabinomannans: role of CD14 and the mannose receptor. *Infect Immun* 1998; 66: 28-35.
 55. Gil MP, Bohn E, O'Guin AK et al. Biologic consequences of Stat1-independent IFN signalling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6680-6685.
 56. Ting LM, Kim AC, Cattamanchi A, Ernst JD. *Mycobacterium tuberculosis* Inhibits IFN- γ Transcriptional Responses Without Inhibiting Activation of STAT1 *J Immunol* 1999; 163: 3898-3906.
 57. Decker T, Stockinger S, Karaghiosoff M, Müller M, Kovarik P. IFNs and STATs in innate immunity to microorganisms. *J Clin Invest* 2002; 109: 1271-1277.
 58. Ramana CV, Gramatikakis N, Chernov M et al. Regulation of *c-myc* expression by IFN- γ through Stat1-de-

- pendent and -independent pathways EMBO J 2000; 19: 263-272.
59. Ganster RW, Taylor BS, Shao L, Geller DA. Complex regulation of human inducible nitric oxide synthase gene transcription by Stat 1 and NF- κ B. PNAS 2001; 98: 8638-8643.
 60. Singh S, Wort SJ, Evans TW. Inducible nitric oxide and pulmonary infection. Thorax 1999; 54: 959-960.
 61. Niinobu T, K Fukuo K, Yasuda O et al. Negative feedback regulation of activated macrophages via Fas-mediated apoptosis Am J Physiol Cell Physiol 2000; 279: C504-C509.
 62. Sciorati C, Rovere P, Ferrarini M, Heltai S, Manfredi AA, Clementi E. Autocrine Nitric Oxide Modulates CD95-induced Apoptosis in γ DT Lymphocytes. J Biol Chem 1997; 272: 23211-23215.
 63. Knutson KL, Hmama Z, Herrera-Velitz P, Rochford R, Reiner NE. Lipoarabinomannan of *Mycobacterium tuberculosis* promotes protein tyrosine dephosphorylation and inhibition of mitogen-activated protein kinase in human mononuclear phagocytes role of the Src homology 2 containing tyrosine phosphatase 1. J Biol Chem 1998; 273: 645-652.
 64. Glickman MS, Jacobs WR. Microbial pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis*: Dawn of a Discipline. Cell 2001; 104: 477-485.
 65. Clemens D, Horwitz M. Characterization of the *Mycobacterium tuberculosis* phagosome and evidence that phagosomal maturation is inhibited. J Exp Med 1995; 181: 257-270.
 66. Clemens D, Lee By, Horwitz MA. Deviant expression of Rab5 on phagosomes containing the intracellular pathogens *Mycobacterium tuberculosis* and *Legionella pneumophila* is associated with altered phagosomal fate. Infect Immun 2000; 68: 2671-2684.
 67. Ferrari G, Langen H, Naito M, Pieters J. A coat protein on phagosomes involved in the intracellular survival of mycobacteria. Cell 1999; 97: 435-447.
 68. Sturgill-Koszycki S, Schlesinger PH, Chakraborty P et al. Lack of acidification in *Mycobacterium* phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. Science 1994; 263: 678-681.
 69. Means TK, Jones BW, Schromm AB, et al. Differential Effects of a Toll-Like Receptor Antagonist on *Mycobacterium tuberculosis*-Induced Macrophage Responses. J Immunol 2001; 166: 4074-4082.
 70. Vidal S, Gros P, Skamene E. Natural resistance to infection with intracellular parasites: molecular genetics identifies *Nramp1* as the *Bcg/Ity/Lsh* locus. J. Leukocyte Biol. 1995; 58: 382-390.
 71. Gunshin H, MacKenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero B, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. Nature 1997; 388: 482-488.
 72. Agranoff D, Monahan IM, Mangan JA, Butcher PD, Krishna S. *Mycobacterium tuberculosis* Expresses a Novel pH-dependent Divalent Cation Transporter Belonging to the Nramp Family. J Exp Med 1999; 190: 717-724.
 73. Perskvist N, Long M, Stendahl O, Zheng L. *Mycobacterium tuberculosis* promotes apoptosis in human neutrophils by activating caspase-3 and altering expression of Bax/Bcl-xL via an oxygen-dependent pathway. Journal of Immunology 2002; 168: 6358-6365.
 74. Seah GT and Rook GAW. IL-4 Influences Apoptosis of *Mycobacterium*-Reactive Lymphocytes in the Presence of TNF- α . The Journal of Immunology, 2001; 167: 1230-1237.
 75. Sciorati C, Rovere P, Ferrarini M, Paolucci C, Heltai S, Vaiani R, Clementi E and Manfredi AA. Generation of Nitric Oxide by the Inducible Nitric Oxide Synthase Protects γ DT Cells from *Mycobacterium tuberculosis*-Induced Apoptosis. The Journal of Immunology, 1999; 163: 1570-1576.
 76. Grayson JM, Harrington LE, Lanier JG, Wherry EJ, Ahmed R. Differential sensitivity of naive and memory CD8+ T cells to apoptosis in vivo. J Immunol 2002; 169: 3760-3770.
 77. Turner J, D'Souza CD, Pearl JE, Marietta P, Noel M, Frank AA, Appelberg R, Orme IM, and Cooper AM. CD8- and CD95/95L-Dependent Mechanisms of Resistance in Mice with Chronic Pulmonary Tuberculosis. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2001; 24(2): 203-209.
 78. Flynn J, Goldstein M, Triebold K, and Bloom B. Major histocompatibility complex class I-restricted T cells are necessary for protection against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. Infect. Agents Dis. 1993; 2: 259-262.
 79. Stenger S, Hanson DA, Teitelbaum R, Dewan P, Niazi KR, Froelich CJ, Ganz T, Thoma-Uzynski S, Melian A, Bogdana C, Porcelli SA, Bloom BR, Krensky AM, and Modlin RL. The antimicrobial activity of cytolytic T cells is mediated by granulysin. Science 1998; 282: 121-125.
 80. Schluger NW and Rom WN. The Host Immune Response to Tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med 1998; 157(3): 679-691.
 81. Surcel HM, Troye-Blomberg M, Paulie S, Andersson G, Moreno C, Pasvol G, and Ivanyi J. Th1/Th2 profiles in tuberculosis, based on the proliferation and cytokinere-

- sponse of blood lymphocytes to mycobacterial antigens. *Immunology* 1994; 81: 171-176.
82. Sanchez FO, Rodriguez JI, Agudelo G, and Garcia LF. Immune responsiveness and lymphokine production in patients with tuberculosis and healthy controls. *Infect Immun* 1994; 62: 5673-5678.
83. Lin Y, Zhang M, Hofman FM, Gong J, and Barnes PF. Absence of a prominent Th2 cytokine response in human tuberculosis. *Infect Immun* 1996; 64: 1351-1356
84. Sodhi A, Gong J, Silva C, Qian D, and Barnes PF. Clinical correlates of interferon gamma production in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 617-620

Κάπνισμα και φοιτητές της Ιατρικής Αθηνών

Ε. Αυλωνίτου¹,
Λ. Σαμαρτζής¹,
Α. Ρηγοπούλου²,
Φ. Φραντζεσκάκη²,
Π. Μπεχράκης¹

¹Εργαστήριο Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, ²Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών "Σωτηρία"

Λέξεις κλειδιά: κάπνισμα, φοιτητές Ιατρικής, δημόσια υγεία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Το κάπνισμα είναι υπεύθυνο για το θάνατο εκατομμυρίων ανθρώπων σε όλο τον κόσμο ετησίως. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή των καπνιστικών συνηθειών των φοιτητών Ιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, γιατί αυτοί, ως μελλοντικοί γιατροί, θα επωμιστούν το μεγαλύτερο κομμάτι της αντικαπνιστικής εκστρατείας. Ένα ανώνυμο ερωτηματολόγιο 32 ερωτήσεων διανεμήθηκε τυχαία και συμπληρώθηκε από 418 φοιτητές Ιατρικής. Το υλικό αποτέλεσαν 231 φοιτητές και 187 φοιτήτριες από το πρώτο έτος έως και το πτυχίο και η επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS. Βρέθηκε ότι το 68% των φοιτητών έχουν δοκιμάσει το κάπνισμα και εξ αυτών το 40% είναι συστηματικοί καπνιστές, το 47% είναι σποραδικοί και το 13% είναι πρώην καπνιστές. Από τους καπνιστές φοιτητές το 35% ξεκίνησε το κάπνισμα στις ηλικίες των 15-18 ετών και το 27% είναι ελαφρείς καπνιστές (1-10 τσιγάρα ημερησίως). Τα κυριότερα κίνητρα έναρξης καπνίσματος ήταν για μεν τους άντρες η απόλαυση (32%), για δε τις γυναίκες το άγχος (28%) και η περιέργεια (28%). Επίσης βρέθηκε ότι οι καπνιστές φοιτητές καταναλώνουν περισσότερο αλκοόλ από τους μη καπνιστές ($p=0,0001$). Τέλος 8% των φοιτητών αγνοεί τις επιπτώσεις του καπνίσματος στην υγεία. Συμπερασματικά, πρέπει να γίνουν περισσότερες προσπάθειες ενημέρωσης για τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος, ώστε να μειωθούν οι καπνιστές φοιτητές της Ιατρικής. *Πνεύμων 2003, 16(3):306-313.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κάπνισμα είναι σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας¹ υπεύθυνο για το θάνατο εκατομμυρίων ανθρώπων σε όλο τον κόσμο ετησως και αναμφισβήτητα σχετίζεται με τη νοσηρότητα και τη θνητότητα από παθήσεις που αφορούν στο αναπνευστικό και στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Ειδικότερα εκτιμάται ότι κατά τον 20^ο αιώνα είχαμε παγκοσμίως 100.000.000 θανάτους από τη χρήση προϊόντων καπνού, ενώ στην Ευρώ-

Αλληλογραφία:

Ε. Αυλωνίτου,
Ιατρός - Επιστημονικός Συνεργάτης του Εργαστηρίου Φυσιολογίας Αθηνών
Μαραθώνος 5, Γλυφάδα, Τ.Κ 166 74
Τηλ: 210-9636854
E-mail: Iriniavloniti @ yahoo.gr
Password 20-6-80

πη μόνο σημειώνονται 1.200.000 θάνατοι ετησίως, οι οποίοι αναμένονται το έτος 2020 να αυξηθούν σε 2.000.000². Ιδιαίτερα σε ότι αφορά στην επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα, από μελέτες που διεξήχθησαν στη Βόρεια Αμερική στην Ευρώπη και στην Ιαπωνία², βρέθηκε ότι το 83-92% του καρκίνου του πνεύμονα στους άντρες και το 57-80% του καρκίνου του πνεύμονα στις γυναίκες οφείλεται στο κάπνισμα.

Παρά τα σοβαρά προβλήματα υγείας που προκαλεί το κάπνισμα εν τούτοις τα ποσοστά των καπνιστών είναι υψηλά. Στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα το 42% των ανδρών και το 28% των γυναικών είναι τακτικοί καπνιστές².

Στην Ελλάδα καπνίζει το 46% των ανδρών και το 28% των γυναικών³. Αντίστοιχα μεγάλο όμως είναι και το ποσοστό των γιατρών που καπνίζουν και στη χώρα μας ανέρχεται στο 40% του συνόλου των γιατρών⁴. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό, δεδομένου του πρωταγωνιστικού ρόλου που αναμένεται να διαδραματίσουν οι γιατροί, μέσα από τα προγράμματα ενημέρωσης, στη μείωση της εξάπλωσης του καπνίσματος. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι σε μελέτη που έγινε στη Μ. Βρετανία⁵, επιβεβαιώθηκε η σημασία της ιατρικής συμμετοχής στα προγράμματα ενημέρωσης για τη διακοπή του καπνίσματος.

Από σχετική έρευνα⁶ οι Έλληνες καπνιστές γιατροί είχαν την τάση να υποτιμούν τις επιπλοκές του καπνίσματος στην υγεία και να μην τις τονίζουν όταν συμβουλεύουν τους ασθενείς τους. Αρκετοί μάλιστα από αυτούς θεωρούσαν ότι η ενημέρωση των ασθενών για τους κινδύνους του καπνίσματος είναι χάσιμο χρόνου και ότι δεν θα έχει αποτελέσματα. Αντίθετα, οι μη καπνιστές γιατροί έδιναν σημασία στην ενημέρωση των ασθενών τους για τους κινδύνους του καπνίσματος. Παρόμοια ήταν και τα συμπεράσματα έρευνας που έγιναν σε Ιταλούς πνευμονολόγους⁷. Οι καπνιστές πνευμονολόγοι βρέθηκε ότι υποτιμούσαν τον ενημερωτικό τους ρόλο σχετικά με το κάπνισμα περισσότερο από τους μη καπνιστές συναδέλφους τους.

Με δεδομένο λοιπόν το σημαντικό ρόλο που αναμένεται να διαδραματίσουν οι γιατροί στη διακοπή της εξάπλωσης του καπνίσματος, ο σκοπός της παρούσας έρευνας, η οποία οργανώθηκε και διεξήχθη από το Εργαστήριο της Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών είναι η διερεύνηση της καπνιστικής συνήθειας των

φοιτητών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, σε ότι αφορά το ποσοστό των φοιτητών που καπνίζουν, τα κίνητρα που τους ώθησαν στο κάπνισμα, όπως επίσης και τις γνώσεις τους για τις βλάβες που προκαλεί το κάπνισμα στην υγεία.

ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια δύο ετών και συγκεκριμένα από την αρχή του 1999 μέχρι το τέλος του 2000. Το υλικό της μελέτης μας αποτέλεσε ένα τυχαίο δείγμα 430 φοιτητών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Στο δείγμα συμπεριελήφθησαν φοιτητές τόσο των έξι ετών της Ιατρικής σχολής όσο και του πτυχίου. Από όλα τα άτομα της μελέτης ζητήθηκε να συμπληρωθεί, ανώνυμα, ένα ειδικό έντυπο της Ελληνικής Αντικαπνιστικής Εταιρείας το οποίο χρησιμοποιείται για την καταγραφή των καπνιστικών συνηθειών του πληθυσμού. Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε 32 ερωτήσεις οι οποίες αφορούσαν στις καπνιστικές συνήθειες των φοιτητών και την ενημέρωσή τους σχετικά με τις επιπτώσεις του καπνίσματος στην υγεία.

Συγκεκριμένα, το πρώτο σκέλος του ερωτηματολογίου αφορούσε σε γενικά δημογραφικά στοιχεία του εξεταζόμενου (ηλικία, φύλο, τόπος διαμονής, έτος σπουδών), του άμεσου οικογενειακού του περιβάλλοντος (επάγγελμα και μορφωτικό επίπεδο γονέων) καθώς και σε στοιχεία σχετικά με το ατομικό αναμνηστικό των γονέων του.

Στο δεύτερο σκέλος του ερωτηματολογίου επιχειρήθηκε μία ενδελεχής διερεύνηση των καπνιστικών συνηθειών του εξεταζόμενου (ηλικία έναρξης καπνίσματος, καπνιστικές συνήθειες στο παρελθόν, αριθμός τσιγάρων ημερησίως, ποσότητα νικοτίνης ημερησίως, ποσότητα χρημάτων που διατίθενται για το κάπνισμα), του κινήτρου έναρξης του καπνίσματος, της επιρροής του φιλικού και οικογενειακού περιβάλλοντος στην έναρξη της βλαβερής αυτής συνήθειας, καθώς και των προσπαθειών διακοπής του καπνίσματος από μέρους του εξεταζόμενου. Όπως είναι αυτονόητο το σκέλος αυτό του ερωτηματολογίου συμπληρώθηκε μόνο από τους καπνιστές.

Τέλος, το τελευταίο σκέλος του ερωτηματολογίου στόχευε στη λεπτομερή διερεύνηση της γνώσης του εξεταζόμενου σχετικά με τις βλαβερές συνέπειες του κα-

πνού, στην καταγραφή της κατανάλωσης ή όχι αλκοόλ από τον εξεταζόμενο και της άποψης του σχετικά με την απαγόρευση ή όχι του καπνίσματος σε δημόσιους χώρους. Το σκέλος αυτό του ερωτηματολογίου συμπληρώθηκε από όλους (καπνιστές και μη).

Από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων αποκλείστηκαν 12 έντυπα στα οποία διαπιστώθηκαν λάθη κατά τη συμπλήρωσή τους. Έτσι συνολικά καταγράφηκαν και έτυχαν επεξεργασίας οι απαντήσεις από 418 φοιτητές εκ των οποίων οι 231 (ποσοστό 55%) ήταν άντρες και οι 187 (45%) ήταν γυναίκες.

Στατιστική ανάλυση: Τα περιγραφικά μεγέθη για τις ποσοτικές μεταβλητές αναφέρονται ως μέση τιμή $\pm$ 1 σταθερή απόκλιση. Οι συσχετίσεις έγιναν με την εφαρμογή της δοκιμασίας χ^2 με διόρθωση κατά Yates's. Η επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος S.P.S.S. (SPSS Inc, IL, USA). Διαφορές με τιμή p μικρότερη του 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η επεξεργασία των δεδομένων έδειξε ότι στο σύνολο

των 418 φοιτητών οι 283 (68%) έχουν δοκιμάσει το κάπνισμα. Εξ αυτών το 40% είναι συστηματικοί καπνιστές, το 47% σποραδικοί και το 13% πρώην καπνιστές (Πίνακας 1). Οι 135 (32%) δεν έχουν δοκιμάσει.

Επί του συνόλου των 418 φοιτητών τα παραπάνω ποσοστά διαμορφώνονται ως εξής: Ποσοστό 28% είναι συστηματικοί καπνιστές, το 32% σποραδικοί, το 8% πρώην και 32% μη καπνιστές.

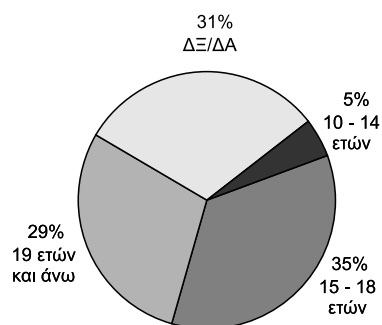
Από το σύνολο των 283 καπνιστών φοιτητών οι 163 (58%) ήταν άντρες και οι 120 (42%) ήταν γυναίκες. Τα αντίστοιχα νούμερα στους μη καπνιστές ήταν 68 (50%) και 67 (50%). Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές σχέσεις ανάμεσα στα φύλο-συστηματικό κάπνισμα ($p=0,14$) και φύλο-σποραδικό κάπνισμα ($p=0,23$).

Από τους καπνιστές φοιτητές το 5% ξεκίνησε το κάπνισμα στην ηλικία των 10-14 ετών, το 35% στην ηλικία των 15-18 ετών, το 29% στην ηλικία των 19 ετών και άνω, ενώ το υπόλοιπο 31% δεν απάντησε στην ερώτηση (Εικόνα 1Α).

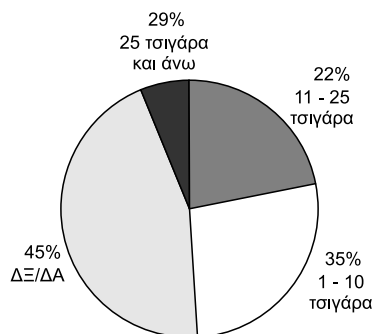
Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ φύλου και ηλικίας έναρξης καπνίσματος ($p=0,4$). Όσον αφορά στην ημερήσια κατανάλωση τσιγάρων βρέθηκε ότι, από το σύνολο των καπνιστών φοιτητών, το 27% κα-

Πίνακας 1. Καπνιστικές συνήθειες των καπνιστών φοιτητών

Καπνιστική συνήθεια 283 (100%)	Καθημερινό κάπνισμα 115 (40%)	Σποραδικό κάπνισμα 132 (47%)	Τώρα έχουν διακόψει 36 (13%)
Φύλο			
Άνδρες καπνιστές 163 (58%)	72 (44%)	69 (42%)	22 (14%)
Γυναίκες καπνίστριες 120 (42%)	43 (36%)	63 (52%)	14 (12%)



(Α)



(Β)

Εικόνα 1. Κατανομή καπνιστών φοιτητών ανάλογα: (Α) με την ηλικία έναρξης καπνίσματος (Β) με την ημερήσια κατανάλωση τσιγάρων.

ταναλώνει 1 - 10 τσιγάρα (ελαφρείς καπνιστές), το 22% 11-25 τσιγάρα (μέτριοι καπνιστές), το 6% πάνω από 25 τσιγάρα (βαρείς καπνιστές), ενώ το υπόλοιπο 45% δεν απάντησε στην ερώτηση (Εικόνα 1B). Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ φύλου και ημερήσιας κατανάλωσης τσιγάρων ($p=0,4$).

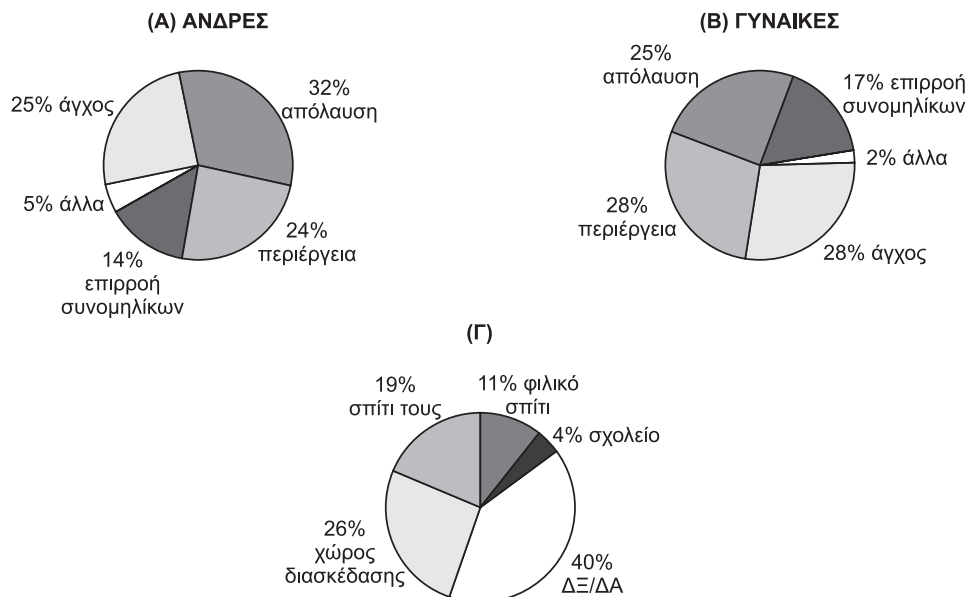
Συσχέτιση όμως διαπιστώθηκε μεταξύ ηλικίας έναρξης καπνίσματος και ημερήσιας κατανάλωσης τσιγάρων ($p=0,01$). Βρέθηκε δηλαδή ότι οι φοιτητές που ξεκίνησαν το κάπνισμα στις μικρές ηλικίες των 10-14 ετών καπνίζουν περισσότερα τσιγάρα ημερησίως από αυτούς που το ξεκίνησαν σε ηλικία των 19 ετών και άνω.

Σχετικά με τα κίνητρα έναρξης του καπνίσματος αυτά ήταν για μεν τους άντρες: απόλαυση 32%, άγχος 25%, περιέργεια 24%, επιρροή συνομηλίκων 14% και διάφορα άλλα (όπως: επικίνδυνη συνήθεια, παράδειγμα γονέων -δασκάλων) 5% (Εικόνα 2A). Για τις γυναίκες: άγχος 28%, περιέργεια 28%, απόλαυση 25%, επιρροή συνομηλίκων 17% και διάφορα άλλα 2% (Εικόνα 2B).

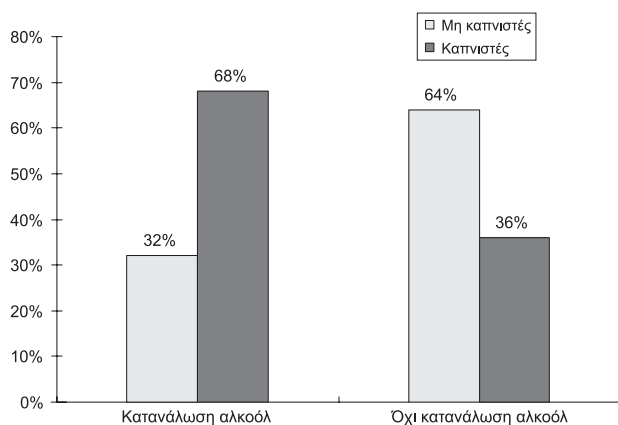
Στην ερώτηση αν οι φοιτητές επηρεάστηκαν από τη διαφήμιση στην έναρξη του καπνίσματος, από τους καπνιστές φοιτητές το 76% απάντησε ότι δεν επηρεάστηκε, το 5% ότι επηρεάστηκε και το υπόλοιπο ποσοστό δεν απάντησε στην ερώτηση. Δε βρέθηκε σχέση μεταξύ φύλου και επιρροής από τη διαφήμιση ($p=0,375$).

Στην ερώτηση “πού κάπνισαν για πρώτη φορά”, το 26% των καπνιστών φοιτητών απάντησε σε χώρο διασκέδασης, το 19% στο σπίτι τους, το 11% σε κάποιο φιλικό σπίτι, το 4% στο σχολείο, ενώ το υπόλοιπο 40% δεν απάντησε στην ερώτηση (Εικόνα 2Γ). Επίσης διαπιστώθηκε συσχέτιση ($p=0,0001$) ανάμεσα στην κατανάλωση αλκοόλ και στο κάπνισμα και ότι οι καπνιστές φοιτητές καταναλώνουν περισσότερο αλκοόλ από τους μη καπνιστές (Εικόνα 3).

Στην ερώτηση αν ενοχλούνται από τον καπνό των άλλων, από το σύνολο των φοιτητών το 94% απάντησε ότι ενοχλείται, το 5% ότι δεν ενοχλείται και 1% δεν απάντησε στην ερώτηση (Εικόνα 4A). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ φύλου και ενόχλησης από τον καπνό των άλλων ($p=0,645$). Επίσης διαπιστώθηκε ότι οι φοιτητές που καπνίζουν λίγα τσιγάρα ημερησίως ενοχλούνται από τον καπνό των άλλων περισσότερο από τους φοιτητές που καπνίζουν πολλά τσιγάρα ($p=0,0082$). Συσχέτιση βρέθηκε επίσης ανάμεσα στην ηλικία έναρξης του καπνίσματος και στην ενόχληση από τον καπνό των άλλων ($p=0,003$), δηλαδή ότι οι φοιτητές που έχουν αρχίσει το κάπνισμα σε μεγάλη ηλικία, ενοχλούνται περισσότερο από τον καπνό των άλλων, από τους φοιτητές που το ξεκίνησαν σε μικρή ηλικία.



Εικόνα 2. Κατανομή καπνιστών φοιτητών ανάλογα: (Α), (Β) με τα κίνητρα έναρξης καπνίσματος, (Γ) με το χώρο που κάπνισαν για πρώτη φορά.



Εικόνα 3. Κατανομή φοιτητών ανάλογα με την καπνιστική συνήθεια και την κατανάλωση αλκοόλ.

Από το σύνολο των φοιτητών το 74% πιστεύει ότι το κάπνισμα δεν πρέπει να επιτρέπεται σε κλειστούς ιδιωτικούς και δημόσιους χώρους, το 23% ότι πρέπει να επιτρέπεται και το 3% δεν απάντησε στην ερώτηση (Εικόνα 4B).

Επίσης το 66% του συνόλου των φοιτητών αναφέρει ότι είναι ενήμερο για τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος στην υγεία, το 8% ότι δεν είναι και το 26% δεν απάντησε στην ερώτηση (Εικόνα 4Γ).

Τέλος, όσον αφορά στις προσπάθειες διακοπής του καπνίσματος βρέθηκε ότι από τους καπνιστές φοιτητές: α) το 39% δεν προτίθεται να συνεχίσει το κάπνισμα μετά από 10 χρόνια, β) το 26% προσπάθησε να διακόψει, γ) το 19% διέκοψε το κάπνισμα μερικούς μήνες και δ) το 13% διέκοψε το κάπνισμα οριστικά.

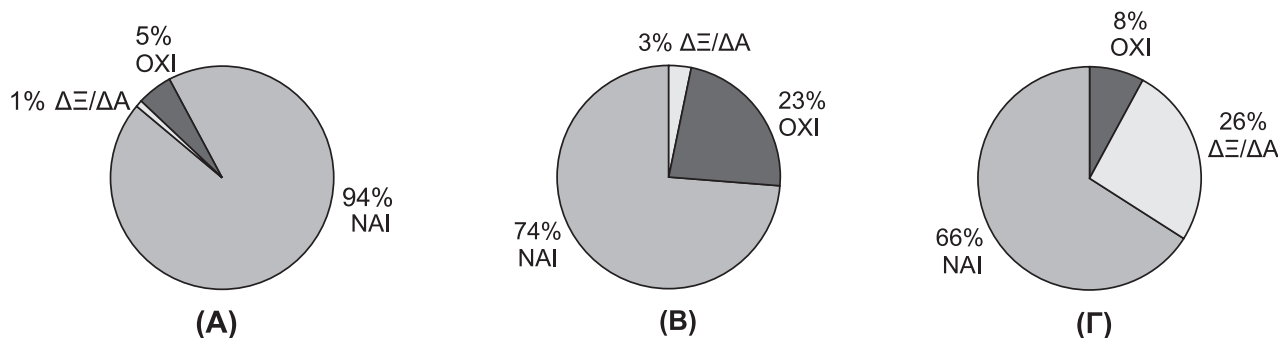
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από την παρούσα έρευνα διαπιστώθηκε ότι από το σύνολο των φοιτητών της Ιατρικής Σχολής Αθηνών το 28% είναι συστηματικοί καπνιστές. Αυτό το στοιχείο δημιουργεί έντονο προβληματισμό δεδομένου ότι οι σημερινοί φοιτητές θα είναι οι μελλοντικοί γιατροί που θα πρέπει να αναλάβουν υπευθυνα το μεγαλύτερο μέρος της ενημέρωσης στον αγώνα κατά του καπνίσματος.

Βρέθηκε επίσης ότι ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό (32%) των φοιτητών, είναι σποραδικοί καπνιστές, δηλαδή δεν καπνίζουν καθημερινά. Αυτοί οι φοιτητές είναι στο μεταίχμιο να γίνουν είτε συστηματικοί καπνιστές είτε να διακόψουν το κάπνισμα οριστικά. Άρα, εάν η ομάδα αυτή των φοιτητών ενημερωθεί όσο γίνεται καλύτερα για τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος, ίσως ένα μεγάλο ποσοστό από αυτούς διακόψει οριστικά το κάπνισμα.

Πάντως το ποσοστό των καπνιστών φοιτητών της Ιατρικής Αθηνών είναι ψηλότερο από το αντίστοιχο των φοιτητών Ιατρικής άλλων χωρών, όπως της Τσεχίας⁸, Ουγγαρίας⁹, Βραζιλίας¹⁰, Ασίας¹¹ και USA¹². Μια πιθανή εξήγηση για αυτό είναι ότι ο Ελληνικός πληθυσμός καπνίζει γενικά περισσότερο από τους πληθυσμούς άλλων χωρών³.

Σχετικά με την ημερήσια κατανάλωση τσιγάρων διαπιστώθηκε ότι το μεγαλύτερο κομμάτι των φοιτητών είναι ελαφρείς και μέτριοι καπνιστές και μόνο το 6% είναι βαρείς. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο ότι οι φοιτητές της Ιατρικής εργάζονται σε χώρους, όπου απαγο-



Εικόνα 4. Κατανομή φοιτητών ανάλογα (Α) με το αν ενοχλούνται από τον καπνό των άλλων, (Β) με τη γνώμη τους για την απαγόρευση του καπνίσματος σε κλειστούς χώρους (Γ) με το αν γνωρίζουν τις συνέπειες του καπνίσματος στην υγεία.

ρεύεται το κάπνισμα, δηλαδή νοσοκομεία, ιατρεία και εργαστήρια.

Από τα αξιοσημείωτα ευρήματα της μελέτης είναι ότι οι βαρείς καπνιστές είναι στην πλειοψηφία τους άτομα που ξεκίνησαν το κάπνισμα στις μικρές ηλικίες των 10-14 ετών. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί και με προηγούμενες έρευνες^{13,14} που έγιναν στην Ελλάδα και στο εξωτερικό¹⁵. Αυτό σημαίνει ότι οι προσπάθειες ενημέρωσης για τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος πρέπει να γίνονται έγκαιρα, με στόχο την αποτροπή έναρξης του στις μικρές ηλικίες^{16,17}.

Από την παρούσα έρευνα προέκυψε επίσης ότι οι φοιτητές Ιατρικής Αθηνών έχουν ξεκινήσει το κάπνισμα επηρεασμένοι κυρίως από το άγχος, την περιέργεια και την απόλαυση και δεν παραδέχονται τη διαφήμιση ως παράγοντα επιρροής, όπως συνέβη σε φοιτητές άλλων χωρών¹⁸. Όμως, έχει βρεθεί από μελέτες^{19,20} ότι η διαφήμιση ασκεί υποσυνείδητη επιρροή. Δηλαδή, μπορεί τώρα οι φοιτητές της Ιατρικής Αθηνών να μη συνειδητοποιούν ότι έχουν επηρεαστεί από τη διαφήμιση, όμως από τα παιδικά τους χρόνια, η επιρροή της διαφήμισης με τα ερεθίσματα που τους έστειλε και τα πρότυπα που τους δημιούργησε τους ώθησε υποσυνείδητα στην έναρξη του καπνίσματος. Ενδεικτικά από έρευνα²¹ που έγινε στη Σεβίλλη σε 3385 μαθητές, βρέθηκε ότι η διαφήμιση επηρέασε τα παιδιά να ξεκινήσουν το κάπνισμα μέσα από μηνύματα που παρουσιάζουν το κάπνισμα ως μέσο απελευθέρωσης και ανεξαρτησίας. Ως συμπέρασμα προκύπτει ότι ο τρόπος με τον οποίο η διαφήμιση προωθεί το τσιγάρο στην νεολαία, είναι μελετημένος και τόσο έντεχνα καλυμμένος που δεν γίνεται συνειδητός.

Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζουν τα στοιχεία ότι το 39% των καπνιστών φοιτητών αναφέρουν ότι δεν προτίθενται να συνεχίσουν το κάπνισμα μετά από 10 χρόνια και ότι το 26% προσπάθησε να το διακόψει. Δηλαδή τα άτομα αυτά θέλουν να διακόψουν το κάπνισμα, καταβάλλουν προσπάθειες και ίσως λόγω του εθισμού τους στη νικοτίνη δυσκολεύονται να το επιτύχουν. Για αυτό λοιπόν, αν αυτοί οι φοιτητές βοηθηθούν με ειδικά προγράμματα απεξάρτησης όπως αυτό που εφαρμόστηκε στις ΗΠΑ²² με τα υποκατάστατα νικοτίνης (τσιχλές, αυτοκόλλητα, κ.ά.) πιθανώς να καταφέρουν να διακόψουν το κάπνισμα οριστικά. Από τα ενθαρρυντικά και αισιόδοξα ευρήματα της παρούσας έρευνας είναι ότι η συντριπτική πλειοψηφία των φοιτητών (94%) -καπνι-

στών και μη- της Ιατρικής ενοχλούνται από τον καπνό των άλλων και το 74% θεωρεί σωστό την απαγόρευση του καπνίσματος σε κλειστούς και ιδιωτικούς χώρους. Αυτό ερμηνεύεται από το ότι οι φοιτητές της Ιατρικής λόγω της ιδιότητάς τους, είναι γνώστες των επιπτώσεων που προκαλεί τι παθητικό κάπνισμα στην υγεία, όπως είναι καρδιαγγειακά²³ και αναπνευστικά²⁴ νοσήματα καθώς και γεννήσεις ελλιποβαρών νεογνών²⁵. Τη γνώση τους αυτή οι φοιτητές πρέπει να τη μεταδίδουν στους ασθενείς τους και στο ευρύτερο κοινό ώστε να το ευαισθητοποιήσουν να αποδεχτεί την απαγόρευση του καπνίσματος σε δημόσιους χώρους, όχι ως περιοριστικό μέτρο αλλά ως προστασία της δημόσιας υγείας.

Άλλο ένα χαρακτηριστικό στοιχείο που πρέπει να τονιστεί είναι ότι ενώ το 66% των φοιτητών απάντησε ότι γνωρίζει ότι το κάπνισμα οδηγεί νωρίτερα στο θάνατο εν τούτοις συνεχίζει να καπνίζει. Η πιθανή εξήγηση του γεγονότος αυτού είναι ότι οι φοιτητές είναι άτομα μικρής ηλικίας και ως εκ τούτου η έννοια του θανάτου είναι μακριά από αυτούς, ώστε το επιχείρημα “το κάπνισμα οδηγεί νωρίτερα στο θάνατο” δεν φαίνεται να έχει αποτρεπτική απήχηση. Συνεπώς για τις μικρές ηλικίες πρέπει να χρησιμοποιηθούν επιχειρήματα που να αναφέρονται σε πιο βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις του καπνίσματος στην υγεία, συνέπειες δηλαδή που θα βιώσει ο νέος στο άμεσο μέλλον και όχι μετά από πολλά χρόνια.

Εκείνο όμως το στοιχείο που προκαλεί έκπληξη και απορία είναι ότι ένα ποσοστό 8% (34 άτομα) των φοιτητών Ιατρικής αναφέρει ότι δε γνωρίζει τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος στην υγεία. Με δεδομένη την ιδιότητα των ατόμων που έλαβαν μέρος στην έρευνα (φοιτητές Ιατρικής) το ποσοστό αυτό μπορεί να εκτιμηθεί ως ιδιαίτερα υψηλό, πιθανότατα δε, αντικατοπτρίζει ελλιπή και ανεπαρκή ενημέρωση των νέων για το κάπνισμα. Για αυτό πρέπει να εντατικοποιηθούν οι προσπάθειες στον τομέα της ενημέρωσης με κατάλληλα προγράμματα που να είναι αποτελεσματικά, όπως αυτό που εφαρμόστηκε στη Γαλλία²⁶ και είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση της κατανάλωσης καπνού κατά 11,1% ενώ το ίδιο κατεγράφη και στις ΗΠΑ²⁷.

Ιδιαίτερα για τους φοιτητές της Ιατρικής πρέπει να εκπονηθεί ένα πρόγραμμα που θα έχει ως στόχο την εκπαίδευσή τους, ώστε να χειρίζονται ανάλογα τους καπνιστές ασθενείς τους και να μπορούν τελικά να τους

αποτρέπουν από το κάπνισμα. Παρόμοιο πρόγραμμα εφαρμόστηκε στην Ιατρική Σχολή της Βραζιλίας²⁸.

Συμπερασματικά, πρέπει να τονιστεί ότι η ενημέρωση των φοιτητών της Ιατρικής για τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος στην υγεία, αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες στον αντικαπνιστικό

αγώνα, γιατί οι σημερινοί φοιτητές της Ιατρικής θα κληθούν ως αυριανοί γιατροί να συμβάλουν είτε με το παράδειγμά τους ως μη καπνιστές, είτε με το συμβουλευτικό και το θεραπευτικό τους ρόλο στη μείωση και διακοπή του καπνίσματος.

SUMMARY

Evaluation of smoking habits in students of the Medical School of Athens

I. Avlonitou, L. Samartzis, A. Rigopoulou, F. Frageskaki, P. Behrakis

*Smoking is the cause of the death for million people each year all over the world. The aim of this survey was to evaluate the smoking habits of the Athens Medical School students. These students, as future doctors, will be responsible for the greatest part of the antismoking campaign. An anonymous questionnaire of 32 questions was distributed to a random sample of 418 students. Two hundred thirty one men and 187 women from all the semesters of the medical school was the material of our study. The statistical analysis of the data was conducted using the SPSS program. It was found that 68% of the students have smoked and from them 40% are regular smokers, 47% are occasional and 13% are ex-smokers. Thirty five per cent of the smokers have started smoking at the age of 15-18 and 27% are light smokers. The main reason for starting smoking was pleasure (32%) for men and anxiety (28%) and curiosity (28%) for women. Smoking habit is related to alcohol consumption ($p=0,0001$). Finally 8% of the students ignore the dangerous impacts of smoking on health. As a conclusion more efforts are needed to inform students about the harmful consequences of smoking. Our purpose should be the decrease of smoking among students. **Pneumon 2003, 16(3):306-313.***

Key words: smoking, medical students, public health.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σχέδιο δράσης W.H.O. Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία; Με ενδιαφέρει 2000; 14.
2. Λινού Α, Φοργκα Β, Χαντζής Χ, Ριζά. Ο Ευρωπαϊκός κώδικας κατά του καρκίνου. Ινστιτούτο Προληπτικής Περιβαλλοντικής και Εργασιακής Ιατρικής. Αθήνα 1995.
3. Fifth W.H.O. Seminar for a tobacco-free Europe Sports and Ats tobacco-free. Warsaw Poland 26-28 October 1995. EURICR ALTD 9401 MTO2. GREECE 1994.
4. Morisoni R. Smoking in European physicians. Organisation mondiale de la santé. Department tabac ou santé, Genève. Schweiz-Rundsch-Med-Prax 1991; 80(18): 483-5.
5. Daray CM, Perkarsky B, Gordon M, Sanson - Fisher RW. General practitioners role in preventive medicine: Scenario analysis. Using smoking as a case study. NSW Cancer Council Education Research Program, Australia. Addiction. 1998; 93(7): 1013-22.
6. Polyzos A, Gennatas C, Veslemmes M, Daskalopoulou E, Stamatiadis D, Katsilambros N. The smoking cessation practices of physician smokers in Greece. J Cancer Educ 1995; 10(2): 78-81.
7. Nardini S, Bertolotti R, Rastelli V, Donner CF. The influence of personal tobacco smoking on the clinical practice of Italian chest physicians. Eur Respir J 1998; 12(6): 1450-3.
8. Kralicova E, Rames J, Zamecnik L, Wallenfels I. Czech medical faculties and smoking. Central European Journal of Public Health 1995; 3(2): 97-9.
9. Piko B, Baraba S K, Markos J. Health risk behaviour of a medical student population; report on a pilot study.
10. Paine PA, Amaral JA, Pareira MG; Association between parental and student smoking behaviour in a Brazilian medical school. International J Epidemiology 1985; 14(2): 330-2.

11. Hussain SF, Moid I, Khan JA. Attitudes of Asian medical students towards smoking. *Thorax* 1995; 50(9): 996-7.
12. Conard S, Hughes P, Baldwin DC, Achenbach KE, Sheehan DV. Substance use by fourth year students at 13 medical schools. *J Med Educat* 1988; 63(10): 747-58.
13. Psathakis K, Bouros D, Vlasserou F, Tzanakis N, Siafakas NM. Relationship between the age at which smoking begins and frequency of smoking in young males in Greece, *Indoor Built Environ* 1997; 6: 362-365.
14. Ferdoutsis M, Bouros D, Meletis G, Maltezas G, Vlasserou F, Siafakas NM. Pattern of smoking habits of the employees in a university Hospital in Greece. *Indoor Environ* 1995; 4: 121-125.
15. Taioli E, Wynder EL. Effect of the age at which smoking begins on frequency of smoking in adulthood. *N Engl J Med* 1991; 325: 968-969.
16. Carmichael A, Cockroft A. Survey of students nurses smoking habits in a London teaching hospital. *Respir Med* 1990; 84: 277-282.
17. Bouros D, Psathakis K, Dassiou M, Vlasserou F, Schiza S, Siafakas N; Relationship between the age at which smoking begins and frequency of smoking. *Eur Respir J* 1992; 5(suppl 15): 525s.
18. Smoking behaviour, knowledge and opinion of medical students. *Asia Pasific Journal of Public Health* 1994; 7(2):88-91.
19. King C 3rd, Siegel M, Celebucki C, Coonolly GN. Adolescent exposure to cigarette advertising in relation to youth readership. *JAMA* 1998; 279(7): 516-20.
20. Escamilla G, Cradock AI, Kawachi I. Women and smoking in Hollywood movies; a content analysis. *Am J Public Health* 2000; 90 (3): 412-4.
21. Alvarez Guitierrez FJ, Vellisco Garcia A, Calderon Osuna E, Sanchez Gomez J, Castillo Dominguez Otero D, Vargas Gonzales R, Hurtado Ayuso JE, Soto Campos G, Castillo Dominguez Adame P, Arana E, Castillo Gomez School age smoking in the province of Seville. *J Arch Bronc* 2000; 36(3): 118-23.
22. Jorenby DE. New developments in approaches to smoking cessation. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4(2): 103-6
23. Taylor BV, Oudit GY, Kalman PG, Liu P. Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol*. 1998; 14(9): 1129-39.
24. Lam TH, Chung SF, Betson CI, Wong CM, Hedley AJ. Respiratory symptoms due to active and passive smoking in junior secondary school students in Hong Kong. *Int J Epidemiol* 1998; 27(1): 41-8.
25. Dejin Karlsson E, Hanson BS, Ostergen Pq, Sjoberg No, Marsal K. Does passive smoking in early pregnancy increase the risk of small for gestational age infants? *Am J Public Health* 1998; 88(10): 1523-7.
26. Dubois G. The requisite internationalization of the campaign against smoking. *Bull Acad Natl Med* 1998; 182(5): 939-50.
27. Siegel M. Mass media antismoking. Campaigns; a powerful tool for health promotion. *Ann Intern Med* 1998; 129(2): 128-32.
28. Daudt AW, Alberg AJ, Prola JC, Fialho L, Petracco A, Wilhelms A, Weiss A, Estery C. A first step incorporating smoking education into a Brazilian school curriculum; results of a survey to assess the cigarette smoking knowledge, attitude, behaviour and clinical practices of medical students. *J Addict Dis* 1999; 18(1): 19-29.

Βρογχοσκοπική διάγνωση τυπικών καρκινοειδών όγκων του πνεύμονα

Ανασκόπηση ετών 1990-2001

Θ. Κοντακιώτης¹,
Μ. Ποπίδου¹,
Κ. Μανίκα¹,
Φ. Ζογλοπίτης¹,
Δ. Ιακωβίδης¹,
Α. Ασημάκη²,
Δ. Πατάκας¹

¹Δρ Ειδικός Παθολόγος, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Ναυπλίου και ²Δρ Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β' Νεφρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου "Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού".

Λέξεις-κλειδιά: καρκινοειδείς όγκοι, καρκίνος του πνεύμονα, βρογχοσκόπηση, βιοψία, διαβρογχοσκοπική αναρρόφηση με βελόνα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Οι τυπικοί καρκινοειδείς όγκοι είναι σπάνιοι, καθώς διαφοροποιημένοι κακοήθεις όγκοι του πνεύμονα που εμφανίζουν νευροενδοκρινική δραστηριότητα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ανασκοπήσει τους τυπικούς καρκινοειδείς όγκους του πνεύμονα που διαγνώστηκαν στη Μονάδα Βρογχοσκόπησης του Γ.Π.Ν.Ν. Γ. Παπανικολάου κατά το διάστημα 1990-2001. Πρόκειται για 25 ασθενείς, 16 άνδρες και 9 γυναίκες (0,32% του συνόλου των ασθενών με κακοήθεις νεοπλασίες του πνεύμονα) με μέση ηλικία $\pm$ τυπική απόκλιση $56,96 \pm 15$ έτη. Η διάγνωση τέθηκε σε όλους τους ασθενείς με βιοψία από τον όγκο, ενώ στους περισσότερους από αυτούς επιπροσθέτως έγινε λήψη κυτταρολογικού υλικού με ψήκτρα, έκπλυμα ή διαβρογχοσκοπική αναρρόφηση με βελόνα. Παρουσιάζονται επίσης η εντόπιση των τυπικών καρκινοειδών όγκων, η βρογχοσκοπική τους εικόνα, τα συμπτώματα με τα οποία εμφανίζονται καθώς και η ευαισθησία των διαφόρων βρογχοσκοπικών μεθόδων διάγνωσης. Συμπερασματικά, η βρογχοσκόπηση είναι μια πολύ καλή μέθοδος διάγνωσης των καρκινοειδών όγκων λόγω της συχνής εντόπισης τους στους μεγάλους αεραγωγούς. Η βιοψία με λαβίδα και σε μικρότερο βαθμό η TBNA αποτελούν τις διαβρογχοσκοπικές διαγνωστικές μεθόδους εκλογής, ενώ οι κίνδυνοι από τυχόν αιμορραγία κατά τη βρογχοσκόπηση είναι μικροί. *Πνεύμων 2003, 16(3):322-326.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι καρκινοειδείς όγκοι του πνεύμονα είναι κακοήθεις νεοπλασίες με νευροενδοκρινική δραστηριότητα¹. Περιγράφηκαν για πρώτη φορά στις αρχές του εικοστού αιώνα και αρχικά θεωρήθηκαν καλοήθεις. Το 1944 έγινε η πρώτη διάκριση του τυπικού από το πιο επιθετικό άτυπο καρκινοειδές², ενώ το 1972 οι Arrigoni και συν³ έθεσαν τα ιστολογικά κριτήρια

για το διαχωρισμό αυτό. Στη δεκαετία του 1980 αναγνωρίστηκε ως ξεχωριστή οντότητα το μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα⁴. Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη ταξινόμηση των νευροενδοκρινικών όγκων του πνεύμονα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας⁵ οι όγκοι αυτοί κατατάσσονται σε 4 κατηγορίες: Το χαμηλού βαθμού κακοήθειας τυπικό καρκινοειδές, το μέσου βαθμού κακοήθειας άτυπο καρκινοειδές και τα υψηλού βαθμού κακοήθειας μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα και μικροκυτταρικό καρκίνωμα.

Οι καρκινοειδείς όγκοι του πνεύμονα αποτελούν το 1-2% του συνολικού αριθμού των πνευμονικών όγκων⁶ και το 25% των καρκινοειδών όγκων του ανθρώπινου οργανισμού⁷. Οι ασθενείς με τυπικό καρκινοειδή όγκο έχουν γενικά καλή πρόγνωση, εμφανίζουν σπάνια μεταστάσεις και η πενταετής τους επιβίωση κυμαίνεται μεταξύ 87 και 100%. Αντίθετα οι ασθενείς με άτυπο καρκινοειδή όγκο εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση για μεταστάσεις και έχουν πενταετή επιβίωση μεταξύ 25 και 69%⁸. Η παρούσα μελέτη είναι μια ανασκόπηση των τυπικών καρκινοειδών όγκων του πνεύμονα που διαγνώστηκαν στη Μονάδα Βρογχοσκοπήσεων του Γ.Π.Ν.Ν. Γ. Παπανικολάου κατά το διάστημα 1990-2001. Αναλυτικά, παρουσιάζονται η συχνότητα των τυπικών καρκινοειδών όγκων, η εντόπιση, η βρογχοσκοπική τους εικόνα, τα συμπτώματα με τα οποία εμφανίζονται καθώς και η ευαισθησία των διαφόρων βρογχοσκοπικών μεθόδων διάγνωσης.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Κατά το διάστημα 1990-2001 βρογχοσκοπήθηκαν στη Μονάδα Βρογχοσκοπήσεων του Γ.Π.Ν.Ν. Γ. Παπανικολάου 19.535 ασθενείς, από τους οποίους σε 7.812 αποδείχθηκε ιστολογικά ή κυτταρολογικά η ύπαρξη καρκίνου του πνεύμονα. Οι βρογχοσκοπήσεις έγιναν με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο τύπου Pendax 19T20 υπό τοπική αναισθησία. Σε όλους τους ασθενείς που παρουσίαζαν παθολογικά βρογχοσκοπικά ευρήματα διενεργήθηκε βιοψία με λαβίδα και στους περισσότερους από αυτούς επιπροσθέτως έγινε λήψη κυτταρολογικού υλικού με ψήκτρα, έκπλυμα ή διαβρογχοσκοπική αναρρόφηση με βελόνα (TBNA). Η παθολογοανατόμος Α.Α. επανεξέτασε όλα τα ιστολογικά παρασκευάσματα για την οριστική διάγνωση του καρκινοειδούς στα πλαίσια της πα-

ρούσας μελέτης. Τα βρογχοσκοπικά, παθολογοανατομικά και κυτταρολογικά δεδομένα καταγράφηκαν σε λογιστικό φύλλο τύπου Excel 97 και η στατιστική ανάλυση έγινε με δοκιμασία χ^2 σε στατιστικό πακέτο SPSS 10.0 (Statistical Package for Social Science).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 19.535 ασθενείς που βρογχοσκοπήθηκαν κατά το διάστημα 1990-2001 η ύπαρξη πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα αποδείχθηκε ιστολογικά ή κυτταρολογικά σε 7.812 (39,9%). Σε 25 ασθενείς (0,32%) με μέση ηλικία $\pm$ τυπική απόκλιση $56,96 \pm 15$ έτη διαπιστώθηκε η ύπαρξη καρκινοειδούς όγκου. Πρόκειται για 16 άνδρες (μέση ηλικία $\pm$ τυπική απόκλιση $57,43 \pm 15,65$) και 9 γυναίκες (μέση ηλικία $\pm$ τυπική απόκλιση $58,88 \pm 13,10$).

Τα συμπτώματα των ασθενών με καρκινοειδή όγκο ήταν βήχας σε 6 ασθενείς, πυρετός επίσης σε 6 ασθενείς, αιμόπτυση σε 4 και βράγχος φωνής σε 1 ασθενή. Οκτώ ασθενείς ήταν ασυμπτωματικοί και ο καρκινοειδής όγκος ήταν τυχαίο ακτινολογικό εύρημα. Χρονολογικά η διάγνωση καρκινοειδούς όγκου του πνεύμονα τέθηκε σε 1 ασθενή το 1991, σε 3 το 1993, σε 3 το 1995, σε 6 το 1996, σε 2 το 1998, σε 6 το 1999, σε 3 το 2000 και σε 1 το 2001. Κατά τα έτη 1990, 1992, 1994, 1997 δεν τέθηκε η διάγνωση καρκινοειδούς όγκου του πνεύμονα σε κανέναν ασθενή.

Η διάγνωση σε όλους τους ασθενείς τέθηκε ιστολογικά με βιοψία από τον όγκο. Παράλληλα, σε 16 ασθενείς έγινε διαβρογχοσκοπική αναρρόφηση με λεπτή βελόνη (TBNA) από την κυτταρολογική εξέταση του υλικού της οποίας τέθηκε η διάγνωση του καρκινοειδούς όγκου σε 10 ασθενείς (ευαισθησία 62,5%). Από τους υπόλοιπους ασθενείς το κυτταρολογικό υλικό της TBNA συνηγορούσε υπέρ καρκίνου του πνεύμονα σε 2, ήταν ύποπτο για κακοήθεια σε 3 και ήταν αρνητικό για κακοήθεια σε 1. Επίσης σε 7 ασθενείς λήφθηκε κυτταρολογικό υλικό με ψήκτρα που ήταν σε όλες τις περιπτώσεις αρνητικό για κακοήθεια ενώ σε 11 ασθενείς πάρθηκε έκπλυμα που ήταν επίσης αρνητικό για κακοήθεια σε όλες τις περιπτώσεις. Όλοι οι ασθενείς με θετική για καρκινοειδές κυτταρολογική εξέταση είχαν παράλληλα και θετική βιοψία.

Σε 10 από τους 25 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιω-

μένο καρκινοειδές η υπόνοια ύπαρξης καρκινοειδούς τέθηκε επισκοπικά από τη βρογχοσκόπηση (ποσοστό 40%). Σε 22 ασθενείς υπήρχε ομαλή, αγγειοβριθής μάζα, σε 2 εκβλάστηση, ενώ σε έναν ασθενή υπήρχε πολυλοβωτή μάζα. Όσον αφορά στην εντόπιση, η πιο συχνή εντόπιση του καρκινοειδούς ήταν ο αριστερός κάτω λοβαίος βρόγχος (7 ασθενείς). Αναλυτικά η εντόπιση των καρκινοειδών όγκων φαίνεται στον Πίνακα 1.

Σε 11 ασθενείς αμέσως μετά τη βιοψία με λαβίδα παρουσιάστηκε αιμορραγία που αντιμετωπίστηκε βρογχοσκόπικά με συνεχή αναρρόφηση και έγχυση 1-3 amp αδρεναλίνης. Σε 3 από τους ασθενείς αυτούς χορηγήθηκαν αμέσως μετά τη βρογχοσκόπηση 1amp αδρεναλίνης και 3ml διαλύματος ξυλοκαΐνης 2% με νεφελοποιητή. Σε κανέναν ασθενή δεν υπήρξε ένδειξη παραμονής στο νοσοκομείο λόγω αιμορραγίας κατά την βρογχοσκόπηση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του πνεύμονα προέρχονται από το κύτταρο του Kulchitsky και είναι στο σύνολό τους κακοήθεις⁹. Για πολλά χρόνια αναγνωριζόνταν μόνο δύο κατηγορίες νευροενδοκρινών όγκων: οι καρκινοειδείς όγκοι και ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα. Η ταξινόμηση των όγκων αυτών έχει αποτελέσει αντικείμενο συζητήσεων σε διεθνές επίπεδο. Η πλέον πρόσφατη ταξινόμηση από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) και τη Διεθνή Οργάνωση για τη Μελέτη του Καρκίνου του Πνεύμονα (IASLC)⁵ κατατάσσει τους όγκους αυτούς σε τέσσερις παθολογοανατομικές οντότητες αυξανόμενης κακοήθειας: το χαμηλού βαθμού κακοήθειας τυπικό καρκινοειδές, το μέσου βαθμού κακοήθειας άτυπο καρκινοειδές και τα υψηλού βαθμού κακοήθειας μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα και μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Ωστόσο ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν τους όρους τυπικό και άτυπο καρκινοειδές παραπλανητικούς και προ-

τείνουν την κατάταξη των νευροενδοκρινών όγκων του πνεύμονα σε πέντε κατηγορίες: το καλώς διαφοροποιημένο νευροενδοκρινικό καρκίνωμα (τυπικό καρκινοειδές), το μέσης διαφοροποίησης νευροενδοκρινικό καρκίνωμα (χαμηλού βαθμού κακοήθειας άτυπο καρκινοειδές), το χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινικό καρκίνωμα (υψηλού βαθμού κακοήθειας άτυπο καρκινοειδές), το αδιαφοροποίητο μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα και το αδιαφοροποίητο μικροκυτταρικό καρκίνωμα¹⁰.

Κατά το διάστημα 1990-2001 το 0,32% των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων του πνεύμονα που διαγνώστηκαν με βρογχοσκόπηση στη Μονάδα Βρογχοσκοπήσεων του ΓΠΝΝ Παπανικολάου ήταν τυπικοί καρκινοειδείς όγκοι. Το ποσοστό αυτό συμφωνεί με τη βιβλιογραφία^{11,12} αν και αρκετοί συγγραφείς θεωρούν ότι είναι μεγαλύτερο και ανέρχεται στο 2%^{6,13,14}. Η αναλογία ανδρών γυναικών κλίνει υπέρ των ανδρών στη δική μας σειρά, σε αντίθεση με άλλες σειρές στις οποίες είτε η αναλογία είναι υπέρ των γυναικών¹³, είτε η κατανομή είναι ίση και στα δύο φύλα¹². Σύμφωνα με τους Skuladottir και συν¹² το ποσοστό επί του συνόλου των πρωτοπαθών καρκίνων του πνεύμονα των νευροενδοκρινικών όγκων πλην του μικροκυτταρικού καρκίνου είναι μεγαλύτερο στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες. Συγκεκριμένα τα τυπικά καρκινοειδή αποτελούν το 0,21% του συνόλου των όγκων στους άνδρες και το 0,39% στις γυναίκες, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για το άτυπο καρκινοειδές είναι 0,22 και 0,35%. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, η μέση ηλικία των ασθενών με τυπικό και άτυπο καρκινοειδές είναι 60 και 64 έτη αντίστοιχα, ενώ σύμφωνα με μία μελέτη στο Ισραήλ¹³ η μέση ηλικία ασθενών με καρκινοειδείς όγκους είναι 52 έτη. Στη δική μας σειρά ασθενών η μέση ηλικία ήταν λίγο μεγαλύτερη (56,96 έτη).

Τα πιο συχνά συμπτώματα των ασθενών με καρκινοειδή όγκο του πνεύμονα είναι ο βήχας, η αιμόπτυση και οι συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού^{11,13} γεγονός

Πίνακας 1. Συχνότητα εντόπισης των τυπικών καρκινοειδών όγκων κατά τη βρογχοσκόπηση.

Αριστερός Στελεχιαίος	4	Δεξιός Στελεχιαίος	0
Αρ. ιδίως άνω λοβαίος βρόγχος	2	Δ. άνω λοβαίος βρόγχος	2
Γλωσσίδα	2	Δ. μέσος λοβαίος βρόγχος	3
Αρ. κάτω λοβαίος βρόγχος	7	Δ. κάτω λοβαίος βρόγχος	5
Αριστερός Πνεύμονας	15	Δεξιός Πνεύμονας	10

που συμφωνεί και με τα συμπτώματα των ασθενών της δικής μας σειράς. Οκτώ από τους 25 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκινοειδές ήταν ελεύθεροι συμπτωμάτων (ποσοστό 32%). Το αντίστοιχο ποσοστό στη βιβλιογραφία είναι 30-36%^{11,13}. Το καρκινοειδές σύνδρομο είναι σπάνιο στη βιβλιογραφία^{13,15} και δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν από τους δικούς μας ασθενείς.

Η συχνότητα εμφάνισης των καρκινοειδών όγκων κυμαινόταν από 0 κατά τα έτη 1990, 1992, 1994 και 1997 ως 6 κατά τα έτη 1996 και 1999. Οι διαφορές αυτές στη συχνότητα θεωρούμε ότι ήταν τυχαίες. Σε αντίθεση με τη βιβλιογραφία¹², δεν παρατηρήθηκε αυξητική τάση στην εμφάνιση των καρκινοειδών όγκων κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης. Οι Fink και συν¹³ σε σειρά 142 ασθενών διαπίστωσαν ότι η επίπτωση των καρκινοειδών όγκων του πνεύμονα σε πληθυσμό 2,5-3 εκατομμυρίων ήταν 7 περιπτώσεις ανά έτος, ενώ σύμφωνα με τα δικά μας ευρήματα ήταν 0-6 περιπτώσεις ανά έτος σε παρεμφερή ομάδα πληθυσμού.

Η βρογχοσκόπηση αποτελεί μία πολύ καλή μέθοδο διάγνωσης των καρκινοειδών όγκων. Στην παραπάνω σειρά των Fink και συν¹³ αναφέρεται ότι η διάγνωση τέθηκε στο 51% με βρογχοσκόπηση, στο 14% με δαιωρακική βιοψία με λεπτή βελόνη (FNA) και στο 35% με ανοιχτή θωρακοτομή. Οι Conley και συν¹¹ αναφέρουν ότι η βιοψία κατά τη βρογχοσκόπηση οδήγησε σε διάγνωση καρκινοειδούς όγκου στο σύνολο των ασθενών στους οποίους έγινε. Από τους 25 ασθενείς της δικής μας σειράς, η υπόνοια της ύπαρξης καρκινοειδούς όγκου του πνεύμονα τέθηκε μακροσκοπικά κατά τη βρογχοσκόπηση σε αρκετά μεγάλο ποσοστό (40%). Η τελική διάγνωση τέθηκε με βιοψία στο σύνολο των ασθενών, ενώ στο 62,5% των ασθενών στους οποίους έγινε κατά τη βρογχοσκόπηση αναρρόφηση με λεπτή βελόνη η διά-

γνωση τέθηκε και κυτταρολογικά. Αντίθετα όλες οι κυτταρολογικές εξετάσεις εκπλύματος ή υλικού από ψήκτρα ήταν αρνητικές. Ως εκ τούτου οι δύο αυτές μέθοδοι δεν προσφέρουν καθόλου στη διάγνωση των καρκινοειδών όγκων του πνεύμονα.

Η εντόπιση του καρκινοειδούς όγκου ήταν στον αριστερό πνεύμονα στο 60% και στο δεξί στο 40% των ασθενών, γεγονός που δεν συμφωνεί με τη σειρά των Fink και συν¹³, στην οποία ο καρκινοειδής όγκος ήταν στον δεξί πνεύμονα στο 60% και στον αριστερό στο 40% των ασθενών. Στη σειρά αυτή, όπως και σε άλλες¹⁶ η πιο συχνή εντόπιση ήταν ο μέσος λοβός, ενώ στη δική μας ο αριστερός κάτω λοβός (7 ασθενείς, 28%). Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τη σειρά των Okike και συν¹⁷ στην οποία οι καρκινοειδείς όγκοι εντοπίζονταν πιο συχνά στους κάτω λοβούς.

Όσον αφορά στην αιμορραγία κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης σε ορισμένες σειρές ασθενών αναφέρονται περιπτώσεις σοβαρής αιμορραγίας¹¹ που οδήγησε ακόμη και σε επείγουσα πνευμονεκτομή¹⁸. Ωστόσο τόσο στη δική μας σειρά όσο και σε άλλες^{13,15} σοβαρή αιμορραγία που να απαιτεί νοσηλεία του ασθενούς δεν παρατηρήθηκε.

Συμπερασματικά, οι τυπικοί καρκινοειδείς όγκοι είναι σπάνιοι πρωτοπαθείς κακοήγεις όγκοι του πνεύμονα οι οποίοι εκδηλώνονται συνήθως με βήχα αιμόπτυση και συχνές λοιμώξεις αναπνευστικού, ενώ το καρκινοειδές σύνδρομο εμφανίζεται σπανίως. Η βρογχοσκόπηση είναι μια πολύ καλή μέθοδος διάγνωσης λόγω της συχνής εντόπισης του καρκινοειδούς στους μεγάλους αεραγωγούς. Η βιοψία με λαβίδα και σε μικρότερο βαθμό η TBNA αποτελούν τις διαβρογχοσκοπικές διαγνωστικές μεθόδους εκλογής, ενώ οι κίνδυνοι από τυχόν αιμορραγία κατά τη βρογχοσκόπηση είναι μικροί.

SUMMARY

Bronchoscopic diagnosis of typical pulmonary carcinoid tumors. Review of the years 1990-2001

Th. Kontakiotis, M. Popidou, K. Manika, F. Zoglopitis, D. Iakobides, A. Asimaki, D. Patakas

Typical pulmonary carcinoid tumors are well-differentiated neuroendocrine tumors. The objective of this study is to present the typical pulmonary carcinoid tumors which were diagnosed in the Bronchoscopy Department of Papanikolaou Hospital during the period 1990-2001. The search of the medical records revealed 25 patients, 16 men and 9 women with mean age $\pm$ sd 56,96 $\pm$ 15 years. These patients account for the 0,32% of all lung tumors which were diagnosed in the same period. The

diagnosis of typical carcinoid tumor was made by endobronchial biopsy in all cases, whereas in most patients cytologic specimen was also obtained by brushing, washing, or transbronchial needle aspiration (TBNA). The tumor location, the presenting symptoms and the sensitivity of the different diagnostic methods are reported. In conclusion, bronchoscopy is a very effective method for the diagnosis of typical carcinoid tumors due to their frequent location in the central airways. Endobronchial biopsy and TBNA up to a point are the diagnostic methods of choice whereas the danger of significant bleeding during the bronchoscopy is small. Pneumon 2003, 16(3):322-326.

Key words: carcinoid tumors, lung cancer, bronchoscopy, endobronchial biopsy, TBNA.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sheppard MN. Neuroendocrine differentiation in lung tumors. Thorax 1991; 46:843-850.
2. Engelbreth-Holm J. Benign bronchial adenomas. Acta Chir Scand 1944; 7:21-47.
3. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. Thorac Cardiovasc Surg 1972; 64:413-421.
4. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB Jr, Nieman L, Chrousos G, Pass H, Doppman J. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma; an ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. Am J Surg Pathol 1991; 15:529-553.
5. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. Histological typing of lung and pleural tumors, 3rd ed. Geneva: World Health Organisation, 1999.
6. Carter D, Eggleston JC. Tumors of the lower respiratory tract. In: Atlas of tumor pathology. Washington: AFIP, 1983 p. 162.
7. Ullman R, Petzmann S, Klemen H, Fraire AE, Hasleton P, Popper HH. The position of pulmonary carcinoids within the spectrum of neuroendocrine tumors of the lung and other tissues. Genes Chromosomes Cancer 2002; 34:78-85.
8. Thomas CF, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical pulmonary carcinoids. Chest 2001; 119:1143-1150.
9. Paladugu RR, Benfield JR, Pak HY, Ross RK, Teplitz RL. Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinomas: a new classification for typical and atypical carcinoids. Cancer 1985; 55:1303-1311.
10. Huang Q, Muzitansky A, Mark EJ. Pulmonary neuroendocrine carcinomas. Arch Pathol Lab Med 2002; 126:545-553.
11. Conley YD, Cafocelli AR, Khan JH, Khan MZ, Aburama AF, Boland JP. Bronchial carcinoid tumor: experience over 20 years. Am Surg 1992; 58:670-672.
12. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: Incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. Lung Cancer 2002; 37:127-135.
13. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, Kramer MR. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. Chest 2001; 119:1647-1651.
14. Harpole DH, Feldman JM, Buchanan S. Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients. Ann Thorac Surg 1992; 54:50-54.
15. Hurt R, Bates M. Carcinoid tumors of the bronchus: a 33 year experience. Thorax 1984; 39:617-623.
16. Ranchod M, Levine GD. Spindle-cell carcinoid tumors of the lung. Am J Surg Pathol 1980; 4:315-330.
17. Okike n, Bernatz PE, Wollner LB. Carcinoid tumors of the lung. Ann Thorac Surg 1976; 22:275-275.
18. Todd Tr, Copper JD, Weissberg D, Delarue NC, Pearson FG. Bronchial carcinoid tumors. Twenty years' experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1980; 79:532-536.

Αντιμετώπιση του ηλικιωμένου ασθενή με καρκίνο του πνεύμονα

Κ.Ν. Συρίγος,
Γ. Διονέλης

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος πνεύμονος, ηλικιωμένοι ασθενείς, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χειρουργική επέμβαση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η πλειοψηφία των ασθενών με Καρκίνο του Πνεύμονα (ΚΠ) ανήκουν στη 3η ηλικία, καθώς το 60% των πρωτοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΚΠ είναι άνω των 65 ετών και το 30% άνω των 70 ετών. Οι ηλικιωμένοι αυτοί ασθενείς συχνά εμφανίζουν και άλλα, χρόνια νοσήματα, λαμβάνουν πολλά φάρμακα και έχουν ψυχοκοινωνικές και οικονομικές ιδιαιτερότητες που καθιστούν τη διαγνωστική προσπέλαση, σταδιοποίηση και αντιμετώπιση της νόσου δυσχερή και για το λόγο αυτό χρειάζονται εξειδικευμένη αντιμετώπιση. Η παρούσα ανασκόπηση αποβλέπει στο να επισημάνει τις διαφορές των ηλικιωμένων ασθενών με ΚΠ από τους νεώτερους ασθενείς με ΚΠ και να ευαισθητοποιήσει τους γιατρούς στην ανάγκη για διαφορετική προσέγγιση. *Πνεύμων 2003, 16(3):332-336.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σημαντική αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, που επιτεύχθηκε το δεύτερο μισό του τελευταίου αιώνα, οδήγησε αναπόφευκτα στην αύξηση των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών. Πράγματι, τα άτομα ηλικίας >85 ετών αποτελούν το 8,5% του γενικού πληθυσμού, ενώ αναμένεται μέχρι το 2010 η ταχύτατα αυξανόμενη αυτή ομάδα του πληθυσμού να αποτελεί το 15%. Έως το 2020 υπολογίζεται ότι ο αριθμός των ατόμων >80 ετών θα έχει αυξηθεί κατά 135% στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και της Βορείου Αμερικής, καθώς τα άτομα ηλικίας 70 ετών, έχουν προσδόκιμο επιβίωσης κατά μέσο όρο ακόμα 14 χρόνια, τα άτομα 80 ετών αναμένεται να ζήσουν άλλα 8 χρόνια, και οι υπερήλικες των 85 ετών άλλα 6 χρόνια. Η διαπίστωση ότι ο παγκόσμιος πληθυσμός γηράσκει υποχρεώνει τα συστήματα υγείας, τις ιατρικές και ακαδημαϊκές κοινότητες να αναπροσαρμόσουν τα προγράμματα και τις παρεχόμενες υπηρεσίες τους, ώστε να μπορούν να ανταποκριθούν στις αυξημένες ανάγκες και στις ιδιαιτερότητες των ατόμων της τρίτης ηλικίας.

Ο καρκίνος του πνεύμονα (ΚΠ) αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο και στα δύο φύλα. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών

Αλληλογραφία:

Κ. Συρίγος,
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας
Ογκολογικό Τμήμα, 3η Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο "Σωτηρία"
Λ. Μεσογείων 152, Αθήνα, Τ.Κ 115 27
Τηλ: 210-7781035/3010.7719975
Fax: 210-7719981/3010.7778838
e-mail: knsyrigos@usa.net

με ΚΠ ανήκουν στη 3η ηλικία, καθώς το 60% των πρωτοδιαγνωσμένων ασθενών με ΚΠ είναι άνω των 65 ετών και το 30% άνω των 70 ετών. Με την αύξηση μάλιστα της ηλικίας, τόσο η επίπτωση, όσο και η θνησιμότητα του ΚΠ αυξάνει και η μεγαλύτερη επίπτωση της διάγνωσης του ΚΠ είναι στην ηλικία των 75-80 ετών. Είναι λοιπόν αναμενόμενο ότι η περαιτέρω αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης θα έχει ως συνέπεια και την αύξηση της επίπτωσης του νοσήματος αυτού. Οι ασθενείς αυτοί συχνά εμφανίζουν χρόνια προβλήματα, λαμβάνουν πολλά φάρμακα και έχουν ψυχοκοινωνικές και οικονομικές ιδιαιτερότητες που καθιστούν τη διαγνωστική προσπάθεια, σταδιοποίηση και αντιμετώπιση της νόσου δυσχερή και για το λόγο αυτό χρειάζονται εξειδικευμένη αντιμετώπιση¹.

Η παρούσα ανασκόπηση αποβλέπει στο να επισημάνει τις διαφορές των ηλικιωμένων ασθενών με ΚΠ από τους νεότερους ασθενείς με ΚΠ και να ευαισθητοποιήσει τους γιατρούς στην ανάγκη για εξειδικευμένη προσέγγιση.

ΔΙΑΛΟΓΗ (SCREENING) ΓΙΑ ΚΠ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

Η ορθή επιλογή ενός προγράμματος διαλογής για κάποιο νόσημα σε συγκεκριμένη ομάδα πληθυσμού, στηρίζεται, μεταξύ άλλων και στο προσδόκιμο επιβίωσης των συμμετεχόντων. Καθώς για νεοπλάσματα όπου είναι καθιερωμένη η εφαρμογή προγραμμάτων διαλογής (π.χ. η μαστογραφία για καρκίνο του μαστού) δεν υπάρχει αρκετή τεκμηρίωση για τη χρησιμότητα του προγράμματος μετά την ηλικία των 70 ετών, τα πράγματα είναι ακόμη λιγότερο σαφή για τον ΚΠ, όπου η εφαρμογή προγράμματος διαλογής και για νεότερες, ακόμη, ηλικίες δεν είναι αποδεκτή από όλους.

Μελέτες εφαρμογής μεθόδων διαλογής για ΚΠ σε ηλικιωμένους ασθενείς με βάση τον απεικονιστικό έλεγχο των πνευμόνων (απλή ακτινογραφία θώρακα, Chest X-Ray, CXR) και την κυτταρολογική εξέταση πτυέλων (Sputum Cytology, SC) απέβησαν άκαρπες. Και αυτό διότι σε τυχαιοποιημένες μελέτες παρατηρήθηκε, ότι δε μειώθηκε η θνησιμότητα στους συμμετέχοντες, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Παρ' όλα αυτά επιπλέον μελέτες χρειάζονται για την αξιολόγηση νεότερων απεικονιστικών μεθόδων (αξονική τομογραφία, ελικοειδής τομογραφία, μαγνητικός συντονισμός) σε ηλικιωμένους

καπνιστές. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν αρκετές αποδείξεις ότι η διαλογή για καρκίνο του πνεύμονα σε άτομα άνω των 65 ετών είναι αποτελεσματική.

ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΚΠ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

Καθώς η δευτερογενής πρόληψη δεν είναι αποτελεσματική, αξίζει να τονιστεί για ακόμη μια φορά η αξία της πρωτογενούς πρόληψης, που συνίσταται στη διακοπή του καπνίσματος. Πράγματι, αν και η επίπτωση ΚΠ αυξάνει με την ηλικία, ο κίνδυνος εκδήλωσης της νόσου είναι ανάλογος της έκθεσης στο κάπνισμα και όχι της ηλικίας: για τους καπνιστές που διακόπτουν τη βλαβερή αυτή συνήθεια, ο κίνδυνος εκδήλωσης ΚΠ δεν αυξάνει με την ηλικία αλλά παραμένει "καθηλωμένος" στην ηλικία που διακόπηκε το κάπνισμα. Επιπλέον, κλινικές μελέτες έχουν δείξει, ότι μεγαλύτερη μείωση της θνησιμότητας από ΚΠ επιτεύχθηκε μεταξύ των αρρένων ασθενών που διέκοψαν το κάπνισμα σε μικρότερες ηλικίες.

Σε άλλη μελέτη, όπου συγκρίθηκαν δύο ομάδες ασθενών με ΚΠ, κάτω των 65 και άνω των 65 ετών, φάνηκε ότι στους ηλικιωμένους ασθενείς ο αριθμός των ετών που κάπνιζαν ήταν λιγότερο σημαντικός σε σχέση με τον αριθμό των τσιγάρων ημερησίως, όσον αφορά στον προσδιορισμό του κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΠ

Ο ΚΠ μπορεί να εμφανιστεί με άτυπη κλινική εικόνα σε ασθενείς όλων των ηλικιών, αλλά συχνότερα σε ηλικιωμένα άτομα. Επίσης, λόγω μειωμένων σωματικών και ψυχικών εφεδρειών αλλά και λόγω συνύπαρξης και άλλων παθολογικών καταστάσεων η διερεύνηση των ηλικιωμένων ασθενών με ΚΠ είναι συχνά πλημμελής. Η ασθένεια συχνά εκδηλώνεται με μη ειδικά συμπτώματα ή με συμπτώματα που αποδίδονται από τον ασθενή ή και τον οικογενειακό γιατρό σε προϋπάρχοντα χρόνια νοσήματα. Βήχας, ανορεξία και καταβολή είναι συμπτώματα που συχνά εκλαμβάνονται από τον ασθενή και το περιβάλλον του ως αναμενόμενα και συμβατά με την προχωρημένη ηλικία, με αποτέλεσμα να μην ζητείται έγκαιρα η ιατρική βοήθεια. Επιπλέον, λόγω της δυσχε-

ρούς πρόσβασης των ηλικιωμένων στα μέσα μαζικής μεταφοράς και της πολυπλοκότητας των διαδικασιών των ασφαλιστικών ταμείων, οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν ελαττωμένη πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας. Για όλους τους ανωτέρω λόγους η νόσος συχνά διαγιγνώσκεται καθυστερημένα, στα άτομα 3^{ης} ηλικίας^{1,2}.

Όταν τεθεί η υποψία ΚΠ πρέπει να γίνεται καλή λήψη του ιστορικού και περιγραφή της διάρκειας και έντασης των υπαρχόντων συμπτωμάτων. Επίσης σημαντική είναι η καλή κλινική εξέταση, με αξιολόγηση όλων των συστημάτων και καταγραφή όλων των συνοδών προβλημάτων και της θεραπευτικής αγωγής που λαμβάνει ο ασθενής γι' αυτά. Χρήσιμο θα είναι να ζητηθεί συμβουλευτική γνώμη και άλλων ειδικοτήτων, όπως καρδιολόγου, νεφρολόγου, ρευματολόγου και ορθοπαιδικού, καθώς και να γίνει έλεγχος της αναπνευστικής και της καρδιακής λειτουργίας του ασθενούς με τη διενέργεια αιματολογικών, βιοχημικών ή απεικονιστικών εξετάσεων και λειτουργικών δοκιμασιών της αναπνοής.

Η ιστολογική ή κυτταρολογική επιβεβαίωση του ΚΠ προϋποθέτει βρογχοσκόπηση, βιοψία ή παρακέντηση, εξετάσεις που συχνά δεν είναι εύκολο να γίνουν σε ηλικιωμένα άτομα, με πτωχή γενική κατάσταση και με νοσήματα όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η καρδιακή ανεπάρκεια. Η πλήρης σταδιοποίηση απαιτεί τη διενέργεια αξονικών τομογραφιών και σπινθηρογράφηματος οστών, που δύσκολα μπορούν να γίνουν σε ασθενείς που δεν συνεργάζονται εξ αιτίας αδυναμίας να παραμείνουν ακίνητοι, λόγω σκελετικών ή ρευματολογικών προβλημάτων^{1,2}.

Βέβαια δεν είναι όλα αρνητικά για τους ηλικιωμένους ασθενείς με ΚΠ. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι, αντίθετα απ' ότι πιστεύεται, τα ηλικιωμένα άτομα αποδέχονται ευκολότερα τη διάγνωση του καρκίνου και είναι πιο θετικοί στη διενέργεια ειδικής θεραπείας και πιο αποφασισμένοι να υποστούν τις παρενέργειές της. Αντίθετα από την επικρατούσα άποψη, τα ηλικιωμένα άτομα έχουν εξοικειωθεί με τη χρησιμοποίηση των ιατρικών υπηρεσιών, αποδέχονται ευκολότερα την ιδέα της αρρώστειας, ακόμη και την ιδέα του θανάτου. Εξάιρεση αποτελούν εκείνοι οι ηλικιωμένοι, που λόγω διαταραχών της ψυχικής τους υγείας (π.χ. κατάθλιψη) αδυνατούν να συνεργαστούν.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΠ

Χειρουργική θεραπεία

Για το NSCLC σταδίου I, II και επιλεκτικά σταδίου III, η χειρουργική αφαίρεση είναι η θεραπεία εκλογής. Αν και η ηλικία δεν θα πρέπει να αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για να οδηγηθεί ένας ηλικιωμένος ασθενής στο χειρουργείο, είναι γεγονός ότι στους ασθενείς άνω των 70 ετών το ποσοστό μετεγχειρητικής θνησιμότητας είναι υψηλότερο σε σχέση με εκείνο των νεότερων ατόμων, αν και σήμερα είναι σημαντικά μικρότερο απ' ότι στις δεκαετίες 1960-1980. Αυτή η μείωση πρέπει να αποδοθεί στη βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών, αλλά και στη σωστότερη επιλογή των ασθενών. Σημαντικό ρόλο παίζει η σωστή προεγχειρητική προετοιμασία, με διακοπή του καπνίσματος, εντατική αναπνευστική φυσικοθεραπεία, και χορήγηση βρογχοδιασταλτικών, καθώς και η αντιβιοτική αγωγή σε περίπτωση συνυπάρχουσας βρογχίτιδας. Από την εντατική προεγχειρητική θεραπεία επωφελούνται κυρίως οι ασθενείς με ιστορικό ΧΑΠ και όχι οι ασθενείς με ατελεκτασία ή υπεζωκοτική συλλογή απότοκη της νεοπλασίας. Μετεγχειρητικά, η έγκαιρη κινητοποίηση του ασθενή έχει σχετισθεί με ελαττωμένο ποσοστό επιπλοκών και μειωμένη μετεγχειρητική θνησιμότητα^{3,4}.

Όσον αφορά το είδος της εγχείρησης, η πνευμονεκτομή καλό είναι να αποφεύγεται στους ηλικιωμένους, αν αυτό είναι δυνατό, αφού έχει συσχετιστεί με διπλάσια θνησιμότητα απ' ότι η λοβεκτομή και τριπλάσια απ' ότι η τμηματοεκτομή³.

Συμπερασματικά, η ηλικία δεν θα πρέπει να αποτελεί κριτήριο για την χειρουργική θεραπεία ενός ηλικιωμένου ασθενή με ΚΠ. Η απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται με βάση τη γενική κατάσταση του ατόμου και τα συνοδά του προβλήματα. Απαιτείται καλή προετοιμασία του ασθενή και έγκαιρη κινητοποίηση μετεγχειρητικά⁴.

Ακτινοθεραπεία

Συχνά, στη προσπάθεια επιλογής από τον θεράποντα ιατρό μιας όσο το δυνατό λιγότερο τοξικής θεραπείας για ηλικιωμένους ασθενείς, ακολουθείται η οδός της ακτινοθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία έχει αρχίσει να εφαρμόζεται ακόμη και σε περιπτώσεις χειρουργήσιμου NSCLC, όπου οι ηλικιωμένοι ασθενείς δεν ήταν

διατεθειμένοι ή δεν μπορούσαν για αντικειμενικούς λόγους να υποβληθούν σε χειρουργική θεραπεία. Όμως η άποψη της λιγότερο “τοξικής” επιλογής δεν είναι κλινικά τεκμηριωμένη. Καθώς οι ασθενείς άνω των 75 ετών αποκλείονται συστηματικά από τις κλινικές μελέτες, οι γνώσεις της ιατρικής κοινότητας στη ραδιοβιολογία σε σχέση με την ηλικία είναι περιορισμένες, κυρίως όσον αφορά στο πώς η ακτινοβολία επιδρά στην αναγέννηση των υγιών ιστών και στην ιστική οξυγόνωση. Πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα φέροντα νεοπλασματικούς όγκους έδειξαν ότι λόγω ελαττωμένης αιμάτωσης, η οξυγόνωση του όγκου περιορίζεται με την ηλικία, καθιστώντας τους όγκους πιο ανθεκτικούς στην ακτινοθεραπεία⁵⁻⁷.

Συχνά η συμμόρφωση των ηλικιωμένων ασθενών στις ιατρικές οδηγίες κατά τις συνεδρίες των ακτινοβολιών καθίσταται εξαιρετικά δύσκολη. Τα συνυπάρχοντα - χρόνια συνήθως - νοσήματα, όπως η νόσος Parkinson ή η γεροντική άνοια, η αδυναμία χρήσης των μέσων μαζικής μεταφοράς, ο παρατεταμένος χρόνος της θεραπείας, που μπορεί να φθάσει και τις 45 ημέρες, αποτελούν αιτίες που καθιστούν δύσκολη την εφαρμογή και μειώνουν αισθητά την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας.

Παρά τις ανωτέρω δυσκολίες, οι βελτιώσεις του τεχνολογικού εξοπλισμού και η χορήγηση υψηλότερων δόσεων ακτινοβολίας, έως και 6000 Gy οδήγησαν σε σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης σε πρόσφατες σειρές αρρώστων. Σημαντική ήταν και η συμβολή της ακτινοθεραπείας με τρισδιάστατη προσομοίωση (3 Dimesional Conformal Radiotherapy), στην αποτελεσματική χορήγηση υψηλών δόσεων ακτινοβολίας με ελάχιστη τοξικότητα στους πέριξ υγιείς ιστούς. Η ακτινοβολία, ως θεραπευτικό μέτρο, μπορεί να είναι επίσης, αποτελεσματική σε ποσοστό έως και 80% σε ασθενείς με περιορισμένης νόσου SCLC⁶. Επιπλέον, αξιόλογος είναι και ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην ανακουφιστική αντιμετώπιση των προβλημάτων των καρκινοπαθών (palliative therapy), αφού μέσω αυτής επιτυγχάνεται απελευθέρωση - διάνοιξη των αναπνευστικών οδών και βελτίωση συνυπαρχουσών πνευμονικών λοιμώξεων, ενώ σημαντικός είναι και ο ρόλος της ακτινοβολίας σε άλλος από οστικές μεταστάσεις καθώς και σε επαπειλούμενα κατάγματα.

Χημειοθεραπεία

Παρά την επικρατούσα αντίληψη ότι οι ασθενείς άνω

των 65 ετών δεν είναι ικανοί να υποβληθούν σε χημειοθεραπευτική αγωγή λόγω μη καλής ανοχής, πρόσφατες κλινικές μελέτες ανέτρεψαν πλήρως αυτή τη καθιερωμένη άποψη, αποδεικνύοντας ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΚΠ με καλή έως μέτρια γενική κατάσταση (ECOG Performance Status <2) μπορούν να ανεχθούν ικανοποιητικά την ενδεδειγμένη κυτταροστατική αγωγή και άρα να ωφεληθούν από την εφαρμογή της. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι το είδος, η συχνότητα και η βαρύτητα της τοξικότητας της χημειοθεραπείας δεν επηρεάζονται από την ηλικία, με μόνη ίσως εξαίρεση τη μυελοκαταστολή - η σημαντικότερη ίσως παρενέργεια - που μπορεί όμως να αντιμετωπιστεί επιτυχώς, ακόμα και στους ηλικιωμένους, με τη χρήση αιμοποιητικών, αυξητικών παραγόντων.

Όσον αφορά στο είδος της χημειοθεραπείας, έχουν διατυπωθεί και επικρατήσει διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, βάσει του ιστολογικού τύπου του πνευμονικού καρκίνου. Υπάρχει, δικαιολογημένα, μια περισσότερο επιθετική αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών με SCLC εξαιτίας του χημειοευαίσθητου χαρακτήρα του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου^{8,9}. Όσον αφορά στον NSCLC, η επικρατούσα αντίληψη είναι να αποφεύγεται η χρήση πλατινύχων σκευασμάτων, ενώ μια πιο ήπια και λογική προσέγγιση αυτών των ασθενών θα μπορούσε να είναι η εφαρμογή μονοθεραπείας ή συνδυασμένης χημειοθεραπείας χωρίς πλατίνα. Μεταξύ των νεωτέρων παραγόντων, η γεμισιταμίνη παρουσιάζεται ως πλέον αποτελεσματική και με την μικρότερη τοξικότητα σε μελέτες φάσης II/III, αν και έχουν δοκιμαστεί με ικανοποιητική αποτελεσματικότητα και η βινορελμίνη και οι ταξάνες¹⁰⁻¹².

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ολοένα αυξανόμενη ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών με ΚΠ, υποχρεώνει τα συστήματα υγείας και τους γιατρούς που θεραπεύουν τους ασθενείς αυτούς να τροποποιήσουν τη καθημερινή πρακτική τους. Το γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί, κατά το παρελθόν, συστηματικά αποκλείονταν από τις κλινικές μελέτες, μας έχει αποστερήσει από βασικές πληροφορίες και μας έχει οδηγήσει σε, εν πολλοίς, εμπειρική και αυθαίρετη αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. Είναι σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε ότι η ηλικία δεν μπορεί να αποτελεί κριτή-

ριο λήψης ιατρικών αποφάσεων. Το μοναδικό ισχυρό κριτήριο πρέπει να είναι η γενική κατάσταση του ασθενή καθώς και η συνύπαρξη ή όχι άλλων νοσημάτων. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΚΠ χρειάζονται εξειδικευμένη αντιμετώπιση, από καλά οργανωμένα κέντρα και με τη συμμετοχή ιατρών από πολλές ειδικότητες. Τέλος θα

πρέπει να προτρέπονται όλοι οι γιατροί να εντάξουν τους ασθενείς τους σε πολυκεντρικές κλινικές μελέτες, ειδικά σχεδιασμένες για ηλικιωμένους ασθενείς με ΚΠ. Μόνο έτσι θα καλύψουμε το έλλειμμα γνώσεων που έχουμε και θα προσφέρουμε τη καλύτερη δυνατή θεραπεία στους ασθενείς μας.

SUMMARY

Management of elderly people with lung cancer

K.N. Sirigos, G. Dionelis

*The majority of patients with lung cancer (LC) are elderly patients, since 60% of the newly diagnosed patients with LC are >65 years old and 30% are >70 years old. It is common for elderly patients to suffer from a variety of chronic diseases and hence receive multiple drug treatments, which combined with their particular psychosocial and financial situation makes the process of diagnosis, staging and treatment of the disease difficult; therefore, it is necessary to employ an individualized approach. We thoroughly reviewed the differences between elderly and younger patients with lung cancer and pinpoint the need for an individualized approach to the management of elderly patients with lung cancer. **Pneumon 2003, 16(3):332-336.***

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Berghmans T, Tragas G, Sculier JP. Age and treatment of non – small cell lung cancer: a database analysis in the elderly patients. Support Care Cancer 2002; 10:619-623.
- Jara C, Gomez-Aldaravi JL, Tirado R, Meseguer VA, Alonso C, Fernandez A. Small – cell lung cancer in the elderly – is age of patient a relevant factor? Acta Oncol 1999; 38:781-786.
- Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, Mezzetti M. Prospective study of surgical treatment of lung cancer in the elderly patients. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1996; 51:M267-269.
- Jack CI, Lye M, Lesley F, Wilson G, Donnelly RJ, Hind CR. Surgery for lung cancer: age alone is not a contraindication. Int J Clin Pract 1997; 51:423-426.
- Nakano K, Hiramoto T, Kanehara M, Doi M, Furonaka O, Miyazu Y, Hada Y. Radiotherapy alone for elderly patients with stage III non-small lung cancer. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 1999; 37:276-281.
- Hayakawa K, Mitsuhashi N, Katano S, Saito Y, Nakayama Y, Sakurai H, Akimoto T, Hasegawa M, Yamakawa M, Niibe H. High – dose radiation therapy for elderly patients with inoperable or unresectable lung cancer. Lung Cancer 2001; 32:81-88.
- Gauden SJ, Tripcony L. The curative treatment by radiation therapy alone of stage I non – small lung cancer in a geriatric population. Lung Cancer 2001; 32(1):71-79
- Stephens RJ, Johnson DH. Treatment and outcomes for elderly patients with small cell lung cancer. Drugs Aging 2000; 17:229-247.
- Dajcman E, Fu LY, Small D, Wolkove N, Kreisman H. Treatment of small cell lung carcinoma in the elderly. Cancer 1996; 77:2032-2038.
- Gridelli C. Does chemotherapy have a role as palliative therapy for unfit or elderly patients with non – small cell lung cancer? Lung Cancer 2002; 38 Suppl 2:45-50.
- Weinmann M, Jeremic B, Toomes H, Friedel G, Bamberg M. Treatment of lung cancer in the elderly. Part I: non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2003; 39:233-53.
- Weinmann M, Jeremic B, Bamberg M, Bokemeyer C. Treatment of lung cancer in elderly part II: small cell lung cancer. Lung Cancer 2003; 40:1-16.

Δύσπνοια στην κόπωση σε ασθενή με διαμέσου τύπου σκιάσεις άμφω

Κοπανάκης Αντ.¹,
Πασσαλίδου Ελ.¹,
Μερμίγκης Χ.¹,
Μουρίκης Π.²,
Βλαχογιώργος Γ.¹,
Καστανάκης Εμμ.¹,
Πολυχρονόπουλος Β.¹

¹Πνευμονολόγος, ²Ειδ. Πνευμονολόγος, Γ' Πνευμονολογική κλινική Σισμανογλείου Γ.Ν.Α.

Λέξεις κλειδιά: πνευμονική ίνωση, ρευματοειδής αρθρίτιδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Παρουσιάζεται περίπτωση γυναίκας 72 ετών, μη καπνίστριας, που προσήλθε στην κλινική μας για διερεύνηση δύσπνοιας στην κόπωση και εικόνα διαμέσου προτύπου στην υπολογιστική τομογραφία θώρακος (HRCT), με κατανομή τυπική για πνευμονική ίνωση. Στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκε διόγκωση κατά γόνυ αρθρώσεων άμφω και πρωινή δυσκαμψία άκρων χειρών. Ο ρευματοειδής παράγοντας ήταν θετικός με υψηλή τιμή, ενώ στην ακτινογραφία άκρων χειρών διαπιστώθηκε παρααρθρική οστεοπόρωση. Τέθηκε η διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που προκάλεσε πνευμονική ίνωση. Πρόκειται για συστηματική νόσο που προσβάλλει κυρίως τις αρθρώσεις με μεγάλο όμως ποσοστό εξωαρθρικών εκδηλώσεων σε πολλά όργανα αλλά και στο αναπνευστικό. Η πνευμονική ίνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας παρουσιάζει όμοια εικόνα με την ιδιοπαθή ίνωση. *Πνεύμων 2003, 16(3):342-347.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι συστηματική νόσος που προσβάλλει κυρίως τις αρθρώσεις μέσω χρόνιας φλεγμονής του αρθρικού υμένου, που μπορεί να φτάσει μέχρι χαρακτηριστικές παραμορφώσεις (ωλένια απόκλιση άκρων χειρών). Σε μεγάλο ποσοστό παρουσιάζονται εξωαρθρικές εκδηλώσεις με προσβολή πολλών οργάνων συμπεριλαμβανομένου και του πνεύμονα. Παρουσιάζεται περίπτωση πνευμονικής ίνωσης λόγω ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ασθενή χωρίς τυπικό ιστορικό.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα ηλικίας 72 ετών προσέρχεται στην κλινική μας για διερεύνηση δύσπνοιας στην κόπωση (από 5μήνου προοδευτικά επιδεινούμενη) και παθολογικής ακτινογραφίας θώρακος. Η ασθενής είχε νοσηλευτεί προ τριών μηνών στο Νοσοκομείο Αγ. Σάββας λόγω βαριάς λοίμωξης του ρινοφάρυγγα. Έλαβε εξιτήριο με αντιβιοτική αγωγή και σύσταση για πνευ-

μονολογική διερεύνηση. Η ασθενής ήταν μόνιμος κάτοικος Καρπάθου και εργάζονταν ως αγρότισσα. Από το ατομικό ιστορικό αναφέρονται πόνοι αρθρώσεων χωρίς να αποσαφηνίζεται η πιθανότητα αρθρίτιδας από 5ετίας τουλάχιστον, μείωση ακοής από έτους με επαναλαμβανόμενες ιγμορίτιδες. Παρουσίαζε δυσχέρεια συνεργασίας στη λήψη στοιχείων του ιστορικού. Από το οικογενειακό ιστορικό δεν υπήρχε τίποτε το αξιοσημείωτο.

Η ασθενής παρουσίαζε όψη πάσχοντος και θρέψη υπολειπόμενη, όμως ήταν περιπατητική. Αναπνευστικό σύστημα: τριζόντες άμφω, ιδιαίτερα στα κάτω πνευμονικά πεδία, χωρίς κυάνωση, χωρίς πληκτροδακτυλία, δεν αναφέρει αιμόπτυση. Καρδιαγγειακό: συστολικό φύσημα καρδιάς παραστερνικά δεξιά. Κοιλία: υποχόνδρια ελεύθερα, μαλακή, ευπίεστη, χωρίς ευαισθησία. ΚΝΣ: κ.φ. Δέρμα: κ.φ. Μυοσκελετικό: αναφέρει πόνους αρθρώσεων, παρατηρείται οίδημα κατά γόνυ αρθρώσεων. Λεμφικό: Δεν ψηλαφώνται διογκωμένοι περιφερικοί λεμφαδένες.

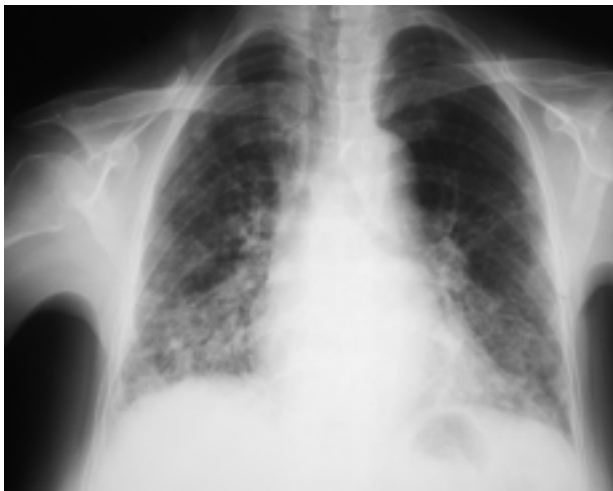
Ο εργαστηριακός έλεγχος κατέδειξε φυσιολογική γενική αίματος με Ht: 41,6%, Hb: 13,8 gr/dl, Λευκά: 9180 κκχ (Π: 53%, Λ: 40%, Μ: 5%, Η: 2%), PLT: 228.000 κκχ και αύξηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών: 102 mm (1^η ώρα). Η γενική ούρων ήταν φυσιολογική. Ο βιοχημικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός με Σάκχαρο: 111 mg/dl, Ουρία: 78 mg/dl, Κρεατινίνη: 0,93 mg/dl, Ολική

χολερυθρίνη: 0,65 mg/dl, Άμεση Χολερυθρίνη: 0,2 mg/dl, SGPT: 14 IU/L, SGOT: 29 IU/L, AL-P: 103 IU/L, γ-GT: 37 IU/L, LDH: 408 IU/L, CPK: 59 IU/L, Na: 142 mEq/L, K: 4,2 mEq/L, INR: 1,43. Τα αέρια αίματος στον αέρα παρουσίαζαν αυξημένη κυψελιδοαρτηριακή διαφορά (41 mmHg) αλλά όχι βαριά υποξυγοναιμία με pO₂: 68 mmHg, pCO₂: 33 mmHg, pH: 7,50, HCO₃: 26. Η Mantoux παρουσιάστηκε θετική με διάμετρο σκληρίας 15mm.

Η ακτινογραφία θώρακος σε οπισθοπρόσθια και δεξιά πλάγια θέση, παρουσίαζε σκιάσεις διαμέσου τύπου άμφω ιδιαίτερα στα κάτω πνευμονικά πεδία (Εικόνες 1 και 2).

Η διαφορική διάγνωση θα γίνει μεταξύ των παρακάτω νόσων:

- i. Υπέρ της νόσου Wegener συνηγορούν οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις των ιγμορείων και των ωτών και η παρουσία πνευμονικών όζων στην CT θώρακος, ενώ



Εικόνα 1. Η ακτινογραφία θώρακος σε οπισθοπρόσθια θέση παρουσιάζει σκιάσεις διαμέσου τύπου άμφω, ιδιαίτερα στα κάτω πνευμονικά πεδία.



Εικόνα 2. Η ακτινογραφία θώρακος σε δεξιά πλάγια θέση παρουσιάζει σκιάσεις διαμέσου τύπου άμφω, ιδιαίτερα στα κάτω πνευμονικά πεδία.

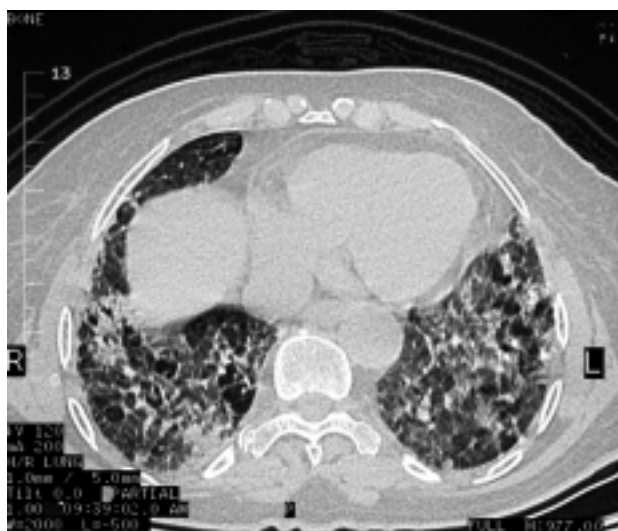
κατά είναι η απουσία αντισωμάτων C-ANCA, η βιοψία ρινικού βλεννογόνου και η απουσία νεφρικής συμμετοχής.

- ii. Υπέρ της διάγνωσης της αμιάντωσης είναι η προοδευτική έναρξη της δύσπνοιας στην κόπωση, η ακτινολογική εικόνα, ενώ κατά η απουσία έκθεσης.
- iii. Υπέρ της διάγνωσης της πνευμονικής ινώσεως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα συνηγορούν η κλινική εικόνα, οι υψηλές τιμές του ρευματοειδή παράγοντα και η παρουσία όζων στη CT θώρακος που μπορούν να αποδοθούν σε ρευματοειδείς όζους, ενώ κατά αυτής είναι το μη ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
- iv. Υπέρ του καρκίνου του πνεύμονος με λεμφαγγειακή διασπορά είναι η ακτινολογική εικόνα και η μακροχρόνια έκβαση (παρακολούθηση επί 2 έτη), ενώ κατά είναι η σχετικά ήπια κλινική εικόνα της ασθενούς μας και οι αρνητικές κυτταρολογικές πτυέλων, βρογχικών εκκρίσεων και βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL).
- v. Υπέρ της φυματιώσεως συνηγορούν η παρουσία θετικής Mantoux και οι όζοι πνευμόνων που διαπιστώθηκαν στην CT που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε φυμάτωμα, ενώ κατά της διαγνώσεως είναι οι αρνητικές άμεσες εξετάσεις και κ/ες για β-koch πτυέλων και βρογχικών εκκρίσεων.

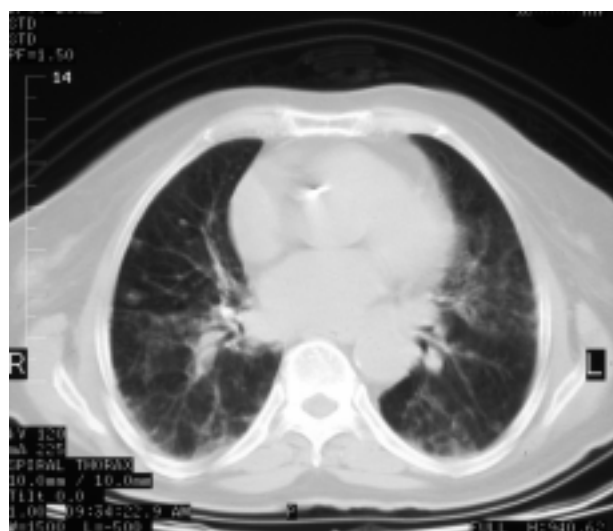
Η διαγνωστική προσπέλαση που ακολουθήθηκε ήταν

η παρακάτω:

Η ασθενής αρχικά υποβλήθηκε σε CT θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT), όπου διαπιστώθηκε επίταση του διάμεσου στοιχείου κυρίως στους κάτω λοβούς με εικόνα συμβατή με πνευμονική ίνωση (Εικόνα 3), καθώς και μικροί όζοι διαμέτρου 3-5 mm δύο στο δεξιό μέσο λοβό και ένας στον αριστερό κάτω λοβό (Εικόνα 4). Η CT σπλαχνικού κρανίου ανέδειξε αλλοιώσεις χρόνιας ενεργού φλεγμονής στα ιγμόρεια και το ρινοφάρυγγα. Οι εξετάσεις πτυέλων σε πολλαπλά δείγματα για β-koch (άμεση και κ/α) και οι κυτταρολογικές ήταν αρνητικές. Η σπιρομέτρηση λόγω μειωμένης συνεργασίας κατάγραψε μόνο τη FEV₁: 600 ml (30% του προβλεπόμενου), ενώ η διάχυση δεν ήταν δυνατή λόγω των παραπάνω. Τα αέρια μετά κόπωση της ασθενούς παρουσίαζαν πτώση οξυγόνου και διοξειδίου στο αρτηριακό αίμα με pO₂: 51 mmHg, pCO₂: 30 mmHg, pH: 7,52, HCO₃: 26, τιμές συμβατές με μειωμένη διαχυτική ικανότητα στον πνεύμονα λόγω του διαμέσου νοσήματος της ασθενούς. Ο ανοσολογικός έλεγχος παρουσίαζε θετικό ρευματοειδή παράγοντα σε υψηλή τιμή: 1330 IU/ml (με φυσιολογικές τιμές κάτω από 20 IU/ml), ασθενώς θετικά αντιπυρηνικά ANA με τίτλο 1/80, P-ANCA αρνητικά, C-ANCA αρνητικά και λοιπά σε φυσιολογικές τιμές. Υποβλήθηκε σε υπερηχογράφημα καρδιάς (λόγω του συστολικού φυσήματος) και διαπιστώθηκε ήπια ανεπάρκεια τριγλώ-



Εικόνα 3. CT θώρακος υψηλής ευκρίνειας όπου διαπιστώθηκε επίταση του διάμεσου στοιχείου κυρίως στους κάτω λοβούς με εικόνα συμβατή με πνευμονική ίνωση.



Εικόνα 4. CT θώρακος υψηλής ευκρίνειας όπου διαπιστώθηκαν μικροί όζοι διαμέτρου 3-5 mm δύο στο δεξιό μέσο λοβό και ένας στον αριστερό κάτω λοβό.

χινος με μικρή διαφυγή και φυσιολογικό κλάσμα εξωθήσεως 70%. Η ΩΡΛ εξέταση διαπίστωσε αλλοιώσεις χρόνιας ενεργού φλεγμονής στο ρινοφάρυγγα, διάγνωση που επιβεβαίωσαν και οι βιοψίες της περιοχής.

Η ακτινογραφία άκρων χειρών ανέδειξε περιαρθρική οστεοπόρωση (Εικόνα 5). Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της ασθενούς, διαπιστώθηκε πρωινή δυσκαμψία των άκρων χειρών που δεν είχε αξιολογηθεί από την ίδια και επιβεβαιώθηκε η παρουσία της για έξι εβδομάδες. Η βρογχοσκόπηση διαπίστωσε βλεννογόνο διάχυτα εξέρυθρο και οίδηματικό. Έγινε BAL στον δεξιό μέσο λοβό όπου διαπιστώθηκαν οι όζοι και εστάλη για β-koch (άμεσο και κ/α αρνητικά) και για κυτταρομετρία και κυτταρολογική. Κυτταρομετρία BAL: Υψηλός αριθμός πολυμορφοπύρηνων, συμβατή εικόνα με πνευμονική ίνωση. Κυτταρολογική BAL, βρογχικών εκκρίσεων: αρνητική για κακοήθεια.

Η διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στηρίχθηκε στην παρουσία τεσσάρων κριτηρίων που παρουσίαζε η ασθενής: α. Συμμετρική διόγκωση κατά γόνυ αρθρώσεων για έξι εβδομάδες τουλάχιστον, β. Ρευματοειδής παράγοντας στον ορό θετικός, γ. Παρααρθρική οστεοπόρωση στις αρθρώσεις των άκρων χειρών, δ. Πρωινή δυσκαμψία για έξι εβδομάδες. Οι όζοι που διαπιστώθηκαν στη CT θώρακος αποδόθηκαν σε ρευματοειδείς όζους, εξαιτίας του μικρού μεγέθους τους δεν κατέστη δυνατή η διαδερμική παρακέντησή τους. Από τη χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα στη HRCT θώρακος και την κυτταρομετρία του BAL τέθηκε η διά-

γνωση της πνευμονικής ίνωσης λόγω της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η ασθενής τέθηκε σε θεραπεία με μεθυλοπρεδνιζολόνη 32 mg το πρωί εφάπαξ. Χορηγήθηκε επίσης λόγω της θετικής Mantoux που η ασθενής παρουσίαζε, ισονιαζίδη 300 mg για εννιά μήνες.

Επανεκτιμήθηκε μετά από τρεις μήνες θεραπείας και διαπιστώθηκε κλινική βελτίωση, αύξηση αντοχής στην κόπωση και βελτίωση των αερίων αίματος στον αέρα (FiO₂:21%) με pO₂: 75 mmHg, pCO₂: 38 mmHg, pH: 7,41, HCO₃: 25, στην ηρεμία. Μετά από κόπωση έξι λεπτών με γρήγορο περπάτημα παρουσίασε τις παρακάτω τιμές στον αέρα: pO₂: 65 mmHg, pCO₂: 32 mmHg, pH: 7,44, HCO₃: 24. Η FEV₁ μετρήθηκε μετά τη θεραπεία και ευρέθη 800 ml (40% του προβλεπόμενου), με βελτίωση άνω του 10% σε σχέση με αυτή προ θεραπείας. Η HRCT θώρακος παρουσίασε παρόμοια εικόνα με αυτήν προ θεραπείας. Λόγω της κλινικής βελτίωσης της ασθενούς αποφασίστηκε μείωση της δόσεως σε 16 mg μεθυλοπρεδνιζολόνης και επανεκτίμηση μετά έτος (με συμβουλή να ενημερωνόμαστε σε περίπτωση επιδείνωσης). Η ασθενής κατά τη διάρκεια του έτους παρουσίασε λοίμωξη αναπνευστικού που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με αντιβιοτική αγωγή. Στην επανεκτίμηση μετά έτος διαπιστώθηκε σταθεροποίηση της καταστάσεως με αμετάβλητη εικόνα στη HRCT θώρακος, παρόμοιες τιμές αερίων και FEV₁ με αυτές μετά τρίμηνο θεραπείας. Αποφασίστηκε συνέχιση της αγωγής για ακόμη ένα έτος και επανεκτίμηση, η ασθενής δε παραμένει στην ίδια εικόνα μέχρι σήμερα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι χρόνια συστηματική φλεγμονώδης νόσος που προσβάλλει κατά κύριο λόγο τους αρθρικούς υμένες πολλών αρθρώσεων¹. Η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη. Παθολογοανατομικώς παρατηρείται χρόνια αρθροϋμενίτιδα με διάβρωση του χόνδρου, του οστού, των συνδέσμων και των τενόντων. Χαρακτηριστικό εύρημα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι οι ρευματοειδείς όζοι που μπορεί να εμφανιστούν στην καρδιά, τους πνεύμονες, το σκληρό χιτώνα του οφθαλμού, τη σκληρή μήνιγγα, το σπλήνα, το λάρυγγα, καθώς επίσης ως υποδόριοι όζοι, στον περιαρθρικό ιστό, τους αρθρικούς υμένες και τους τένοντες.



Εικόνα 5. Ακτινογραφία άκρων χειρών με περιαρθρική οστεοπόρωση.

Η Αμερικανική Ρευματολογική Εταιρεία παρουσίασε τα ακόλουθα διαγνωστικά κριτήρια για τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα², για τη διάγνωση απαιτούνται το λιγότερο τέσσερα:

- Πρωινή δυσκαμψία με διάρκεια τουλάχιστον μία ώρα και παρουσία αυτής για έξι (6) εβδομάδες, όπως στο περιστατικό που αναφέρθηκε.
- Διόγκωση μαλακών μορίων (αρθρίτιδα) σε τρεις ή περισσότερες αρθρικές περιοχές και με διάρκεια τουλάχιστον έξι εβδομάδων.
- Διόγκωση (αρθρίτιδα) των εγγύς φαλαγγοφαλαγγικών ή των μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων ή των αρθρώσεων της πηχεοκαρπικής, με μεγαλύτερη των έξι εβδομάδων διάρκεια.
- Συμμετρική διόγκωση (αρθρίτιδα) στις ίδιες περιοχές και στις δύο πλευρές του σώματος για τουλάχιστον έξι εβδομάδες, όπως στην ασθενή μας στις κατά γόνυ αρθρώσεις άμφω.
- Ρευματοειδείς όζοι. Στο περιστατικό μας διαπιστώθηκαν ρευματοειδείς πνευμονικοί όζοι στη CT πνευμόνων.
- Ρευματοειδής παράγοντας στον ορό θετικός, όπως στην ασθενή μας.
- Τυπικά ακτινολογικά ευρήματα στα άκρα χέρια το λιγότερο παρααρθρική οστεοπόρωση (όπως στην περίπτωση μας) ή διαβρώσεις στις αρθρώσεις των άκρων χειρών.

Η νόσος προσβάλλει το αναπνευστικό σύστημα σε ποσοστό περίπου 5% και εκδηλώνεται με τις παρακάτω μορφές³:

- α. Διάμεση πνευμονική ίνωση, όπως στην περίπτωση που παρουσιάστηκε και η οποία είναι ισολογικά παρόμοια με την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. Οι καπνιστές έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα νόσησης, όπως επίσης και οι ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλούς τίτλους ρευματοειδούς παράγοντα και παρουσία ρευματοειδών όζων. Πνευμονική ίνωση με σαφή ακτινολογικά ευρήματα παρουσιάζεται σε ποσοστό 1% με 5% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα⁴. Κλινικώς παρουσιάζεται δύσπνοια στην κόπωση και ξηρός βήχας και η εικόνα είναι συνήθως ίδια με αυτή της πνευμονικής ίνωσης, με εμφάνιση τριζόντων ιδιαίτερα στις βάσεις των πνευμόνων άμφω. Σε προχωρημένη νόσο παρουσιάζονται ταχύπνοια, κνάνωση και ανεπάρκεια ΔΕ κοιλίας. Η πληκτροδακτυλία

είναι πιο συχνή από ότι σε άλλες νόσους του συνδετικού ιστού (η ασθενής μας δεν εμφάνιζε πληκτροδακτυλία).

Θεραπευτικά, η αγωγή με κορτικοειδή δε φαίνεται να προκαλεί πλήρη ύφεση της νόσου, αν και στο 43% περίπου βελτιώνεται η ικανότητα για άσκηση και στο 22% τα ακτινολογικά ευρήματα⁵. Στην περίπτωση μας ήδη από τον πρώτο μήνα της θεραπείας, παρουσιάστηκε βελτίωση της ικανότητας για άσκηση χωρίς βελτίωση της ακτινολογικής εικόνας ενώ η παρακολούθηση συνεχίστηκε για δύο χρόνια κατά τα οποία η ασθενής παρέμεινε στην ίδια βελτιωμένη κατάσταση.

- β. Υπεζωκοτική νόσος: Παρατηρείται στο 4% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, συχνότερα στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες, πολλές φορές δε είναι ασυμπτωματική. Σε λιγότερες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστεί πόνος πλευριτικού τύπου, πυρετός και θα πρέπει να γίνει διαφοροδιάγνωση από το εμπύημα. Το υγρό είναι εξιδρώμα με εμφάνιση άλλοτε ορώδη άλλοτε θολερή ή κιτρινοπράσινη ή γαλακτώδη. Η γλυκόζη του υγρού είναι χαμηλή και το pH $\approx$ 7.00. Ο ρευματοειδής παράγων στο υγρό ανευρίσκεται σε υψηλές τιμές και είναι περισσότερο αυξημένος στο υγρό παρά στον ορό.
- γ. Ρευματοειδείς όζοι⁶: Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί, ορισμένοι όμως παρουσιάζουν αιμόπτυση (λόγω τήξεως του όζου) ή πνευμοθώρακα.
- δ. Πνευμονική λοίμωξη: Σε ποσοστό 15% - 20%, οι ασθενείς δε θα πρέπει να ελέγχονται και για φυματίωση⁷.
- ε. Αποφρακτική βρογχιολίτιδα οργανούμενη πνευμονία ή κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονία (BOOP ή COP): Παρουσιάζεται με εικόνα περιφερικών σκιάσεων κυψελιδικού τύπου. Η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών είναι αυξημένη ενώ παρουσιάζεται περιοριστικού τύπου συνδρομή με χαμηλή διάχυση και υποξαιμία. Έχει καλή ανταπόκριση στη χορήγηση κορτικοειδών.
- στ. Αποφρακτική βρογχιολίτιδα⁸: Η κλινική εκδήλωση της είναι σχετικά απότομη με έναρξη δύσπνοιας και βήχα ξηρό. Ακροαστικώς παρουσιάζονται τριζόντες με μεσοεισπνευστικό ήχο. Η πρόγνωση είναι πτωχή.
- ζ. Βρογχεκτασίες: Εμφανίζονται συχνότερα στη ρευ-

ματοειδή αρθρίτιδα, παρά στις άλλες νόσους του συνδετικού ιστού. Δε συνδέονται με επιθετική συστηματική νόσο και είναι συνήθως υποκλινικές^{4,6} με μικρή ή καθόλου παραγωγή πτυέλων.

- η. Αγγειίτιδα: Παρατηρείται σπάνια και προκαλεί πνευμονική υπέρταση χωρίς την ανάπτυξη προηγου-

μένως πνευμονικής ίνωσης.

- θ. Κρικοαρταινοειδής αρθρίτιδα: Παρατηρείται στο 25% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα με συμπτώματα όπως βράγχος φωνής, εισπνευστικό συριγμό, δύσπνοια και δυσφαγία. Μπορεί να προκαλέσει οξεία λαρυγγική απόφραξη.

SUMMARY

Dyspnoea on exertion in a patient with bilateral interstitial infiltrates

Kopanakis A., Passalidou E., Mermigis Ch., Mourikis P., Vlachogeorgos G., Kastanakis E., Polychronopoulos V.

*We present a case of a 72 years old woman, non-smoker, who has been referred to our hospital due to dyspnoea on exertion and interstitial bilateral infiltrates on chest x-ray. Based on her medical history no typical symptoms of systemic disorder were reported apart from generalized aching. Clinical examination revealed symmetric joint swelling of knees and morning stiffness of hand joints for at least one hour. Moreover the rheumatoid factor was highly positive, whereas the x-ray of the hands indicated unequivocal bony decalcifications localized to the joints. The high resolution CT-scan of the chest revealed interstitial bilateral infiltrates and three small (3-5 mm) nodules (rheumatoid nodules). Clinical and laboratory findings were consistent with rheumatoid arthritis which causes pulmonary fibrosis. It is a systemic disease which mainly affects the joints and other organs including the respiratory system. **Pneumon 2003, 16(3):342-347.***

Key words: Pulmonary fibrosis, rheumatoid arthritis.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Browning M. Rheumatoid arthritis: a primary care approach. *J Am Acad Nurse Pract* 2001; 13(9):399-408.
2. Lipsky P. Rheumatoid arthritis. In Isselbacher K., Braunwald E., Wilson J., Martin J., Fauci A., Kasper D. (eds), *Harrison's Principles of internal Medicine*, 13th Edition, McGraw-Hill Inc, New York, 1994; 1648-1655.
3. Fraser R, Pare P, Fraser R, Pare PD. Rheumatoid Disease. In: Fraser R., Pare P., Fraser R., Pare P.D. (eds), *Diseases of the Chest*, 2nd Edition, W. B. Saunders Company, 1994, 396-404.
4. Demir R, Bodur H, Tokoglu F, Olcay I, Ucan H, Borman P. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1999; 19(1-2):19-22.
5. Freemer M, King T. Connective Tissue Diseases. In Schwarz M., King T. (eds), *Interstitial Lung Disease*, 4th Edition, BC Decker Inc, London, 2003; 535-598.
6. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology* 1994; 193(2):375-82.
7. Dursun AB, Kalac N, Ozkan B, Yilmaz F. Pulmonary tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis (four case reports). *Rheumatol Int* 2002; 21(4):153-7.
8. Schwarz MI, Lynch DA, Tuder R. Bronchiolitis obliterans: the lone manifestation of rheumatoid arthritis? *Eur Respir J* 1994; 7(4):817-20.