

Χυλοθώρακας μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη

Καθ. Στ. Γερουλάνος

Διευθυντής Καρδιοχειρουργικής Μονάδας Ωνασείου
Καρδιοχειρουργικού Κέντρου, Καθηγητής Ιστορίας
της Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λέξεις κλειδιά: Χυλοθώρακας, αορτοστεφανιαία
παράκαμψη

Αλληλογραφία:
Καθ. Στεφ. Γερουλάνος, Καρδιοχειρουργική Μο-
νάδα Εντατικής Θεραπείας, Ωνάσειο Καρδιοχει-
ρουργικό Κέντρο - Λεωφ. Συγγρού 356, Καλλιθέα
176 74

Στο σημερινό τεύχος του περιοδικού “ΠΝΕΥΜΩΝ”, ο κ. Σ. Πράπας και οι συνεργάτες του αναφέρονται σε μια περίπτωση χυλοθώρακα μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη με χρήση της έσω μαστικής αρτηρίας, που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με επιτυχία. Μια περίπτωση που ευτυχώς είναι σπάνια, αλλ’ όχι άγνωστη στη θωρακοχειρουργική.

Χυλοθώρακας είναι η έξοδος λέμφου, του λεγομένου χυλού στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Οφείλεται συνήθως σε τραυματισμό του θωρακικού πόρου ή είναι αυτόματος. Ο αυτόματος χυλοθώρακας μπορεί να είναι συμπτωματικός και να βασίζεται σε βλάβη του τοιχώματος του θωρακικού πόρου, όπως σε κακοήθεις όγκους, ιδίως λεμφώματα, μεταστάσεις, παρασιτικές ασθένειες ή ακόμα και σε φυματίωση. Έχουν επίσης περιγραφεί περιπτώσεις μετά από θρόμβωση της σφαγίτιδας ή της υποκλειδίου φλέβας. Σπανιότερες μορφές είναι ο ιδιοπαθής, που συνυπάρχει συχνά με χυλώδη ασκίτη ή ο συγγενής χυλοθώρακας, που οφείλεται σε συγγενή απλασία του θωρακικού πόρου ή σε περιγεννητικούς τραυματισμούς^{6,1}.

Ο τραυματικός χυλοθώρακας μπορεί να οφείλεται σε άμεση κάκωση από νύσσοντα ή τέμνοντα όργανα, από τραύμα με σφαίρα, από κατάγματα πλευρών ή ακόμα και εξαρθρώματα της σπονδυλικής στήλης. Η υπερέκταση της ανθενικής ή και της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, ο πνευμοθώρακας υπό τάσιν, όπως και οι συμπίεστικές κακώσεις του θωρακικού κλωβού μπορούν να οδηγήσουν σε έμμεση κάκωση του θωρακικού πόρου. Η ιατρογενής κάκωση κατά τη διάρκεια θωρακοχειρουργικών επεμβάσεων εμφανίζεται σε ποσοστό 0,15-0,6%.

Ιατρογενείς κακώσεις του θωρακικού πόρου έχουν περιγραφεί σε εγχειρήσεις του άνω μεσαύλιου, του βοταλίου πόρου, της ισθμικής στένωσης της αορτής, του θωρακικού αορτικού ανευρύσματος^{2,8}, του οισοφάγου^{7,10,18}, του πνεύμονα⁹, της σπονδυλικής στήλης⁵, όπως και μετά από τοποθέτηση κεντρικού καθετήρα^{3,5}, ή αφαίρεση λεμφαδένων του αυχένα²⁶, και διάφορες άλλες.

Ο χυλοθώρακας μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη είναι μια νεότερη ασθένεια που άρχισε να εμφανίζεται τα τελευταία 20 χρόνια μετά την ανακάλυψη ότι η έσω θωρακική αρτηρία, η επονομαζόμενη έσω “μαστική”, είναι καταλληλότερη από τη σαφηνή φλέβα για αορτοστεφανιαία

παράκαμψη. Τελευταία πολλαπλασιάζονται οι δημοσιεύσεις^{21,22,19,12} που έχουν κυρίως το νόημα να υπενθυμίσουν στους καρδιοχειρουργούς ότι η παρασκευή της έσω “μαστικής” στο ανώτερό της τμήμα, πρέπει να αποφεύγεται. Έτσι, η παρατήρηση των κ. Πράπα και συν. είναι επίκαιρη. Πρόκειται συνήθως για έναν αθέλητο χειρουργικό τραυματισμό του θωρακικού πόρου, συνήθως από έλξη του θωρακικού πόρου, όπως μοιάζει ότι συνέβη και στην περίπτωση αυτή, κατά την παρασκευή του υπερμεγέθους λεμφοαγγλίου. Ως γνωστόν, η μαστική αρτηρία πηγάζει είτε άμεσα από την αορτή ή από την υποκλείδια αρτηρία, αμέσως μετά την έξοδό της από την αορτή. Περνά δίπλα από το θόλο της θωρακικής κοιλότητας και συνεχίζει 1-2 εκατοστά δίπλα στο στέρνο. Κατά την παρασκευή της, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ως αορτοστεφανιαία παράκαμψη, είναι δυστυχώς εύκολο να φθάσει κανείς κοντά στην περιοχή του θωρακικού πόρου και να τον τραβήξει τραυματίζοντάς τον. Για το λόγο αυτό αποφεύγεται η παράκαμψή της πάνω από το πρώτο μεσοπλεύριο διάστημα.

Σ’ αυτήν την περίπτωση η εντόπιση του χυλοθώρακα είναι συνήθως αριστερά, όπως στην περίπτωση που αναφέρεται. Ο λόγος είναι ότι η αριστερή έσω “μαστική” χρησιμοποιείται πολύ συχνότερα από τη δεξιά αλλά και επειδή ο θωρακικός πόρος καταλήγει στην αριστερή φλεβική γωνία μεταξύ υποκλειδίου και έσω καρωτίδος φλεβός. Αντίθετα, σε άλλους χειρουργικούς χειρισμούς ή τραυματισμούς, ο εντοπισμός μπορεί να είναι είτε δεξιά είτε αριστερά ή ακόμα αμφοτερόπλευρος. Η κλινική εκτίμηση στηρίζεται στο ιστορικό, που αναφέρεται σε χειρισμούς κοντά στο θωρακικό πόρο, όπως στην περίπτωση αυτή όπου αφαιρέθηκε ένα μεγάλο λεμφογάγγλιο.

Τα συμπτώματα του χυλοθώρακα είναι παρόμοια με κάθε πλευρική συλλογή υγρού. Μπορεί όμως, όταν ο αριστερός υπεζωκότας δεν έχει διασωληνωθεί, να υπάρξει αιφνίδια επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς με δύσπνοια, κυάνωση, πιθανόν δε εκδηλώσεις από την καρδιά λόγω μεταθέσεως του μεσαυλίου. Κλινικά και ακτινολογικά βρίσκουμε τότε σημεία υπέρξεως υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Η διάγνωση του χυλοθώρακα είναι σχετικά απλή και γίνεται μετά από διαγνωστική παρακέντηση ή επισκόπηση του υπεζωκοτικού υγρού. Κατά την επισκόπηση του, το πλευριτικό υγρό είναι άοσμο, γαλακτώδες και παραμένει γαλακτώδες

μετά τη φυγοκέντρωσή του, επειδή περιέχει εκτός από τα λεμφοκύτταρα και άπειρα χυλομικρά. Έχει αλκαλική αντίδραση, ειδικό βάρος περίπου 1012 και είναι στείρο μικροβίων. Αν ο ασθενής όμως δεν τρέφεται κανονικά, τότε το υγρό του χυλοθώρακα μπορεί να είναι υδατώδες και διαυγές. Έτσι, η υπόνοια της διαγνώσεως μπορεί να καθυστερήσει ως και 10 ημέρες. Στις περιπτώσεις αυτές αξίζει να χορηγηθούν 50-100 ml κρέμας γάλακτος ή ελαιόλαδο ή 30-40 γραμ. βουτύρου και να πιστοποιηθεί η αλλαγή στη σύνθεση του πλευριτικού υγρού. Η διάγνωση είναι πιο δύσκολη στην περίπτωση του χυλώματος, δηλ. μιας συλλογής χυλού στο μεσοθωράκιο που δεν έχει βρει διέξοδο στον πλευριτικό χώρο. Τότε παρουσιάζεται ως ένας όγκος ή αιμάτωμα στο οπίσθιο μεσοθωράκιο²⁴. Σ’ αυτή την περίπτωση όπως και σε περιπτώσεις όπου υποχρεώνεται κανείς να πιστοποιήσει τη θέση της διαφυγής, η λεμφογραφία είναι η μέθοδος επιλογής³.

Κίνδυνος ζωής από χυλοθώρακα συνήθως προέρχεται από την υποθρεψία που μπορεί να ακολουθήσει όταν παροχετεύεται ή παρακεντάται συχνά ο χυλοθώρακας. Τότε αφαιρούνται μέχρι και 2.500 ml χυλού ημερησίως, που περιέχει μεγάλες ποσότητες πρωτεϊνών (3g/dl), λιπιδίων (0,4-4%g), ηλεκτρολυτών και λεμφοκυττάρων (2000-20000/mm³). Λόγω της υποθρεψίας κυρίως, η θνησιμότητα μέχρι το 1948 υπερέβαινε το 50%. Ο πρώτος που τόλμησε τη συρραφή του θωρακικού πόρου ήταν ο Lampson το 1948. Από τότε, εφόσον ο ασθενής τραφεί κατά τη διάρκεια της απώλειας χυλού, η θνησιμότητα είναι κάτω από το 2-3%.

Ως προς τη θεραπεία πολλά έχουν ειπωθεί και πολλές προσπάθειες έχουν γίνει που διαφέρουν ανάλογα με την αιτιολογία. Εδώ θα επικεντρωθούμε στη θεραπεία του τραυματικού χυλοθώρακα.

Το πρώτο που πρέπει να γίνει είναι μια σωστή παροχέτευση, έτσι ώστε ο ασθενής να μη δυσπνοεί. Δεύτερο, πρέπει να προληφθεί η αφυδάτωση του ασθενή με επαρκή χορήγηση υγρών, ηλεκτρολυτών και πρωτεϊνών. Τρίτο, πρέπει να προλάβει κανείς την υποθρεψία με έγκαιρη χορήγηση παρεντερικής τροφής. Όταν ο ασθενής μπορεί να τραφεί και εντερικά, τότε αξίζει να ελαττωθεί η εντερική χορήγηση λιπιδίων.

Προκειμένου να δοθεί η σωστή θεραπεία σε μετεγχειρητικό ή μετατραυματικό χυλοθώρακα πρέπει πρώτα να γίνει γρήγορα η σωστή διάγνωση και να εντοπι-

σθεί η θέση της διαφυγής, κάτι που στην περίπτωση αυτή δεν έγινε. Υπέρ της τρώσεως του θωρακικού πόρου συνηγορεί το ότι με τη χωρίς λίπος δίαιτα περιορίστηκε η ποσότητα του χυλού. Η λέμφος που προέρχεται από τα θωρακικά τοιχώματα δεν περιέχει λίπος και ως εκ τούτου είναι υδατώδης και όχι χυλώδης, δεν περιορίζεται δε με άλιπη δίαιτα. Γι' αυτό τα στοιχεία συγκλίνουν περισσότερο σε τραυματισμό του θωρακικού πόρου και όχι από τη διατομή του λεμφαδένα που αφαιρέθηκε. Η χειρουργική θεραπεία με απολίνωση του θωρακικού είναι η μόνη σίγουρη μέθοδος, προκειμένου να ελεγχθεί η διαφυγή του χυλού στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Σήμερα η θωρακοσκοπική απολίνωση του θωρακικού πόρου^{19,25,23} έχει υποκαταστήσει τις παλαιότερες μεθόδους, όπως μέσω θωρακοτομής¹⁴, ή με πλευρόδεση με ταλκ, ή τετρακυκλίνη ή με πλευρεκτομή¹⁷, ή μέσω λαπαροτομής¹⁶. Οι αναφερόμενες μέθοδοι χειρουργικής αντιμετώπισης υπάρχουν σίγουρα στην παλαιότερη βιβλιογραφία και έχουν σήμερα θέση μόνο εφόσον η συντηρητική ή η θωρακοσκοπική θεραπεία αποτύχουν.

Η απολίνωση του θωρακικού πόρου πρέπει να γίνεται όσο το δυνατό γρηγορότερα, πριν ο υπεζωκώτας πεπαχυνθεί και η ανεύρεση του πόρου είναι δύσκολη. Πρέπει να γίνει απαραίτητως πριν επέλθει η υποθρεψία λόγω της απώλειας θερμίδων, πρωτεϊνών, λιπιδίων, ηλεκτρολυτών κ.ά. Μετά από θωρακοσκοπική απολίνωση (clipping), οι ασθενείς μπορούν τότε να εξέλθουν του νοσοκομείου εντός 1-2 ημερών, ενώ η συντηρητική θεραπεία χρειάζεται νοσηλεία 2-3 εβδομάδων.

Συντηρητική θεραπεία, όπως έγινε στην αναφερόμενη περίπτωση, έχει νόημα μόνον όταν υπάρχουν ήδη παροχτευτικοί σωλήνες μέσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα και οι ποσότητες του χυλού που εκκρίνεται είναι καθημερινά φθίνουσες. Αν οι ποσότητες διαφυγής ξεπερνούν το 1,5 λίτρο ημερησίως για περισσότερο από 5-7 ημέρες, η χειρουργική απολίνωση³ είναι επιτακτική. Εναλλακτικά περιγράφηκε τελευταία και η διαδερμική παρακέντηση του θωρακικού πόρου και εν συνεχεία η απόφραξή του με εμβολισμό⁴.

Εν κατακλείδι θα ήθελα να συγχαρώ την ομάδα του κ. Σ. Πράπα για την ενδιαφέρουσα και πολύ διδακτική παρουσίαση του περιστατικού, που ευαισθητοποιεί και νουθετεί με την υπενθύμιση της επιπλοκής αυτής όλους τους καρδιοχειρουργούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Al-Tamill K, Ahmed G, Al-Hathal M, Al-Jarallah Y, Campbell N. Congenital chylothorax. *Am J Perinatol* 2000; 17:121-6.
2. Arnau Obrer A, Martin Diaz E, Canto Armengod A. Iatrogenic left chylothorax after cardiovascular surgery. *Arch bronchopneumol* 1998; 34:515-6.
3. Browse NL, Allen DR, Wilson NM. Management of chylothorax. *Br J Surg* 1997; 84:1711-6.
4. Cope C, Salem R, Kaiser LR. Management of chylothorax by percutaneous catheterization and embolization of the thoracic duct: prospective trial. *J Vasc Intern Radiol* 1999; 10:1248-54.
5. Crnojevic LJ, Hodgetts TJ, Chambers D, Partridge RJ. Bilateral traumatic chylothorax: a complication of a fracture of the thoracic spine. *Injury* 1997; 28:681-2.
6. Dubin PJ, King IN, Gallagher PG. Congenital chylothorax. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:505-9.
7. Dugue L, Sauvanet A, Farges O, Goharin A, Le Mee J, Belghiti J. Output of chyle as an indicator of treatment for chylothorax complicating oesophagectomy. *Br J Surg* 1998; 85:1147-9.
8. Gil-Suay V, Martinez-Moragon E, de Diego A, Sanchis J. Chylothorax complicating a thoracic aortic aneurysm. *Eur Respir J* 1997; 10:737-9.
9. Hendriks J, Van Schil P, Pauli S, Van den Brande F, Eyskens E. Chylothorax complicating left lower sleeve lobectomy. *Acta Chir Belg* 1998; 98:161-3.
10. Horvath OP, Lukacs L, Cseke L. Complications following esophageal surgery. *Recent Results Cancer Res* 2000; 155:161-73.
11. Huang TJ, Hsu RW, Sum CW, Liu HP. Complications in thoracoscopic spinal surgery: a study of 90 consecutive patients. *Surg Endosc* 1999; 13:346-50.
12. Kelly RF, Shumway SJ. Conservative management of postoperative chylothorax using somatostatin. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1944-5.
13. Kurekci E, Kaye R, Koehler M. Chylothorax and chylopericardium: a complication of a central venous catheter. *J Pediatr* 1998; 132:1064-6.
14. Lampson RS. Traumatic chylothorax. A review of the literature and report of a case treated by mediastinal ligation of the thoracic duct. *J Thorac Surg* 1948; 17:778-91.
15. Loeb T, Jean N, Estournet-Mathiaud B. Chylothorax complicating a subclavian puncture controlled by positive-pressure expiratory ventilation. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997; 16:527-30.

16. Mason PF, Ragoowansi RH, Thorpe JA. Post-thoracotomy chylothorax - a cure in the abdomen? *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:567-70.
17. Merrigan BA, Winter DC, O'Sullivan GC. Chylothorax. *Br J Surg* 1997; 84:15-20.
18. Merigliano S, Molena D, Ruol A, Zaninotto G, Gagol M, Scappin S, Ancona E. Chylothorax complicating esophagectomy for cancer: a plea for early thoracic duct ligation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:453-7.
19. Pego-Fernandes PM, Ebaid GX, Nouer GH, Munhoz RT, Jatene FB, Jatene AD. Chylothorax after myocardial revascularization with the left internal thoracic artery. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73:383-90.
20. Perez J, Casal J, Rodriguez N. Always remember chylothorax. *South Med J* 1999; 92:833-5.
21. Priebe L, Deutsch HJ, Erdmann E. Chylothorax as a postoperative complication of aortocoronary bypass operation. *Ctsch Med Wochenschr* 1999; 16;124:855-8.
22. Sharpe DA, Pullen MD, McGoldrick JP. A minimally invasive approach to chylopericardium after coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1062-3.
23. Stringel D, Teixeira JA. Thoracoscopic ligation of the thoracic duct. *ISLS* 2000; 4:239-42.
24. Suzuki K, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nagai K. Postoperative mediastinal chyloma. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1857-8.
25. Takemura M, Osugi H, Tokuhara T, Konoshita H, Higashino M. Chylothorax after thoracoscopic esophagectomy. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48:238-41.
26. Thomas TV. Upper abdominal mass following cervical node dissection. *Chest* 1975; 67:93-4.
27. Venturini E, Piccoli M, Francardelli L, Ballestra AM. Chylothorax following myocardial revascularization with the internal mammary artery. *J Ital Cardiol* 1999; 29:1334-6.

Οξεία πνευμονίτιδα του λύκου

Δ. Μπούρος¹,
Γ. Μαλτεζάκης²,
Ε. Μιχελάκη³

¹Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης

²Αναπληρωτής Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου

³Ειδικευόμενη Πνευμονολόγος

Λέξεις κλειδιά: Συστηματικός ερυθματώδης λύκος, πνευμονίτιδα, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια

Αλληλογραφία:
Πνευμονολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Κρήτης
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Ηράκλειο TK 71110
Τηλ.: 081-392433, 392740
Fax: 081-542650
Email: bouros@med.uoc.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Συστηματικός Ερυθματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι μια συστηματική αυτοάνοση διαταραχή για την οποία έχει προταθεί ένας αριθμός διαγνωστικών κριτηρίων (Πίνακας 1)¹. Οι ασθενείς θεωρούνται ότι έχουν τη νόσο, αν έχουν 4 από αυτά τα κριτήρια συνεχώς ή τη στιγμή της εξέτασης.

Ο ΣΕΛ χαρακτηρίζεται από την παραγωγή αντισωμάτων έναντι διάφορων αντιγόνων που προέρχονται από τον πυρήνα, το κυτταρόπλασμα και την κυτταρική μεμβράνη. Η προσβολή των διαφόρων οργάνων στο ΣΕΛ είναι το αποτέλεσμα της ιστικής βλάβης που σχετίζεται με τη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων, τα χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος στον ορό και την παραγωγή αντισωμάτων έναντι του DNA.

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΕΛ παρουσιάζουν συμμετοχή από το πνευμονικό παρέγχυμα, τα αγγεία, τον υπεζωκότα ή και από το διάφραγμα. Σε κάθε ασθενή με ΣΕΛ, ο οποίος εμφανίζεται με εμπύρετο, βήχα, δύσπνοια, θωρακικό άλγος, με ή χωρίς ευρήματα από την ακτινογραφία θώρακος, θα πρέπει να πιθανολογείται συμμετοχή από το αναπνευστικό σύστημα. Είναι σημαντικό να αναγνωριστεί άμεσα η πνευμονική συμμετοχή της νόσου και να αποκλεισθούν άλλες καταστάσεις με παρόμοια εικόνα (π.χ. μικροβιακή πνευμονία), γιατί κάποιες από τις εκδηλώσεις του ΣΕΛ από το αναπνευστικό έχουν πολύ μεγάλη θνησιμότητα, αν δεν αντιμετωπισθούν άμεσα με την κατάλληλη θεραπεία (π.χ. πνευμονική αιμορραγία, πνευμονική εμβολή, οξεία πνευμονίτιδα του λύκου).

Στον πίνακα 2 φαίνονται οι εκδηλώσεις του ΣΕΛ από το αναπνευστικό σύστημα.

ΟΞΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΤΙΔΑ ΤΟΥ ΛΥΚΟΥ

Η οξεία πνευμονίτιδα του λύκου είναι μια σπάνια εκδήλωση του ΣΕΛ. Η συχνότητά της σε διάφορες μελέτες υπολογίζεται σε 1% με 4%², ενώ το 50% των ασθενών που πάσχουν από ΣΕΛ μπορεί να εμφανισθεί με εικόνα οξείας πνευμονίτιδας³.

Χαρακτηρίζεται από πυρετό, βήχα, μερικές φορές με αιμόπτυση, θω-

Πίνακας 1. Κλινικά ευρήματα του κλασικού Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου

Εξάνθημα	Ορογονίτιδα
Φωτοευαισθησία	Νεφρικές διαταραχές
Στοματικά έλκη	Αιματολογικές διαταραχές
Αρθρίτιδα	Ανοσολογικές διαταραχές

Πίνακας 2. Εκδηλώσεις του ΣΕΛ από το αναπνευστικό σύστημα

Υπεξωκοτική συμμετοχή

- Θωρακικό άλγος
- Πλευριτική συλλογή

Πνευμονική συμμετοχή

- Οξεία πνευμονίτιδα του λύκου
- Χρόνια πνευμονίτιδα του λύκου
- Πνευμονική αιμορραγία

Συμμετοχή από τους αεραγωγούς

- Αποφρακτική βρογχιολίτιδα
- Αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανωμένη πνευμονία

Αγγειακή συμμετοχή

- Πνευμονική υπέρταση
- Θρομβοεμβολική νόσος

Άλλες διαταραχές

- Οξεία αναστρέψιμη υποξυγοναιμία
- ARDS
- Διαφραγματική δυσλειτουργία (Shrinking lung syndrome)

ρακτικό άλγος, δύσπνοια, διάσπαρτες κυψελιδικές διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος, υποξυγοναιμία, ακροαστικά ευρήματα, πλευριτική συλλογή (στο 50% των περιπτώσεων) και θετικά αντί-DNA αντισώματα, χωρίς να απομονώνεται παθογόνος μικροοργανισμός και χωρίς να υπάρχει ενεργός λοίμωξη. Αν και η οξεία πνευμονίτιδα μπορεί να είναι η μόνη και η πρώτη εκδήλωση του ΣΕΛ, πιο συχνά σχετίζεται με πολυσυστηματική εντόπιση⁴.

Τα ιστολογικά ευρήματα είναι μη ειδικά και περιλαμβάνουν καταστροφή και νέκρωση του κυψελιδικού τοιχώματος (Diffuse Alveolar Damage, DAD), διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα, οίδημα, αιμορραγία και μεμβράνες υαλίνης⁵. Μπορεί να συνυπάρχει αγγειΐτιδα που αφορά τα τριχοειδή (capillaritis), με θρόμβους ινώδους και διήθηση με νεκρωτικά ουδετερόφιλα. Τα ιστολογικά αυτά ευρήματα είναι παρόμοια με αυτά της κυψελι-

δικής αιμορραγίας².

Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και η ταχύτητα καθίζησης συχνά είναι αυξημένα και το συμπύκνωμα στον ορό είναι συνήθως χαμηλό.

Η απλή ακτινογραφία θώρακος αναδεικνύει αμφοτερόπλευρες κυψελιδικές σκιάσεις, διάσπαρτες ή συρρέουσες, οι οποίες συχνά συνοδεύονται από πλευριτική συλλογή και καρδιομεγαλία η οποία μπορεί να οφείλεται σε περικαρδιακή συλλογή ή μυοκαρδίτιδα. Η υπολογιστική τομογραφία θώρακος στους περισσότερους ασθενείς αναδεικνύει εικόνα κυψελιδίτιδας (εικόνα "γαλακτόχρους υάλου", ground glass) ή εικόνα ίνωσης. Το σπινθηρογράφημα με γάλιο παρουσιάζει αυξημένη πρόσληψη στα σημεία της βλάβης.

Η εκατοστιαία αναλογία κυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BALF) μπορεί να είναι φυσιολογική αλλά μπορεί επίσης να παρατηρηθεί αύξηση των λεμφοκυττάρων ή των πολυμορφοκυττάρων. Έχει βρεθεί ότι ασθενείς με λεμφοκυττάρωση στο BALF είχαν καλύτερη πρόγνωση⁶.

Η οξεία πνευμονίτιδα του λύκου θα πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από τη μικροβιακή πνευμονία, η οποία είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με ΣΕΛ και η οποία επίσης αποτελεί πολύ σοβαρή επιπλοκή. Η οξεία διάμεση πνευμονία (Acute Interstitial Pneumonia, AIP), χαρακτηρίζεται ιστολογικά επίσης από DAD και ομοιάζει με την πνευμονίτιδα του λύκου τόσο κλινικά όσο και απεικονιστικά⁷. Τέλος, η πνευμονική αιμορραγία από ΣΕΛ θα πρέπει να αποκλεισθεί. Για να τεθεί η διάγνωση της πνευμονίτιδας του λύκου με ασφάλεια, θα πρέπει να υπάρχουν συμβατά ιστολογικά ευρήματα, να αποκλεισθεί η μικροβιακή πνευμονία και ταυτόχρονα να πληρούνται τα κριτήρια που απαιτούνται για τη διάγνωση του ΣΕΛ.

Η πρόγνωση της οξείας πνευμονίτιδας του λύκου είναι πτωχή. Σε διάφορες μελέτες η θνησιμότητα ανέρχεται σε ποσοστό 50%⁹. Η οξεία πνευμονίτιδα συχνά εμφανίζεται στην περίοδο της λοχείας και τότε έχει ιδιαίτερα κακή πρόγνωση⁸. Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια που εμφανίζεται συχνά απαιτεί μηχανικό αερισμό για να αντιμετωπισθεί, όπως αναφέρεται και στην εργασία των κ.κ. Ε. Ζέρβα και συν. του παρόντος τεύχους (σελ. 245). Η αναπνευστική ανεπάρκεια είναι η συχνότερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με οξεία πνευμονίτιδα του λύκου, αλλά οι ασθενείς αυτοί επίσης μπορεί να πε-

θάνουν από άλλη επιπλοκή του ΣΕΛ που συνυπάρχει (νεφρίτιδα, εγκεφαλίτιδα) ή από επιλοίμωξη από κάποιο παθογόνο μικρόβιο. Η πνευμονίτιδα, αν δεν προκαλέσει το θάνατο, τείνει να υποτροπιάζει, ενώ έχουν περιγραφεί περιπτώσεις που έχει εξελιχθεί σε μια πιο χρόνια διάμεση πνευμονοπάθεια (usual interstitial pneumonia, UIP).

Η Οξεία Πνευμονίτιδα του Λύκου είναι μια κατάσταση που απαιτεί άμεση παρέμβαση. Λόγω της ομοιότητας της κλινικής εικόνας και των απεικονιστικών ευρημάτων με τη μικροβιακή πνευμονία, θα πρέπει να χορηγούνται ευρέος φάσματος αντιβιοτικά μέχρις ότου αποκλεισθεί. Η κύρια θεραπεία για την οξεία πνευμονίτιδα του λύκου είναι η χορήγηση πρεδνιζόνης i.v. (1-1,5 mg/kg ημερησίως). Η πλειοψηφία των ασθενών ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στη χορήγηση κορτικοειδών. Αν δεν υπάρξει ανταπόκριση σε 72 ώρες τότε θα πρέπει να σκεφτεί κανείς τη χορήγηση δόσεων εφόδου κορτικοειδών i.v., τα οποία δρουν γρήγορα, καθώς και τη σύγχρονη χορήγηση βραδέως δρώντων ανοσοκατασταλτικών^{3,4}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Panush RS, Greer JM, Morshedjian KK. What is lupus?

What is not lupus? Rheum Dis Clin North Am 1993; 19: 223.

2. Keane MP, Lynch JP III. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Thorax 2000; 55: 259-266.
3. Matthay RA, Schwartz MI, Metty TL, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: Review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. Medicine (Baltimore) 1975; 54: 397.
4. Quismorio FP. Clinical and pathologic features of lung involvement in systemic lupus erythematosus. Semin Respir Med 1988; 9: 297.
5. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP III. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20: 159-193.
6. Witt C, Dorner T, Hiepe F, Borges AC, et al. Diagnosis of alveolitis in interstitial lung manifestation in connective tissue diseases: Importance of late inspiratory crackles, ⁶⁷gallium scan and bronchoalveolar lavage. Lupus 1996; 5: 606.
7. Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, duBois RM. Acute interstitial pneumonia. Eur Respir J 2000; 15: 412-418.
8. Lawrence EC. Systemic lupus erythematosus and the lung. In: Systemic Lupus Erythematosus, Lahita, RG (Ed), John Wiley and Sons, New York, 1987.

Μελέτη των γενετικών αλλοιώσεων σε επίπεδο μικροδορυφορικού DNA στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση

Δ.Α. Βασιλάκης¹
Γ. Σουρβίνος²
Ι.Κ. Γιωτάκη¹
Δ. Σπαντίδος²
Ν.Μ. Σιαφάκας¹
Δ. Μπούρος¹

¹Πνευμονολογική Κλινική και ²Εργαστήριο Ιολογίας,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Λέξεις κλειδιά: Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, αστάθεια μικροδορυφορικού DNA, απώλεια ετεροζυγωτίας, PCR, διάμεση πνευμονοπάθεια, γενετική

Αλληλογραφία:
Μπούρος Δημοσθένης, Αναπληρωτής Καθηγητής
Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης,
711 10 Ηράκλειο Κρήτης, τηλ.: 081 392 740,
Fax: 081 542 650, E-mail: bouros@med.uoc.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (ΙΠΙ) είναι σπάνια νόσος αγνώστου αιτιολογίας, που σχετίζεται με αλλοιώσεις DNA και ανάπτυξη καρκίνου. Ο βρογχογενής καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί αιτία θανάτου σε 10-13% των ασθενών με ΙΠΙ. Η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA (MA) και η απώλεια ετεροζυγωτίας (AE) είναι γενετικές αλλοιώσεις συχνά ανιχνεύσιμες σε ασθενείς με καρκίνο. Υποθέσαμε ότι οι παραπάνω γενετικές αλλοιώσεις πιθανόν ανιχνεύονται και σε ασθενείς με ΙΠΙ, κάτι που θα εξηγούσε την αυξημένη επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα. Εξετάσαμε την επίπτωση των γενετικών αλλοιώσεων που αφορούν στο φαινόμενο της MA και AE, σε πτύελα 26 ασθενών με ΙΠΙ, χρησιμοποιώντας 10 δείκτες μικροδορυφορικού DNA που εντοπίζονται σε διάφορους χρωμοσωμικούς βραχίονες. Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν ανάλογα δείγματα από 26 υγιή άτομα. Τα ηλεκτροφορητικά ευρήματα κάθε δείγματος συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα του περιφερικού αίματος. Γενετικές αλλοιώσεις, είτε MA είτε AE, ανιχνεύθηκαν σε 13 ασθενείς (50%). Πέντε ασθενείς (19%) εμφάνισαν MA, ενώ 10 (39%) εμφάνισαν AE σε έναν τουλάχιστον δείκτη μικροδορυφορικού DNA. Τρεις ασθενείς (12%) εμφάνισαν AE σε περισσότερους από έναν δείκτες. Δύο ασθενείς εμφάνισαν ταυτόχρονα και τις δύο γενετικές αλλοιώσεις (MA και AE). Κανένα από τα δείγματα των ατόμων της ομάδας ελέγχου δεν εμφάνισε γενετικές αλλοιώσεις. Δεν βρέθηκε καμιά στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των γενετικών ανωμαλιών που ανιχνεύθηκαν και κλινικών παραμέτρων όπως ηλικία, διάρκεια νόσου, διαταραχές αερίων αίματος και σπιρομετρικοί δείκτες των ασθενών. Τα ευρήματα της μελέτης δείχνουν ότι η MA και AE αποτελούν ανιχνεύσιμα φαινόμενα στην ΙΠΙ, δεν φαίνεται να σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου και πιθανόν συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρκίνου. *Πνεύμων 2000, 13 (3): 187-195*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (ΙΠΙ) είναι μια από τις συχνές διάμεσες νόσους αγνώστου αιτιολογίας¹⁻⁴, αν και έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι αιτιοπαθογενετικοί παράγοντες, όπως η περιβαλλοντική και επαγγελματική έκθεση, ιογενείς λοιμώξεις, γενετικοί παράγοντες και ανοσολογικοί μηχανισμοί⁵⁻⁸. Η νόσος έχει ποικίλη κλινική πορεία, με μέση επιβίωση 4 με 6 έτη από τη διάγνωση¹⁻⁴.

Διάφοροι τύποι αλλοιωμένων επιθηλιακών κυττάρων έχουν βρεθεί σε ιστολογικά δείγματα πνευμονικού ιστού ασθενών με ΙΠΙ, που παρουσιάζουν χαρακτηριστικές αλλαγές στην έκφραση της κυτταροκερατίνης, σε αντίθεση με δείγματα υγιών απόμων⁹. Ο βρογχογενής καρκίνος αποτελεί αιτία θανάτου σε 10-13% ασθενών με ΙΠΙ^{10,11}. Η βάση αυτής της συσχέτισης, δηλ. η αυξημένη επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα στους ασθενείς αυτούς, παραμένει άγνωστη. Προηγούμενες μελέτες σε μοριακό επίπεδο έδειξαν ότι στα υπερπλαστικά βρογχικά και κυψελιδικά κύτταρα ασθενών με ΙΠΙ εκφράζονται ιδιαίτερα τα p53 και p21¹². Φαίνεται ότι τα p53 και p21 υπερεκφράζονται σε περιπτώσεις χρόνιας καταστροφής του DNA, με αποτέλεσμα είτε αναστολή της φάσης G1 είτε απόπτωση. Με το μηχανισμό αυτό γίνεται η επιδιόρθωση της βλάβης του DNA στην ΙΠΙ. Η διαδικασία της ογκογένεσης στους ασθενείς με ΙΠΙ θα μπορούσε να είναι προϊόν μετάλλαξης του p53 ως συνέπεια χρόνιας καταστροφής και επιδιόρθωσης του DNA που οδηγεί σε υπερέκφραση του p53¹².

Η ανίχνευση νέων ογκοκατασταλτικών γονιδίων (ΟΚΓ) παρέχει πληροφορίες για τη μοριακή βάση της ανάπτυξης του καρκίνου. Η απενεργοποίηση των ΟΚΓ παίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση. Σήμερα η ανίχνευση της απώλειας ετεροζυγωτίας (ΑΕ), με τη χρήση υψηλά πολυμορφικών δεικτών μικροδορυφορικού DNA, είναι η πιο συχνή μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό θέσεων στο γονιδίωμα με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υποψηφίων ΟΚΓ¹³.

Το μικροδορυφορικό DNA αποτελείται από μικρές αλληλουχίες νουκλεοτιδίων που βρίσκονται διασκοπισμένες στο ανθρώπινο γονιδίωμα των ευκαρυωτικών κυττάρων^{14,15}. Η αστάθεια των επαναλαμβανόμενων αυτών αλληλουχιών DNA ή αλλιώς μικροδορυφορική αστάθεια (ΜΑ), έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα μεταλλάξεων, μια διαταραχή στην οποία ενέχο-

νται οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης DNA^{16,17}. Η ύπαρξη ΜΑ και ΑΕ έχουν διαπιστωθεί σε κακοήθειες διαφόρων συστημάτων καθώς και σε καρκίνο του πνεύμονα¹⁸⁻²⁰. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι οι ΜΑ και ΑΕ ανιχνεύονται και σε ασθενείς με σαρκοείδωση²¹.

Η παρούσα εργασία σχεδιάστηκε με σκοπό να μελετήσει τις γενετικές αλλοιώσεις σε επίπεδο μικροδορυφορικού DNA, σε ασθενείς με ΙΠΙ, κάτι που θα μπορούσε να αποτελεί μέρος της πολύπλοκης γενετικής βάσης της νόσου. Απ' όσο γνωρίζουμε, αυτή η εργασία αποτελεί την πρώτη γενετική μελέτη τέτοιου είδους, σε ασθενείς με ΙΠΙ.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς

Μελετήθηκαν 26 ασθενείς με κλινική, ακτινολογική (υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας) και ιστολογική εικόνα συμβατή με ΙΠΙ που παρακολουθούνται στην κλινική μας. Η διάμεση ηλικία ήταν 72 έτη (ηλικιακό εύρος: 57-82 έτη), 20 ήταν άνδρες και 6 ήταν γυναίκες. Δεκαοκτώ ήταν καπνιστές με μέση διάρκεια καπνίσματος 29 ± 21 πακέτα/έτη. Η μέση διάρκεια της νόσου ήταν $3,3 \pm 1,4$ έτη (Πίνακας 1). Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν συνυπάρχουσες χρόνιες νόσοι, λοιμώξεις πνεύμονα ή κακοήθειες.

Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 26 υγιείς εθελοντές, με ηλικία, φύλο και καπνιστικές συνήθειες συγκρίσιμες (χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά) με αυτές των ασθενών, χωρίς κλινική, φυσική ή εργαστηριακή ένδειξη νόσου. Όλοι είχαν φυσιολογική κλινική εξέταση, φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος καθώς και λειτουργικές δοκιμασίες πνεύμονος εντός των φυσιολογικών ορίων (Πίνακας 1). Όλοι οι ασθενείς και η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από Έλληνες Καυκάσιους, χωρίς εθνολογικές διαφορές.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν, στο πλαίσιο του ελέγχου για τη νόσο τους, και σε πλήρη λειτουργικό έλεγχο πνευμόνων και διάχυσης, σε μέτρηση των αερίων αρτηριακού αίματος πριν και μετά από άσκηση, ακτινογραφία θώρακος, υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας καθώς και βρογχοσκόπηση. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Δείγματα πρωινών πτυέλων και περιφερικού αίματος συλλέχθηκαν και από τις δύο ομάδες. Τα δείγματα

Πίνακας 1. Κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα ασθενών με ΙΠΠ και της ομάδας ελέγχου*

	Ασθενείς με ΙΠΠ	Ομάδα ελέγχου
Αριθμός	26	26
Γυναίκες/Άνδρες	6/20	10/16
Ηλικία (διάμεση), έτη	72	70
Εύρος, έτη	57-82	54-79
Κάπνισμα, n (πακέτα/έτη)	18 (29 ± 21)	14 (34 ± 23)
Διάρκεια νόσου, έτη	3,3 ± 1,4	-
Σπιρομέτρηση		
FEV ₁ , % προβλ.	69,8 ± 6	92,2 ± 4,3
FVC, % προβλ.	68,2 ± 5,1	88,3 ± 3,9
FEV ₁ /FVC	91,2 ± 3,7	82,4 ± 8,1
Αέρια αίματος, σε ηρεμία (FiO ₂ : 21%)		
PaO ₂ , mm Hg	68,2 ± 6,8	79,4 ± 8,6
PaCO ₂ , mm Hg	40,2 ± 2,9	41,1 ± 3,8
pH	7,37 ± 0,1	7,40 ± 0,26

* Μέσες τιμές (±1SD), εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά

πτυέλων θεωρήθηκαν επαρκή, όταν κατά την κυτταρολογική εξέταση (με μεγέθυνση x 100) τα επιθηλιακά κύτταρα ήταν λιγότερα από 10/κ.ο.π.²²

Γραπτή συγκατάθεση απαιτήθηκε προκειμένου να γίνει οποιαδήποτε ιατρική πράξη στον υπό μελέτη πληθυσμό. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του νοσοκομείου μας.

Μέθοδος

Δείγματα και εκχύλιση DNA

Από το περιφερικό αίμα των ασθενών έγινε εξαγωγή DNA με τη Μέθοδο Nucleon Kit (Scot lab) ακολουθώντας τις οδηγίες του κατασκευαστή. Από το κυτταρολογικό υλικό (πτύελα) έγινε εξαγωγή DNA με την τυποποιημένη κλασική μέθοδο βρασμού (boiling method) και χρήση ιζήματος αιθανόλης. Τα δείγματα DNA φυλάσσονταν αρχικά σε θερμοκρασία 4°C μέχρι να γίνει η αντίδραση της PCR (polymerase-chain-reaction: αλυσιδωτή αντίδραση με πολυμεράση).

Έλεγχος MA και AE

Δέκα μικροδορυφορικοί δείκτες, που εντοπίζονται σε διάφορους χρωμοσωμικούς βραχίονες (Πίνακας 2), χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση MA ή/και AE. Οι δείκτες αυτοί ήταν οι: THRA1, D17S579, D17S855, D17S250, ANK1, D9S59, D9S290, HXB, D8S133 και

D8S137²³. Οι χρωμοσωμικές περιοχές που μελετήθηκαν για MA και AE ήταν οι 8p, 17q, 9p και 9q. Η επιλογή των χρωμοσωμικών αυτών περιοχών βασίστηκε σε προηγούμενες μελέτες που αφορούσαν σε καρκίνο πνεύμονα²⁰ ή καλοήθεις πνευμονικές παθήσεις όπως η σαρκώειδωση²¹ (Πίνακας 2).

Η τεχνική PCR²⁴ εφαρμόστηκε όπως περιγράφεται σε άλλη μελέτη²¹. Στη συνέχεια ηλεκτροφορήθηκαν 10 μl από το προϊόν της PCR σε 10% gel πολυακρυλαμιδίου και βάφτηκαν με χρώση αργύρου.

Τα gel εξετάστηκαν από τρεις ανεξάρτητους παρατηρητές, συγκρίνοντας την ένταση των αλληλομόρφων του δείγματος DNA πτυέλων σε σχέση με το αντίστοιχο DNA περιφερικού αίματος (φυσιολογικό). Ως AE θεωρήθηκε η μείωση της έντασης ενός αλληλομόρφου σε σχέση με το άλλο κατά 50% ή περισσότερο. Οι δοκιμασίες με αμφισβητούμενα αποτελέσματα επαναλήφθηκαν. Τα gel πολυακρυλαμιδίου σαρώθηκαν και η φωτεινότητα των ζωνών που αντιστοιχούσαν στα αλληλία μικροδορυφορικού DNA ποσοτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας UVP σύστημα ανάλυσης εικόνων²⁵.

Ως MA καταγράφηκε κάθε μεταβολή στην κινητικότητα ενός ή και των δύο αλληλομόρφων (ή και η εμφάνιση πρόσθετων), του δείγματος DNA πτυέλων, σε σχέση με το αντίστοιχο DNA αίματος. Η εμφάνιση επιπρόσθετων αλληλομόρφων εξηγείται ως αποτέλεσμα μεταλλάξεων σχετικών με το μήκος του μικροδορυφορικού

Πίνακας 2. Απώλεια ετεροζυγωτίας και μικροδορυφορική αστάθεια σε κυτταρολογικά δείγματα ασθενών με Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση

No	THRA 1 17q12	D17S 855 17q21	D17S 579 17q21	D17S 250 17q11.2	ANK 1 8p21.1-p11.2	D9S 59 9q31-q33	D9S 290 9q32-q34.1	D8S 133 8p21.3-q11.1	D8S 137 8p21.3-q11.1	HXB 9q32-q34
1	E	E	E	E	E	E	-	E	E	E
2	E	E	E	E	O	E	E	E	E	-
3	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
4	E	E	E	E	AE	E	E	O	E	E
5	E	E	E	E	E	E	E	AE	E	E
6	E	E	E	E	E	E	E	O	E	O
7	MA	E	E	E	E	E	E	E	E	E
8	E	E	-	E	E	E	E	-	E	E
9	E	E	E	E	E	E	E	E	E	AE
10	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
11	E	-	O	E	E	E	E	E	E	E
12	E	-	E	E	E	E	E	E	E	-
13	MA	E	E	E	E	E	E	AE	AE	E
14	E	E	E	-	E	E	-	MA	E	E
15	E	E	E	E	E	E	E	O	AE	E
16	E	E	E	E	AE	E	-	AE	E	-
17	E	E	AE	E	E	AE	E	E	E	E
18	E	E	E	E	E	E	E	E	E	-
19	AE	E	E	E	E	E	E	-	E	-
20	E	E	-	O	E	O	E	E	E	E
21	E	N	E	E	E	E	E	E	O	E
22	E	N	O	E	AE	E	E	E	E	-
23	E	E	E	E	E	O	O	O	E	O
24	N	E	E	O	E	O	E	MA	O	E
25	N	N	E	E	O	E	E	AE	MA	E
26	E	N	E	-	E	E	E	E	E	E

Συντμήσεις: AE: Απώλεια Ετεροζυγωτίας, MA: Μικροδορυφορική Αστάθεια, E: Ετερόζυγο, O: Ομόζυγο, -: δεν υπάρχει αποτέλεσμα

DNA, που περιορίζεται μόνο σε έναν κυτταρικό υποπληθυσμό του παθολογικού ιστού, δημιουργώντας νέους κυτταρικούς κλώνους. Έτσι, κατά την ανάλυση του μικροδορυφορικού DNA, όπως αυτό προκύπτει από την εκχύλισή του από τους ιστούς, μπορεί να παρατηρήσει κανείς αλληλόμορφα από τα προσβεβλημένα και μη προσβεβλημένα μικροδορυφορικά DNA.

Η ανάλυση των θετικών για MA/AE επαναλήφθηκε δύο φορές με ταυτόσημα αποτελέσματα.

Στατιστική ανάλυση

Οι ποσοτικές παρατηρήσεις των στοιχείων των παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας αναλύθηκαν

με τη δοκιμασία Student t-test και Mann-Whitney. Οι συσχετίσεις με τη διάρκεια και τη βαρύτητα έγιναν με μοντέλα πολλαπλής γραμμικής ή λογαριθμικής αλληλοσυσχέτισης. Τέλος, οι πίνακες των ποιοτικών παρατηρήσεων αναλύθηκαν με το πρόγραμμα Excel. Κάθε τιμή του $p < 0,05$, θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ηλεκτροφορητική εικόνα δειγμάτων πτυέλων συγκρίθηκε με αυτήν του αντίστοιχου περιφερικού αίματος χρησιμοποιώντας 10 πολυμορφικούς δείκτες μικροδορυφορικού DNA, για 26 ασθενείς με ΙΠΙ και 26 υγιείς

μάρτυρες. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας σε σχέση με την εύρεση MA ή AE στα κυτταρολογικά δείγματα πτυέλων ασθενών με ΙΠΙ φαίνονται στον Πίνακα 2. Βρέθηκε ότι 13 (50%) των ασθενών με ΙΠΙ εμφάνισαν γενετικές αποκλίσεις, είτε MA είτε AE. Πέντε ασθενείς με ΙΠΙ (19%) εμφάνισαν MA και δέκα (39%) εμφάνισαν AE σε τουλάχιστον έναν δείκτη. Ο δείκτης που εμφάνισε συχνότερα MA ήταν ο THRA1 και ο D8S133, σε 2 από 26 (8%) και σε 2 από 24 (8%) στις χρωμοσωμικές περιοχές 17q12 και 8p21.3-q11.1, αντιστοίχως. Δύο ασθενείς (8%) εμφάνισαν ταυτόχρονα και MA και AE.

Δέκα (39%) δείγματα εμφάνισαν AE σε τουλάχιστον έναν δείκτη. Ο πιο συχνός δείκτης AE ήταν ο D8S133, που έδειξε απώλεια ετεροζυγωτίας σε 4 από 24 (16%) δείγματα πτυέλων στη χρωμοσωμική περιοχή 8p21.3-q11.1, και ο ANK1 σε 3 από 26 (12%) δείγματα στη χρωμοσωμική περιοχή 9p21.1-p11.2. Τρεις (12%) ασθενείς εμφάνισαν AE σε περισσότερους από έναν δείκτες (Πίνακας 2).

Η ανάλυση του μικροδορυφορικού DNA στα δείγματα πτυέλων της ομάδας ελέγχου δεν ανέδειξε περιοχές με MA ή AE. Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα δειγμάτων με MA και AE φαίνονται στις εικόνες 1 και 2 αντιστοίχως.

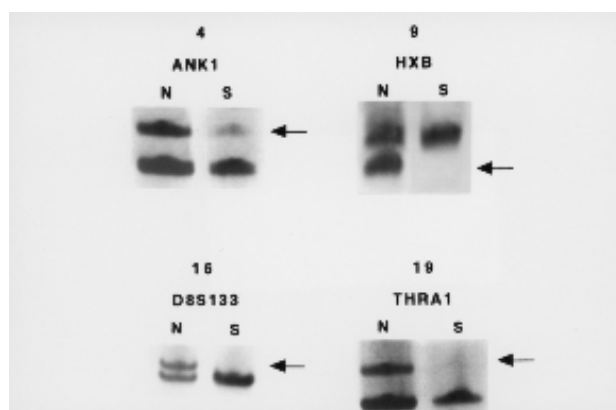
Προκειμένου να ελεγχθεί αν οι μελετηθείσες γενετικές αλλοιώσεις αποτελούν δείκτες βαρύτητας της νόσου, δύο υποομάδες ασθενών με ΙΠΙ, θετικοί για MA

ή/και AE (ομάδα Ι) και αρνητικοί για MA και AE (ομάδα ΙΙ), συγκρίθηκαν μεταξύ τους. Από τη σύγκριση δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, όσον αφορά στη χρονική διάρκεια της νόσου, τις καπνιστικές συνήθειες, τα αέρια αίματος ή τις σπироμετρικές παραμέτρους των ασθενών ($p > 0,05$).

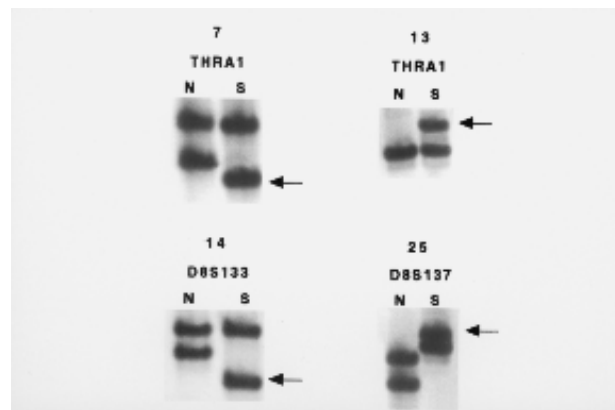
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην εργασία αυτή μελετήσαμε τις γενετικές αλλαγές σε επίπεδο μικροδορυφορικού DNA σε 26 ασθενείς με ΙΠΙ. Βρέθηκε ότι το 50% των ασθενών εμφάνιζε γενετικές αλλοιώσεις είτε MA είτε AE. Η MA ανιχνεύθηκε στο 19% και η AE στο 39% των δειγμάτων. Γενετικές αποκλίσεις, όπως η MA έχουν ανιχνευθεί σε όλους σχεδόν τους όγκους¹⁸⁻²⁰ καθώς και σε ορισμένες καλοήθεις παθήσεις^{28,29}. Πρόσφατα ανιχνεύθηκε MA σε ασθενείς με ΧΑΠ³⁰ καθώς και σε σαρκοειδικούς ασθενείς²¹. Στους ασθενείς με ΙΠΙ υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα^{10,11}. Από τους Panos et al έχει υπολογιστεί ότι η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου πνεύμονα στους ασθενείς αυτούς είναι κατά 14,1 υψηλότερη, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό με συγκρίσιμη ηλικία και φύλο, λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο παρακολούθησης αυτών των ασθενών¹⁰.

Πρόσφατα έχει δειχθεί ότι η αναλογία αυθορμητών μεταλλάξεων που συμβαίνει σε τρι- και τετρανουκλεο-



Εικόνα 1. Αντιπροσωπευτικές ηλεκτροφορητικές εικόνες σε ασθενείς, με MA. Τα βέλη παρουσιάζουν τις μεταβολές στην κινητικότητα των αλληλίων. (Οι αριθμοί πάνω από το γενετικό δείκτη αντιστοιχούν στον ασθενή.) N= φυσιολογικό DNA αίματος (Normal), S= DNA πτυέλων (Sputum).



Εικόνα 2. Αντιπροσωπευτικές ηλεκτροφορητικές εικόνες σε ασθενείς, με AE. Τα βέλη παρουσιάζουν τη μείωση στην ένταση των αλληλίων. (Οι αριθμοί πάνω από το γενετικό δείκτη αντιστοιχούν στον ασθενή.) N= φυσιολογικό DNA αίματος (Normal), S= DNA πτυέλων (Sputum).

τιδικές αλληλουχίες μικροδορυφορικού DNA είναι πολλαπλάσια από αυτήν των δινουκλεοτιδικών μικροδορυφορικών DNA^{26,27}. Στη μελέτη μας ωστόσο, χρησιμοποιώντας δινουκλεοτίδια, υπάρχει το ενδεχόμενο υποεκτίμησης της πραγματικής συχνότητας της γονιδιακής αστάθειας.

Σημαντική επίπτωση της ΑΕ βρέθηκε σε 4 από τα 24 (17%) δείγματα, στην περιοχή 8p21.3-q11.1, γεγονός που δείχνει ότι σημαντικά ΟΚΓ για την ανάπτυξη της ΙΠΠ μπορεί να εντοπίζονται σ' αυτή τη χρωμοσωμική περιοχή. Απαλείψεις στην περιοχή 8p21.3-q11.1 συχνά συναντάμε σε πλήθος νεοπλασιών³¹. Η δεύτερη σε συχνότητα ανίχνευσης χρωμοσωμική περιοχή με ΑΕ ήταν η 9p21.1-p11.2 που ανιχνεύθηκε σε 3 από 26 (12%) των δειγμάτων. Απαλείψεις στην περιοχή αυτή συχνά παρατηρούνται σε νεοπλασίες του πνεύμονα²⁰. Λεπτομερής χαρτογράφηση της περιοχής απαιτείται προκειμένου να επισημανθεί η ακριβής περιοχή εντόπισης των πιθανών ΟΚΓ και του ρόλου τους στην παθογένεια της νόσου. Τα πτύελα περιέχουν αρκετή ποσότητα φυσιολογικού DNA, που μπορεί να μειώσει το σήμα του μεταλλαγμένου, αλληλόμορφου και να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα²¹.

Στη μελέτη αυτή ανιχνεύσαμε την παρουσία και ενός άλλου βασικού δείκτη κακοήθειας, την ΑΕ στα κύτταρα πτυέλων των ασθενών με ΙΠΠ. Η ΑΕ παρατηρείται σε νεοπλασματικά κύτταρα ή σε προκαρκινικά κύτταρα όπου και σημαίνει εξέλιξη προς κακοήθεια. Το γεγονός αυτό στηρίζει την υπόθεση ότι μπορεί να υπάρχουν μεταλλαγμένα κύτταρα στον ινώδη ιστό των ασθενών με ΙΠΠ. Σύμφωνα με τον Knudson και τη θεωρία "των δύο χτυπημάτων"³² το φαινόμενο της ΑΕ σχετίζεται με την παρουσία ΟΚΓ που αφορούν στη νόσο.

Η επιλογή των συγκεκριμένων χρωμοσωμικών περιοχών που μελετήθηκαν για ΜΑ και ΑΕ βασίστηκε σε προηγούμενες μελέτες που αφορούσαν σε καρκίνο πνεύμονα^{20,31} ή καλοήθεις πνευμονικές παθήσεις, όπως η ΧΑΠ³⁰ και η σαρκοείδωση²¹. Σε μια πρόσφατη μελέτη 30 ασθενών με σαρκοείδωση²¹ βρήκαμε ότι 14 (47%) έδειξαν γενετικές αλλοιώσεις, είτε ΜΑ είτε ΑΕ. Έξι (20%) ασθενείς παρουσίασαν ΜΑ και 9 (30%) ΑΕ σε έναν τουλάχιστον μικροδορυφορικό δείκτη. Στην παρούσα μελέτη η συχνότητα της ΑΕ ήταν ελαφρώς αυξημένη (39%), το οποίο θα μπορούσε να εξηγήσει μερικώς τη μεγαλύτερη επίπτωση καρκίνου του πνεύμονα σε ασθενείς με ΙΠΠ.

νείς με ΙΠΠ.

Η κληρονομική προδιάθεση στην παθογένεια της ΙΠΠ βασίζεται σε διάφορα ευρήματα^{8,33}. Από τις μελέτες αυτές υποστηρίζεται η άποψη ότι γενετικοί παράγοντες μπορεί να προδιαθέτουν σε αυτή τη διαταραχή ή να καθορίζουν την κλινική έκφραση της νόσου. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις οικογενούς ΙΠΠ, καθώς και περιπτώσεις της νόσου που αφορούν σε μονογενείς διδύμους, κάποιοι μάλιστα χωρισμένοι γεωγραφικά για πολλά χρόνια³⁴. Η απουσία ενός συγκεκριμένου γενετικού παράγοντα υποδηλώνει ότι, εάν η ΙΠΠ είναι όντως μια γενετικά καθορισμένη νόσος, είναι πιθανόν μια γενετικά πολυσύνθετη ασθένεια, που σχετίζεται με πολυγονικούς επιτόπους και πολλαπλούς κληρονομικούς παράγοντες, δύσκολο να εξακριβωθούν επακριβώς³⁵. Επειδή η νόσος εμφανίζεται κυρίως σε ενήλικες, φαίνεται ότι η γενετική προδιάθεση σε συνδυασμό με ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες συμβάλλουν, πιθανότατα, στη φαινοτυπική έκφραση της παρεγχυματικής φλεγμονής και ίνωσης στην ΙΠΠ³⁵. Στην παρούσα εργασία, ο υπό μελέτη πληθυσμός ήταν Έλληνες Κανκάσιοι, και δεν παρουσίαζαν γενετικές ποικιλομορφίες, και με το δεδομένο ότι ο πληθυσμός αυτός προέρχεται από τον περιορισμένο χώρο του νησιού της Κρήτης, όλα τα άτομα επηρεάζονταν από τους ίδιους περίπου περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Από τη μελέτη αυτή φαίνεται ότι το κάπνισμα δεν σχετίζεται με τις παραπάνω γενετικές διαταραχές αφού οι καπνιστές μεταξύ των ασθενών με ΙΠΠ δεν εκφράζουν ΜΑ ή ΑΕ σε μεγαλύτερο ποσοστό από τους μη καπνιστές. Επιπλέον δεδομένα που στηρίζουν αυτή την παρατήρηση, δίνονται από δύο προηγούμενες μελέτες^{30,21}. Διαπιστώσαμε ότι ΜΑ ανιχνεύθηκε σε ασθενείς με ΧΑΠ αλλά όχι σε αντίστοιχο πληθυσμό καπνιστών χωρίς ΧΑΠ³⁰. Επίσης βρήκαμε ότι ασθενείς με σαρκοείδωση παρουσίαζαν τόσο ΜΑ όσο και ΑΕ, με την ίδια συχνότητα ανάμεσα σε καπνιστές και μη καπνιστές από αυτούς²¹.

Με σκοπό να εκτιμήσουμε εάν η ΜΑ ή ΑΕ αποτελούν δείκτες βαρύτητας της ΙΠΠ, συγκρίναμε τις δύο κατηγορίες ασθενών ανάλογα με την παρουσία ή μη γενετικών αλλοιώσεων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά στη διάρκεια της νόσου, τις καπνιστικές συνήθειες, τα αέρια αίματος και

τις παραμέτρους της πνευμονικής λειτουργίας. Αυτό δείχνει ότι η ΜΑ και ΑΕ πιθανότατα δεν σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου.

Η ακριβής σημασία αυτών των ευρημάτων παραμένει να διευκρινισθεί επειδή λείπει η σαφής πληροφορία της γενετικής βάσης της νόσου. Παρά ταύτα υποθέτουμε ότι το σχετικά υψηλό ποσοστό μετάλλαξης στην ΙΠΙ, όπως αυτό δηλώνεται από την αστάθεια των μικροδορυφορικών αλληλουχιών, υποδηλώνει μια αποσταθεροποίηση του γονιδιώματος που μπορεί να επηρεάζει άλλα γονίδια, οδηγώντας σε απορύθμιση των κυττάρων που περιέχουν τις μεταλλάξεις.

Συμπερασματικά, η ΜΑ και ΑΕ είναι φαινόμενα

ανιχνεύσιμα στην ΙΠΙ και πιθανόν ενέχονται στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται με σκοπό να αξιολογηθεί η κλινική σημασία και η προγνωστική αξία αυτών των γενετικών αλλαγών καθώς και η μοριακή βάση της νόσου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οι συγγραφείς ευχαριστούν τον καθηγητή Βιολογίας κ. Ε. Ζούρο για τον κριτικό σχολιασμό της παρούσας εργασίας και τον καθηγητή R.M. du Bois και Δρ. Π. Παντελίδη για τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις τους.

SUMMARY

Study of genetic alterations at the level of microsatellite DNA in idiopathic pulmonary fibrosis

D. Vassilakis, G. Sourvinos, J. Giotaki, D. Spantidos, N. Siafakas, D. Bouros

*Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a disease of unknown etiology, associated with DNA damage and malignancy. Bronchogenic carcinoma is the cause of death in 10 to 13% of IPF patients. Microsatellite Instability (MSI) and Loss of Heterozygosity (LOH) are frequently detected in cancers. If the above genetic alterations could be observed in IPF, they would possibly explain the higher relative risk of lung cancer. We investigated the incidence of MSI and LOH in sputum cytological specimens of 26 IPF patients and 26 healthy, matched subjects, using 10 highly polymorphic, microsatellite markers. The electrophoretic pattern of each specimen was compared with that of corresponding peripheral blood. Thirteen (50%) patients showed genetic alterations, either MSI or LOH. Five (19%) patients exhibited MSI and 10 (39%) LOH in at least one microsatellite marker. Three (12%) patients showed LOH in more than one marker. None of the healthy subjects exhibited genetic alterations in the studied markers. No correlation was found between the detected genetic alterations and age, disease duration, blood gases, or spirometric parameters of the patients. Our findings suggest that the studied genetic alterations are frequent in IPF, seem not to be related with the severity of the disease, and may be related to tumorigenesis. **Pneumon 2000, 13 (3): 187-195***

Key words: cryptogenic fibrosing alveolitis, IPF, CFA, interstitial lung disease, genetics

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. King TE. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Schwartz M, King T, eds. Interstitial lung disease. Ontario, CA: Decker BC, 1998, 597-644.
2. du Bois RM. Cryptogenic fibrosing alveolitis. In: Brewis RAL, Corrin B, Gibson GJ, Geddes DM, eds. Respiratory Medicine. London: W Saunders Co, 1995, 1376-93.
3. Chan-Yeung M, Muller NL. Cryptogenic fibrosing alveolitis. Lancet 1997, 350: 651-6.
4. Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA. Interstitial lung diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. N Engl J Med 1984, 310: 154-66.
5. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. Am J Respir Crit Care Med 1994, 150: 670-5.

6. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 242-8.
7. Egan JJ, Woodcock AA, Stewart JP. Viruses and idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997, 10: 1433-7.
8. Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: is there a fibrosis gene? *Int J Biochem Cell Biol* 1997, 29: 107-20.
9. Iyonaga K, Miyajima M, Suga M, Saita N, Ando M. Alterations in cytokeratin expression by the alveolar lining epithelial cells in lung tissues from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Pathol* 1997, 182: 217-24.
10. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980, 35: 496-9.
11. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE Jr. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990, 88: 396-404.
12. Kuwano K, Kunitake R, Kawasaki M, et al. P21Waf1/Cip1/Sd1 and p53 expression in association with DNA strand breaks in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154: 477-83.
13. Sourvinos G, Kiaris H, Tsikkinis A, Vassilaros S, Spandidos DA. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in primary breast tumors. *Tumor Biol* 1997, 18: 157-66.
14. Valdes AN M, Slatkin M, Freimer NB. Allele frequencies at microsatellite loci: the stepwise mutation model revisited. *Genetics* 1993, 133: 737-49.
15. Charlesworth B, Sniegowski P, Stephan W. The evolutionary dynamics of repetitive DNA in eukaryotes. *Nature* 1994, 371: 215-20.
16. Loeb A. Microsatellite instability. Marker of a mutator phenotype in cancer. *Cancer Res* 1994, 54: 5059-63.
17. Frayling IM. Microsatellite instability. *Gut* 1999, 45: 1-4.
18. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shihata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993, 363: 558-561.
19. Field JK, Kiaris H, Howard P, Vaughan ED, Spandidos DA, Jones AS. Microsatellite instability in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 1995, 71: 1065-69.
20. Froudarakis ME, Sourvinos G, Fournel P, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomes 9 and 17 in non-small cell lung cancer. *Chest* 1998, 113: 1091-94.
21. Vassilakis DA, Sourvinos G, Markatos M, et al. Microsatellite Instability and Loss of Heterozygosity in pulmonary Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 (In press).
22. Flournoy DJ. Sputum specimen quality. *Chest* 1994, 106: 1930.
23. Bocker T, Diermann J, Friedl W, et al. Microsatellite instability analysis: a multicenter study for reliability and quality control. *Cancer Res* 1997, 57: 4739-43.
24. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 1988, 239: 487-491.
25. Czerniac B, Chaturvedi V, Li L, et al. Superimposed histologic and genetic mapping of chromosome 9 in progression of human urinary bladder neoplasia: implications for a genetic model of multistep urothelial carcinogenesis and early detection of urinary bladder cancer. *Oncogene* 1999, 18: 1185-96.
26. Jeffreys AJ, Royle NJ, Wilson V, Wong Z. Spontaneous mutation rates to new length alleles at tandem-repetitive hypervariable loci in human DNA. *Nature* 1988, 332: 278-81.
27. Weissenbach J, Gyapay G, Dib C, et al. A second-generation linkage map of the human genome. *Nature* 1992, 359: 794-801.
28. Detorakis ET, Sourvinos G, Tsamparlakis J, Spandidos DA. Evaluation of loss of heterozygosity and microsatellite instability in human pterygium: clinical correlations. *Br J Ophthalmol* 1998, 82: 1324-8.
29. Kiaris H, Hatzistamou J, Spandidos DA. Instability at the H-ras minisatellite in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 1996, 125: 47-51.
30. Siafakas NM, Tzortzaki EG, Sourvinos G, et al. Microsatellite DNA instability in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1999, 116: 47-51.
31. Lerebours F, Olschwan S, Thuille B, et al. Fine deletion mapping of chromosome 8p in non-small-cell lung carcinoma. *Int J Cancer* 1999, 81: 854-8.
32. Knudson A G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci* 1971, 68: 820-3.
33. Watters LC. Genetic aspects of idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis. *Semin Respir Med* 1986, 7: 317-25.
34. Javaheri S, Lederer DH, Pella JA, Mark GJ, Levine BW. Idiopathic pulmonary fibrosis in monozygotic twins. The importance of genetic predisposition. *Chest* 1980, 78: 591-4.
35. Raghu G, Mageto Y N. Genetic Predisposition of Interstitial Lung Disease. In: Schwartz M, King T, eds. *Interstitial lung disease*. Ontario, CA: Decker BC, 1998, 119-34.

Προσυμπτωματικός έλεγχος των ασθενών υψηλού κινδύνου για βρογχογενή καρκίνο. Δεδομένα και προοπτικές

I. Καλομενίδης

Πνευμονολόγος, Επιμελητής Β', Κλινική Εντατικής Θεραπείας / Πνευμονολογικό Τμήμα, ΠΓΝΑ "Ευαγγελισμός"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η οικοδόμηση μιας στρατηγικής πρόωμης διάγνωσης του καρκίνου του πνεύμονα που θα επιφέρει ελάττωση της θνητότητας της νόσου αποτελεί μια μείζονος σημασίας πρόκληση για τη σύγχρονη ιατρική. Ο περιοδικός έλεγχος με α/α θώρακα ή/και κυτταρολογική εξέταση πτυέλων, που δοκιμάστηκε γι' αυτόν το σκοπό στη δεκαετία του 1970, δεν απέδωσε τα επιθυμητά αποτελέσματα. Την τελευταία πενταετία γίνεται προσπάθεια να αξιοποιηθούν νέες απεικονιστικές μέθοδοι και μέθοδοι που επιστρατεύουν την ανίχνευση βιολογικών δεικτών της πνευμονικής καρκινογένεσης στα πτύελα. Παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα των προκλινικών και πρόδρομων κλινικών ερευνών που επιχειρούν να αξιοποιήσουν τις νέες μεθόδους. Επίσης, γίνεται αναφορά στις θεωρίες που εξετάζουν την καρκινογένεση στο βρογχικό επιθήλιο και αποτελούν τη βάση του σχεδιασμού των μεθόδων που χρησιμοποιούν βιολογικούς δείκτες. *Πνεύμων 2000, 13 (3): 196-208*

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος του πνεύμονα, προσυμπτωματικός έλεγχος, πρόωμη διάγνωση, καρκινογένεση, βιολογικοί δείκτες, πτύελα

Αλληλογραφία:
Γιάννης Καλομενίδης, Γιαννούλη Αιτωλού 30,
115 24 Αθήνα, τηλ.: 01-6997874

Η εργασία παρελήφθη στις 16/06/2000 και εγκρίθηκε προς δημοσίευση στις 07/09/2000.

Η ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ο βρογχογενής καρκίνος είναι η πρώτη αιτία θανάτου από νεοπλασματική νόσο και στα δύο φύλα στο δυτικό κόσμο, αφού, εκτός του ότι η νόσος είναι πολύ συχνή, η πενταετής επιβίωση είναι μικρότερη από 15%¹. Αντίθετα, η διάγνωση του μη μικροκυτταρικού καρκινώματος σε αρχικό στάδιο και η επακόλουθη χειρουργική του εξαίρεση ανεβάζουν την επιβίωση στο 70%². Η πρόσφατη τάση περιορισμού του αριθμού των καπνιστών στις δυτικές κοινωνίες αναμένεται να οδηγήσει σε μείωση των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα. Ωστόσο, το μέχρι στιγμής ορατό αποτέλεσμα αυτής της τάσης είναι λιγότερο θεαματικό: το 50% των νέων διαγνώσεων καρκίνου του πνεύμονα στις ΗΠΑ αφορά πρώην καπνιστές¹. Αυτά τα δεδομένα στοιχειοθετούν την, πάντα επίκαιρη, ανάγκη ανάπτυ-

ξης μεθόδων αναγνώρισης των καπνιστών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να νοσήσουν, έγκαιρης διάγνωσης του βρογχογενούς καρκίνου καθώς και εναλλακτικών στρατηγικών πρώιμης αντινεοπλασματικής παρέμβασης.

Η ιδέα για την πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα δεν είναι καινούρια. Τη δεκαετία του 1970 διεξήχθησαν τέσσερις προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες που συμπεριέλαβαν συνολικά περισσότερους από 37.000 άρρενες καπνιστές και είχαν ως στόχο να αξιολογήσουν τη συμβολή της περιοδικής κυτταρολογικής εξέτασης των πτυέλων^{3,4} ή του συνδυασμού περιοδικής κυτταρολογικής εξέτασης και περιοδικής α/α θώρακα στην πρώιμη διάγνωση και τη θνητότητα της νόσου^{5,6}. Τα συμπεράσματα αυτών των μελετών δεν ήταν τα επιθυμητά. Η περιοδική κυτταρολογική εξέταση των πτυέλων δεν προσθέτει κανένα επιπλέον όφελος στην περιοδική εξέταση με α/α θώρακα: αν και διαγιγνώσκει καρκίνο σε πιο πρώιμα στάδια από την α/α, ωστόσο, όταν το νεόπλασμα γίνεται ακτινολογικά εμφανές, παραμένει χειρουργήσιμο¹, ενώ από την άλλη έχει πολύ χαμηλή ευαισθησία για τα περιφερικά νεοπλάσματα. Επίσης, η περιοδική α/α θώρακα αυξάνει μεν το ρυθμό διάγνωσης του καρκίνου και το ποσοστό των χειρουργήσιμων όγκων, δεν συμβάλλει όμως στην επιβίωση. Η αποτυχία αυτού του εγχειρήματος μπορεί να οφείλεται στη χαμηλή διακριτική ικανότητα της α/α θώρακα, η οποία, για το λόγο αυτό, διαγιγνώσκει αρκετά “προχωρημένη” νόσο. Πράγματι, σε μελέτες προσυμπτωματικού ελέγχου έχει υπολογιστεί ότι η α/α θώρακα σπάνια διακρίνει όγκους μικρότερους από 3 εκατοστά¹. Σύμφωνα μ’ ένα μοντέλο που πρότεινε ο DeVita, αυτό το μέγεθος αντιστοιχεί σε όγκο με αρκετά μεγάλη βιολογική προϊστορία, ο οποίος πιθανότατα έχει δώσει κλινικά μη εμφανείς μεταστάσεις⁷. Έτσι, η ιδέα για προσυμπτωματικό έλεγχο με περιοδική α/α θώρακα εγκαταλείφθηκε.

Ωστόσο, κάποιοι θεωρούν ότι αυτή η απογοήτευση δεν είναι απόλυτα δικαιολογημένη. Πρόσφατα, μια φινλανδική μελέτη συνέκρινε την επιβίωση δύο ομάδων καρκινοπαθών: η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από 93 ασθενείς που διαγνώστηκαν σε προσυμπτωματικό έλεγχο με μια α/α θώρακα ανάμεσα σε 33.000 άντρες καπνιστές και η δεύτερη από 239 άντρες της ίδιας ηλικίας που διαγνώστηκαν σε συνήθεις κλινικές συνθήκες την ίδια περίοδο⁸. Οι ασθενείς της πρώτης ομάδας είχαν σημα-

ντικά υψηλότερη επιβίωση. Ωστόσο, τα αποτελέσματα μπορεί να επηρεάζονται από διάφορους, μη ελεγχόμενους παράγοντες και οι ίδιοι οι συγγραφείς προτείνουν την προσεκτική ερμηνεία τους. Ακόμη, διάφοροι συγγραφείς που ξαναεξέτασαν τα αποτελέσματα των μελετών του 1970 θεώρησαν ότι η αποτυχία τους να καταδείξουν όφελος σχετικά με την επιβίωση από την περιοδική α/α θώρακα μπορεί να οφείλεται σε αδυναμίες στο σχεδιασμό και την εκτέλεσή τους καθώς επίσης και στην ανάλυση των αποτελεσμάτων⁹⁻¹².

Έτσι, παρ’ όλο που η αξία της α/α θώρακα ως μέσου προσυμπτωματικού ελέγχου ομάδων υψηλού κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα παραμένει αντικείμενο διαμάχης, η προσέγγιση αυτή δεν συνιστάται και οι ερευνητές έχουν στραφεί σε άλλες μεθόδους. Οι νέες υπό μελέτη στρατηγικές επιχειρούν κατά κανόνα να αποκαλύψουν τον πρώιμο καρκίνο είτε με απεικονιστικές μεθόδους ή με πιο εκλεπτυσμένες μεθόδους ελέγχου των πτυέλων. Η βρογχοσκόπηση, ειδικά με τη χρήση του αυτοφθορισμού^{13,14}, μπορεί να αναγνωρίσει πολύ πρώιμα κεντρικά νεοπλάσματα, αλλά η εφαρμογή της ως μέσου προσυμπτωματικού ελέγχου είναι πρακτικά ανέφικτη για λογιστικούς και άλλους λόγους. Η φθορίζουσα βρογχοσκόπηση θα μπορούσε να έχει σημαντική θέση σε επόμενα βήματα ενός αλγορίθμου πρώιμης διάγνωσης του βρογχογενούς καρκίνου.

ΝΕΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Το τελευταίο διάστημα η χαμηλής δόσης ελικοειδής CT θώρακα έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών ως μέσου προσυμπτωματικού ελέγχου. Πριν μερικούς μήνες δημοσιεύτηκε μια μελέτη από τη Β. Αμερική η οποία συνέκρινε τη χαμηλής δόσης ελικοειδή CT θώρακα με την α/α θώρακα σε 1000 εθελοντές άρρενες καπνιστές¹¹. Η CT αυξάνει στο τετραπλάσιο την ανακάλυψη κακοήθειας (συνολικά στο 2,7% του πληθυσμού της μελέτης) και στο βπλάσιο την ανακάλυψη καρκίνου σταδίου I. Η CT ανακάλυψε κυρίως όγκους μεγαλύτερους από 1 εκ. και μόνο έναν μικρότερο από 0,5 εκ. Ένα πιθανό πρόβλημα της μεθόδου, από λογιστική άποψη, ήταν ότι ανακάλυψε 233 μη ασβεστοποιημένους όζους για να οδηγήσει τελικά στη διάγνωση 27 καρκίνων. Παρ’ όλα αυτά, οι συγγραφείς διατείνονται ότι ο έλεγχος με CT δεν έχει σημαντικά μεγαλύτερο κόστος και ότι η δόση

της ακτινοβολίας δεν είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με τον έλεγχο με α/α θώρακα. Μελέτες προερχόμενες από την Ιαπωνία ενισχύουν την αξία της χαμηλής δόσης ελικοειδούς CT ως μέσου προσυμπτωματικού ελέγχου: η πρώτη, που περιέλαβε 1369 άτομα υψηλού κινδύνου, έδειξε ότι η CT είναι 12 φορές πιο ευαίσθητη από την α/α θώρακα¹⁵. Η δεύτερη, που αφορούσε προσυμπτωματικό έλεγχο γενικού πληθυσμού, έδειξε ότι η CT είναι περίπου 4 φορές πιο ευαίσθητη¹⁶. Αν και φαίνεται ότι η CT μπορεί πράγματι να διαγνώσει πιο πρώιμους όγκους από την απλή α/α, δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί η συμβολή της στην επιβίωση.

ΝΕΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΠΤΥΕΛΩΝ

Αναφέρθηκε ότι ο περιοδικός προσυμπτωματικός έλεγχος με κυτταρολογική εξέταση πτυέλων δεν θεωρείται ότι συμβάλλει στην αύξηση της επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα. Έτσι, οι ερευνητές στρέφονται σε άλλες μεθόδους ελέγχου των πτυέλων που θα μπορούσαν να φανούν πιο χρήσιμες. Ο σχεδιασμός νέων μεθόδων σε αυτό το πεδίο βασίζεται στην ολοένα βαθύτερη κατανόηση της καρκινογένεσης στο βρογχικό επιθήλιο και την ανάπτυξη πιο ευαίσθητων, από την απλή μικροσκοπική παρατήρηση, τεχνικών, όπως η ανοσοκυτταροχημεία και οι τεχνικές που χρησιμοποιούν την αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR), προκειμένου να ανιχνεύσουν μοριακές αλλαγές που σχετίζονται με την καρκινογένεση. Η κοινή υπόθεση όλων των σχετικών μελετών είναι ότι η ανίχνευση βιολογικών γεγονότων που σχετίζονται με την καρκινογένεση, όπως οι μεταλλάξεις ογκογονιδίων ή ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή η υπερέκφραση ογκοπρωτεϊνών, σε δείγματα πτυέλων, θα μπορούσε να αποκαλύψει την παρουσία ή την επερχόμενη ανάπτυξη καρκινώματος.

Το θεωρητικό υπόβαθρο

Η καρκινογένεση στο βρογχικό επιθήλιο έχει δύο βασικά χαρακτηριστικά: είναι αποτέλεσμα μιας διαδικασίας διαδοχικών, όχι απόλυτα διακριτών, σταδίων και αφορά δυνητικά όλη την έκταση του επιθηλίου που εκτίθεται στις βλαπτικές επιδράσεις του καπνού ή άλλου τύπου έκθεσης.

Α. Πολυσταδιακή καρκινογένεση: Η μετάβαση του

επιθηλιακού κυττάρου από το φυσιολογικό στον κακοήγη φαινότυπο καθοδηγείται από διαδοχικές επίκτητες μεταλλάξεις σε γονίδια (ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια) που εμπλέκονται στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης, του κυτταρικού θανάτου, της επιτήρησης της ακεραιότητας του γενετικού υλικού και την επιδιόρθωση του DNA. Ο κακοήγης φαινότυπος είναι το τελικό αποτέλεσμα της συσσώρευσης των αναγκαίων, ποσοτικά και ποιοτικά, γενετικών βλαβών. Φαινοτυπικά, η διαδικασία μετάβασης από το φυσιολογικό στον κακοήγη φαινότυπο εκφράζεται με τις προνεοπλασματικές (ή καλύτερα “δυνητικά” προνεοπλασματικές*) βλάβες του βρογχικού επιθηλίου, την υπερπλασία, την πλακώδη μετάπλαση, τη δυσπλασία με τρεις βαθμούς σοβαρότητας ανάλογα με την έκταση της κυτταρικής ατυπίας και το καρκίνωμα *in situ*¹⁷. Η μορφολογική αυτή ακολουθία είναι περισσότερο προφανής στη γένεση του επιδερμοειδούς καρκίνου αν και υπάρχουν στοιχεία που στηρίζουν την άποψη ότι οι προνεοπλασματικές βλάβες του βρογχικού επιθηλίου μπορεί να σχετίζονται και με την καρκινογένεση των άλλων ιστολογικών τύπων^{18,19}. Μια προσέγγιση που επιστρατεύει την ανίχνευση μοριακών διαταραχών για την πρώιμη διάγνωση του καρκίνου θα πρέπει να στοχεύει σε βλάβες που συμβαίνουν συχνά στα αρχικά στάδια της διαδικασίας της καρκινογένεσης. Πράγματι, τελευταία, αρχίζει να γίνεται όλο και πιο καθαρή η χρονική αλληλουχία των γενετικών βλαβών που συμβάλλουν στην καρκινογένεση στο βρογχικό επιθήλιο²⁰⁻²⁴. Αποτελεί, ίσως, πρόβλημα ότι οι πρώιμες γενετικές βλάβες μπορεί να είναι παρούσες και στις προνεοπλασματικές βλάβες ακόμη και στο φυσιολογικό βλεννογόνο των μη καρκινοπαθών καπνιστών^{25-33,40}. Στις περισσότερες δε περιπτώσεις δεν είναι ξεκαθαρισμένο αν η παρουσία μιας βλάβης ή ενός συνδυασμού βλαβών θα οδηγήσει απαραίτητα σε ανάπτυξη κακοήθειας. Από αυτήν την άποψη ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μελέτες των Boers και συν.²⁸ και των Brambilla και συν.³⁴ οι οποίες, αν και θέτουν διαφορετικά ανοσοϊστοχημικά κριτήρια για να ονομάσουν μια προνεοπλασματική βλάβη θετική, συμφωνούν ότι η παρουσία p53-θετικών βλαβών έχει υψηλή προγνωστική αξία

* Σημείωση: Έχει υπολογιστεί ότι το 10% από τις μέτριες και το 40-83% από τις βαριές δυσπλασίες θα εξελιχθεί σε καρκίνο^{14,35}.

για συνύπαρξη ή μετέπειτα εμφάνιση διηθητικού καρκινώματος. Ακόμη πιο ισχυρή μαρτυρία υπέρ αυτής της υπόθεσης παρέχεται από μια πολύ πρόσφατη, προοπτική μελέτη 22 καπνιστών με δυσπλασία, 10 από τους οποίους ανέπτυξαν καρκίνωμα 6-36 μήνες μετά την πρώτη βρογχοσκόπηση³⁶. Η παρουσία δυσπλασίας με περισσότερα από 10% p53-θετικά κύτταρα είχε θετική προγνωστική αξία 100% για την ανάπτυξη καρκινώματος, συνήθως επιδερμοειδούς. Μάλιστα, όπως έδειξε και η μελέτη των Boers και συν., η ανοσοϊστοχημεία για p53 είχε μεγαλύτερη σημασία για την εμφάνιση καρκινώματος από ότι η ιστολογική σοβαρότητα της δυσπλασίας.

Β. Καρκινογένεση πεδίου (field cancerization): Φαίνεται πως “τα άνθη του κακού” φυτρώνουν διάχυτα στο επιθήλιο που “βομβαρδίζεται” από τα εισπνεόμενα καρκινογόνα. Προνεοπλασματικές βλάβες³⁷⁻³⁹ και γενετικές διαταραχές που συνεισφέρουν στην καρκινογένεση^{41,24,31,32,42} εντοπίζονται σε εκτεταμένες περιοχές του βρογχικού επιθηλίου των καπνιστών με ή χωρίς νεόπλασμα. Καθεμιά από αυτές τις περιοχές θα μπορούσε δυνητικά να εξελιχθεί σε καρκίνο αλλά, όπως αναφέρθηκε, ο κίνδυνος μιας τέτοιας εξέλιξης δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Η πιο σαφής κλινική έκφραση αυτού του φαινομένου είναι ο αυξημένος κίνδυνος των ασθενών με νεόπλασμα του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού να αναπτύξουν και άλλο νεόπλασμα στις αεροφόρους οδούς. Η συχνότητα του σύγχρονου πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα υπολογίζεται μεταξύ 0,26 και 3,6%^{43,44} αν συνυπολογιστούν δε και τα CIS, η συχνότητα αυτή ανέρχεται στο 7-15%³⁵. Η συχνότητα του μετά-χρονου, δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου είναι 15-20% συνολικά ή 2-3% ανά έτος μετά τη θεραπεία του πρώτου νεοπλασματος του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού⁴⁵.

Η θεωρία της καρκινογένεσης πεδίου υπονοεί ότι η γενετική βλάβη που ανιχνεύεται στα πτύελα μπορεί να μην προέρχεται από το νεόπλασμα (αν υπάρχει), αλλά από μορφολογικά φυσιολογικό, μεταπλαστικό ή δυσπλαστικό επιθήλιο σε άλλη περιοχή του τραχειοβρογχικού δέντρου. Έτσι, μπορεί να δημιουργείται σύγχυση. Το φαινόμενο αυτό, ωστόσο, μπορεί να προσφέρει και πλεονεκτήματα, δεδομένου ότι για κάποιες γενετικές διαταραχές υπάρχει η ανεξήγητη προς το παρόν τάση, η ίδια διαταραχή που ανιχνεύεται στο καρκίνωμα να είναι παρούσα και σε άλλες περιοχές του βλεννογό-

νου^{46,47,41,20,32}. Από αυτήν την άποψη, δεδομένου ότι το πτύελο αποτελεί μια αντανάκλαση των όσων συμβαίνουν στο επιθήλιο, η καρκινογένεση πεδίου μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση ενός αληθώς θετικού “σήματος”.

Απ’ όσα αναφέρθηκαν γίνεται φανερό ότι με τις νέες τεχνικές θα πρέπει να αναμένονται προβλήματα ειδικότητας. Υπάρχει, ωστόσο, και η άποψη ότι το ζητούμενο σε μια δοκιμασία προσυμπτωματικού ελέγχου, που εξ’ ορισμού αποτελεί τη βάση ενός διαγνωστικού αλγορίθμου, δεν είναι η ειδικότητα⁴⁸. Από την άλλη, αν και οι τεχνικές είναι πολύ ευαίσθητες στην αποκάλυψη μιας βλάβης, όταν αυτή υπάρχει, η συνολική ευαισθησία των μεθόδων σ’ έναν υπό έλεγχο πληθυσμό μπορεί να μην είναι υψηλή, αφού οι περισσότερες γενετικές βλάβες δεν είναι παρούσες σε όλα τα καρκινώματα. Ας δούμε όμως πώς αυτές οι μέθοδοι λειτουργούν στην πράξη.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Την τελευταία πενταετία, σε μια σειρά αναδρομικών μελετών σε πτύελα ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, τα οποία έδιναν αρνητική ή αμφίβολη κυτταρολογική εξέταση, ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις στα γονίδια p53 και K-ras, υπερέκφραση της πρωτεΐνης p53, υπερμεθυλίωση (αδρανοποίηση) του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p16, απώλεια ετεροζυγωτίας για χρωμοσωμικές θέσεις, όπου εντοπίζονται ογκοκατασταλτικά γονίδια και μεταλλάξεις στο μικροδορυφορικό DNA⁴⁹⁻⁵³. Οι βλάβες αυτές ανιχνεύθηκαν σε πτύελα που είχαν ληφθεί μέχρι και 4 έτη πριν την κλινική διάγνωση του καρκίνου, τροφοδοτώντας με ελπίδες όσους υπέθεσαν ότι η ανίχνευση στα πτύελα μοριακών γεγονότων που λαμβάνουν μέρος στην καρκινογένεση θα μπορούσε να αποτελέσει χρήσιμη μέθοδο προσυμπτωματικής διάγνωσης του βρογχογενούς καρκίνου.

Αναφέρθηκε ότι K-ras 12 μεταλλάξεις ανιχνεύονται στα πτύελα του 47% των καρκινοπαθών και στο 12,5% των μη καρκινοπαθών καπνιστών^{33,40}. Σε βιοψίες φυσιολογικού βλεννογόνου μη καρκινοπαθών, K-ras 12 μεταλλάξεις βρέθηκαν στο 10% των περιπτώσεων, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους καρκινοπαθείς ήταν 60%. Οι συγγραφείς διατυπώνουν την άποψη ότι η παρουσία K-ras 12 μεταλλάξεων στα πτύελα μπορεί να σηματοδοτεί υψηλό κίνδυνο εμφάνισης κλινικού καρκίνου, αν και δεν είναι γνωστή η εξέλιξη των μη καρ-

κينوπαθών με πτύελα θετικά γι' αυτές τις μεταλλάξεις. Αξιίζει πάντως να επισημανθεί ότι σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης, 5 από τους 11 (45%) ασθενείς με K-ras 12 μετάλλαξη στον όγκο, είχαν την ίδια μετάλλαξη στα πτύελα 1 μήνα με 4 έτη πριν την κλινική διάγνωση της νόσου⁵⁴. Η ανίχνευση της μετάλλαξης δεν απαιτούσε την παρουσία καρκινικών κυττάρων στο κυτταρολογικό παρασκεύασμα των πτυέλων.

Προβλήματα αξιοπιστίας ως δείκτη πρώιμης διάγνωσης καρκίνου του πνεύμονα παρουσιάζει και η ανίχνευση σε δείγμα πτυέλων μεταλλάξεων στο μικροδορυφορικό DNA. Εκτός από καρκινοπαθείς⁵³, τέτοιες βλάβες έχουν ανιχνευτεί και σε ασθενείς με σαρκοείδωση, ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και ΧΑΠ⁵⁵⁻⁵⁷.

Ένα άλλο συχνό αλλά και πρώιμο φαινόμενο στην πνευμονική καρκινογένεση είναι η υπερέκφραση της πρωτεΐνης p53^{58,26}. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δύο μελετών από την ομάδα του Mumford φαίνεται ότι οι μισοί ασθενείς με καρκίνο έχουν p53(+) πτύελα, εύρημα που έχει ειδικότητα 100% για την παρουσία κακοήθειας. Στην πρώτη μελέτη⁵⁹ η έκφραση της p53 εξετάστηκε με ανοσοκυτταροχημική μέθοδο, στα πτύελα 24 ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα. p53(+) κύτταρα βρέθηκαν στο 54% των δειγμάτων των πτυέλων. p53(+) δυσπλαστικά κύτταρα βρέθηκαν στις 4 από τις 8 περιπτώσεις στις οποίες στο κυτταρολογικό παρασκεύασμα, εκτός του καρκίνου, υπήρχε και δυσπλασία. Σε κανένα από τα δείγματα των 24 φυσιολογικών μαρτύρων δεν βρέθηκαν p53(+) κύτταρα. Στην άλλη μελέτη μελετήθηκε με ανοσοφθορισμό η έκφραση για p53 σε δείγματα πτυέλων από καρκινοπαθείς με έκθεση σε καπνό από κάρβουνο, σε καπνιστές καρκινοπαθείς αλλά και σε μη καρκινοπαθείς με έκθεση σε καπνό από κάρβουνο⁶⁰. Τα θετικά αποτελέσματα στις τρεις ομάδες ήταν 56%, 44% (καρκινικά και άτυπα κύτταρα) και 0% αντίστοιχα. Σε άλλη μελέτη βρέθηκαν p53(+) άτυπα κύτταρα στα πτύελα ασθενών χωρίς υπερέκφραση της πρωτεΐνης στον όγκο⁵⁰. Η ανεύρεση p53(+) μη καρκινικών κυττάρων σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα μπορεί πιθανόν να εξηγηθεί με τη θεωρία της καρκινογένεσης πεδίου και με την παρατήρηση ότι στο βλεννογόνο αυτών των ασθενών είναι δυνατόν να βρίσκονται p53(+) φυσιολογικά ή προνεοπλασματικά κύτταρα^{61,28}. Υπενθυμίζεται η άποψη ότι η παρουσία p53(+) θετικών δυσπλαστικών κυττάρων σε βλεννογόνο καπνιστών προ-

βλέπει την παρουσία ή τη μετέπειτα εμφάνιση καρκινώματος σε οποιοδήποτε σημείο του βρογχικού δέντρου^{28,34}. Δεν είναι γνωστό πόσο πρώιμα εμφανίζονται τα p53(+) κύτταρα στα πτύελα. Ίσως, μέχρι και επτά μήνες πριν την κλινική διάγνωση⁵⁰. Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν αλλά και με την υπόθεση που διατύπωσε ο Cagle μελετώντας ιστολογικά δείγματα⁶² είναι πιθανό ότι η ανοσοϊστοχημεία για το p53 θα μπορούσε να διαχωρίσει την αντιδραστική ατυπία από την πραγματικά προνεοπλασματική δυσπλασία. Αν αυτή η υπόθεση ισχύει, η ανίχνευση p53(+) κυττάρων στα πτύελα από μων υψηλού κινδύνου θα μπορούσε να αποδειχθεί χρήσιμη μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου του βρογχογενούς καρκίνου.

Άλλος ένας ενδιαφέρων υποψήφιος βιολογικός δείκτης για την πρώιμη διάγνωση του βρογχογενούς καρκίνου είναι η πρωτεΐνη hnRNP2/B1 ή p31. Πρόκειται για πρωτεΐνη που συνδέεται με το RNA και συμβάλλει στην ωρίμανση του mRNA, τη μεταγραφή, το διπλασιασμό του DNA και τους ανασυνδυασμούς. Η hnRNP2/B1 έχει τα χαρακτηριστικά ογκοεμβρυϊκού μορίου: υπερεκφράζεται κάτω από στενό μεταγραφικό έλεγχο κατά την εμβρυϊκή ζωή, εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα σε φυσιολογικούς ιστούς ενηλίκου και υπερεκφράζεται ανεξέλεγκτα σε καρκινικό ιστό⁶³.

Σε προκαταρκτική αναδρομική μελέτη οι Tockman και συν. διαπίστωσαν ότι η υπερέκφραση της hnRNP2/B1 σε δείγματα "δυσπλαστικών πτυέλων" που συλλέχθηκαν μέχρι και δύο έτη πριν την κλινική διάγνωση καρκίνου προέβλεψε την εμφάνιση της νόσου κατά μέσο όρο 20 μήνες πριν την κλινική διάγνωση με ευαισθησία 91%, ειδικότητα 88% και ακρίβεια 88%⁶⁴.

Στη συνέχεια, η έκφραση της πρωτεΐνης μελετήθηκε προοπτικά σε προκλητά πτύελα 595 ασθενών με χειρουργημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα σταδίου I και 6285 Κινέζων μεταλλωρύχων υψηλού κινδύνου με ποσοτική υπολογιστική μέθοδο⁶⁵. Εξετάστηκαν δείγματα πτυέλων με πλακώδη μετάπλαση χωρίς ατυπία και άλλα με δυσπλασία. Βρέθηκε ότι το 67% των ατόμων της πρώτης ομάδας και το 69% της δεύτερης με κυτταρολογικά δείγματα στα οποία ανιχνεύτηκε υπερέκφραση της πρωτεΐνης εμφάνισε νεόπλασμα κατά το επόμενο έτος. Η ευαισθησία και η ειδικότητα για την εμφάνιση μετάχρονου καρκινώματος ήταν 77% και 82% αντίστοιχα, ενώ για την εμφάνιση πρωτοπαθούς καρκινώ-

ματος ήταν 82% και 65% αντίστοιχα. Η ευαισθησία της ανοσοκυτταροχημικής μεθόδου ήταν μεγαλύτερη από αυτήν της κυτταρολογικής εξέτασης πτυέλων (21%) και της α/α θώρακα (42%), αλλά η ειδικότητά της ήταν χαμηλότερη από αυτήν των άλλων δύο κλινικών μεθόδων (100% και 90% αντίστοιχα)⁶⁶. Ένα μειονέκτημα που μπορεί κάποιος να επισημάνει στις μελέτες αυτές είναι ότι δεν εξετάστηκε η απόδοση της μεθόδου όταν η κυτταρολογική των πτυέλων είναι απόλυτα φυσιολογική. Οι μελέτες αυτές συνεχίζονται.

Μια σειρά μελετών της έκφρασης της hnRNPA2/B1 σε ιστό επιχειρεί να διευκρινίσει τη βιολογική βάση των ευρημάτων στα πτύελα: υπερέκφραση της hnRNPA2/B1 συμβαίνει τόσο σε καρκινικό όσο και σε μη νεοπλασματικό βρογχικό επιθήλιο στους περιφερικούς αεραγωγούς, σχετίζεται δε με μεγάλη ηλικία και βαρύτερο ιστορικό καπνίσματος⁶⁷. Υπερέκφραση της πρωτεΐνης παρατηρήθηκε και σε φυσιολογικά τύπου II πνευμονοκύτταρα (14%) αλλά κυρίως σε κυψελιδική υπερπλασία (28%). Η ίδια ομάδα μελέτησε την έκφραση της hnRNPA2/B1 σε ενδοβρογχικές βιοψίες από χρόνιους καπνιστές⁶⁸. Το 41% των δειγμάτων φυσιολογικού βλεννογόνου (κυρίως κύτταρα της επιθηλιακής επιφάνειας) και το 37% των πλακωδών μεταπλάσεων ήταν θετικά. Δεν βρέθηκε κάποια σχέση μεταξύ της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης και του καπνίσματος ή της παρουσίας μορφολογικής αλλοίωσης του βλεννογόνου. Μένει να διευκρινιστεί αν υπάρχει πράγματι σχέση μεταξύ υπερέκφρασης και καπνίσματος, γεγονός που μπορεί να σημαίνει ότι η έκφραση της πρωτεΐνης επάγεται από το κάπνισμα και με αποτέλεσμα να τίθενται ερωτήματα για την αξιοπιστία της μεθόδου. Με ανοσοϊστοχημεία και *in situ* υβριδισμό βρέθηκε ότι οι περιοχές του φυσιολογικού βλεννογόνου κοντά στον όγκο εκφράζουν την hnRNPA2/B1 σε υψηλότερα επίπεδα από τον υπόλοιπο βλεννογόνο⁶³.

Πρόσφατα, μια άλλη ομάδα ανέφερε ότι μια ποικιλία της hnRNPA2/B1, η hnRNPB1, μπορεί να είναι πιο ειδική για την ανίχνευση του πνευμονικού καρκίνου: τα επίπεδα του hnRNPB1 m-RNA ήταν υψηλότερα σε καρκινικό ιστό απ' ό,τι σε φυσιολογικό ιστό σε όλες τις περιπτώσεις, ενώ αντίθετα τα επίπεδα του hnRNPA2/B1 m-RNA ήταν παρόμοια σε καρκινικό και φυσιολογικό ιστό⁶⁹. Με ανοσοϊστοχημεία βρέθηκε ότι η πρωτεΐνη εκφράζεται σε υψηλότερα επίπεδα σε κυτταρικές σει-

ρές πνευμονικού καρκίνου που παρουσιάζουν ταχείς ρυθμούς πολλαπλασιασμού σε σχέση με άλλες που πολλαπλασιάζονται πιο αργά. Σε 43 πνευμονικούς όγκους το αντίσωμα για την hnRNPA2/B1 αντιδρούσε με το 55% των νεοπλασμάτων, ενώ το αντίσωμα για την hnRNPB1 αντιδρούσε με το 74% από αυτά. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι το νέο αντίσωμα πιθανόν να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα για πρόωμη διάγνωση του πνευμονικού καρκίνου.

Οι αλλαγές που συνδέονται με κακοήθεια (Malignancy Associated Changes, MAC), είναι μεταβολές της ενδοπυρηνικής κατανομής του γενετικού υλικού των φυσιολογικών κυττάρων, που παρατηρούνται όταν συνυπάρχει κακοήθης όγκος, και δεν είναι ορατές κατά την απλή μικροσκοπική παρατήρηση. Βρέθηκε ότι το 86% των ασθενών με σταδίου III μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα έχουν τέτοιες βλάβες στο φυσιολογικό και προνεοπλασματικό βλεννογόνο σε περιοχές τόσο παρακείμενες όσο και απομακρυσμένες από τον όγκο⁷⁰. Οι MAC συνήθως εξαφανίζονται μετά από τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να ποσοτικοποιηθούν με υπολογιστική ανάλυση εικόνας (ποσοτική μικροσκοπηση). Με αυτήν την αυτοματοποιημένη μέθοδο μελετήθηκαν αναδρομικά 40 δείγματα πτυέλων από 9 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη της Mayo Clinic και οι οποίοι στη συνέχεια ανέπτυξαν επιδερμοειδές καρκίνωμα και 33 δείγματα από 11 ασθενείς χωρίς την ίδια κατάληξη⁷⁰. Η μέθοδος μπορούσε να αναγνωρίσει το 74% των ασθενών που ανέπτυξαν καρκίνωμα 4–36 μήνες πριν την κλινική διάγνωση. Θεωρητικά, δεν απαιτείται η παρουσία άτυπων ή νεοπλασματικών κυττάρων για την ανίχνευση των MAC, αν και στην αναφερόμενη μελέτη υπήρχαν τέτοια κύτταρα σε κάποια από τα δείγματα⁷¹. Η παρουσία άτυπων ή νεοπλασματικών κυττάρων ανεβάζει την ευαισθησία της μεθόδου στο 90%.

Οι Steven και συν. έλεγξαν με ανοσοφθορισμό για την πρωτεΐνη επιφανείας γουανιδινοβενζοατάση (GB) εντυπώματα που περιείχαν καρκινικά και περί τον όγκο φυσιολογικά κύτταρα. Και οι δύο κυτταρικές παράμετροι αλλά και τα πτύελα από αυτούς τους ασθενείς είναι θετικά⁷². Αντίθετα, φυσιολογικά κύτταρα από τον ίδιο ασθενή αλλά απομακρυσμένα από τον όγκο καθώς και φυσιολογικά κύτταρα και πτύελα από μη καρκινοπαθή ήταν αρνητικά. Σε άλλη μελέτη, με την ίδια τεχνι-

κή, βρέθηκε ότι τα φυσιολογικά κύτταρα σε αρνητικό για κακοήθεια δείγμα πτυέλων από καρκινοπαθή ήταν θετικά, ενώ τα δείγματα πτυέλων από μη καρκινοπαθείς ήταν αρνητικά⁷³.

Τέλος, μια άλλη ομάδα⁷⁴ μελέτησε την έκφραση των CEA, CK8.6, CK18 σε πτύελα από 56 ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα (19 δείγματα περιείχαν μόνο φυσιολογικά κύτταρα, τα 18 περιείχαν καρκινικά και τα υπόλοιπα πλακώδη μετάπλαση με ή χωρίς ατυπία) και σε 149 ασθενείς χωρίς καρκίνο (93 δείγματα περιείχαν μόνο φυσιολογικά κύτταρα, τα υπόλοιπα πλακώδη μετάπλαση με ή χωρίς ατυπία). Οι δείκτες ήταν πιο συχνά θετικοί στα κυτταρολογικά (+) πτύελα και η ανίχνευσή τους δεν φαίνεται να συμβάλλει στη διάγνωση κακοήθειας. Παρ' όλα αυτά, παρατηρήθηκε ότι η έκφραση των CEA, CK8.6 είναι πιο συχνή σε κυτταρολογικά δείγματα πτυέλων με πλακώδη μετάπλαση παρά σε αυτά με φυσιολογική μορφολογία και ακόμη πιο συχνή σε αυτά με δυσπλασία τόσο σε καρκινοπαθείς όσο και σε βαρείς καπνιστές χωρίς καρκίνο. Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με τα αποτελέσματα ιστολογικών μελετών, οι οποίες έδειξαν ότι γενικά οι κυτταροκερατίνες εκφράζονται σε υψηλότερα επίπεδα σε προνεοπλασματικό και νεοπλασματικό ιστό απ' ότι στο φυσιολογικό επιθήλιο^{75,76}. Παραμένει το ερώτημα αν η έκφραση του CEA και των κυτταροκερατινών, που φαίνεται ότι κλιμακώνεται καθώς εμφανίζεται πλακώδης μετάπλαση και ατυπία, αποτελεί έναν δείκτη υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη κακοήθειας. Πρόσφατα, μελετήσαμε αναδρομικά τα επίπεδα του CEA, της NSE και του CYFRA 21-1 σε υπερκείμενο υγρό πτυέλων. Τα πρόδρομα αποτελέσματα από αυτήν την προσέγγιση έδειξαν ότι τα πτύελα από ασθενείς με καρκίνο έχουν γενικά υψηλότερα επίπεδα NSE και CYFRA 21-1 απ' ότι αυτά των ασθενών με βρογχικό άσθμα και ΧΑΠ⁷⁷.

ΑΛΛΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ενώ οι προσεγγίσεις που αναφέρθηκαν μέχρι τώρα προσπαθούν, σε γενικές γραμμές, να "δουν" τον καρκίνο, κάποιοι ερευνητές επιχείρησαν να τον "οσμίσουν". Από τις αρχές της προηγούμενης δεκαετίας έχει γίνει γνωστό ότι ο εκπνεόμενος αέρας περιέχει πτητικά οργανικά συστατικά (Volatile Organic Compounds, VOCs) 28 από τα οποία αναγνωρίστηκαν ως υποψήφιοι μάρτυ-

ρες για την πρόωπη διάγνωση του καρκίνου. Σε πρόσφατη μελέτη αυτά τα συστατικά μετρήθηκαν με αέρια χρωματογραφία σε 108 ασθενείς με παθολογική α/α θώρακα⁷⁸. Σε 60 από αυτούς διαγνώστηκε καρκίνος. Από τα 150 VOCs που μετρήθηκαν τα 22, που ήταν ίδια με αυτά που είχαν επισημανθεί στις πρώιμες μελέτες, βρέθηκε ότι μπορεί να αναγνωρίζουν τον καρκίνο με ευαισθησία 72% και ειδικότητα 67%. Οι διαφορές μεταξύ καρκινοπαθών και μαρτύρων ήταν ποσοτικές. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου δεν φάνηκε να επηρεάζεται από το στάδιο της νόσου.

Άλλο βιολογικό υλικό που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε προσυμπτωματικό περιοδικό έλεγχο για το βρογχογενή καρκίνο είναι ο ορός. Αυξημένα επίπεδα του εξωκυττάριου τμήματος της p185, μιας ογκοπρωτεΐνης με λειτουργία υποδοχέα αυξητικού παράγοντα, μετρήθηκαν αναδρομικά στον ορό 6/11 ατόμων υψηλού κινδύνου, που αργότερα ανέπτυξαν καρκίνο του πνεύμονα. Τα επίπεδα της πρωτεΐνης ήταν υψηλά μέχρι και 5 έτη πριν την κλινική διάγνωση⁷⁹. Σε άλλη μελέτη τα επίπεδα της p21^{ras} ογκοπρωτεΐνης μετρήθηκαν διαχρονικά στον ορό ασθενών με αμεινώνωση και πυριτίαση⁸⁰. Η ογκοπρωτεΐνη ανιχνεύθηκε 3-26 μήνες πριν την κλινική διάγνωση, σε υψηλότερα επίπεδα σε όσους ανέπτυξαν καρκίνο του πνεύμονα ή κακόηθες μεσοθηλίωμα συγκριτικά με αυτούς που δεν ανέπτυξαν νεόπλασμα. Έξι από τα επτά άτομα με υψηλά επίπεδα ανέπτυξαν τελικά καρκίνο. Άλλοι βρήκαν αυξημένα επίπεδα της ίδιας πρωτεΐνης στον ορό τόσο σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα όσο και σε ασθενείς με ΧΑΠ⁸¹, αλλά δεν αναφέρουν στοιχεία σχετικά με την εξέλιξη των ασθενών με ΧΑΠ. Τέλος, αναφέρεται ότι σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα DNA του όγκου που φέρει γενετικές αλλαγές που σχετίζονται με την καρκινογένεση κυκλοφορεί πρώιμα στο περιφερικό αίμα^{82,83}. Θα μπορούσε, λοιπόν, η ανίχνευση αυτών των γενετικών βλαβών στον ορό να χρησιμοποιηθεί για την πρόωπη διάγνωση της νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Απ' όσα αναφέρθηκαν παραπάνω θα μπορούσε κάποιος να συμπεράνει ότι οι προοπτικές πρόωπης διάγνωσης του βρογχογενούς καρκίνου είναι ανοιχτές, αν και πολλά προβλήματα μένει να λυθούν. Είναι πιθα-

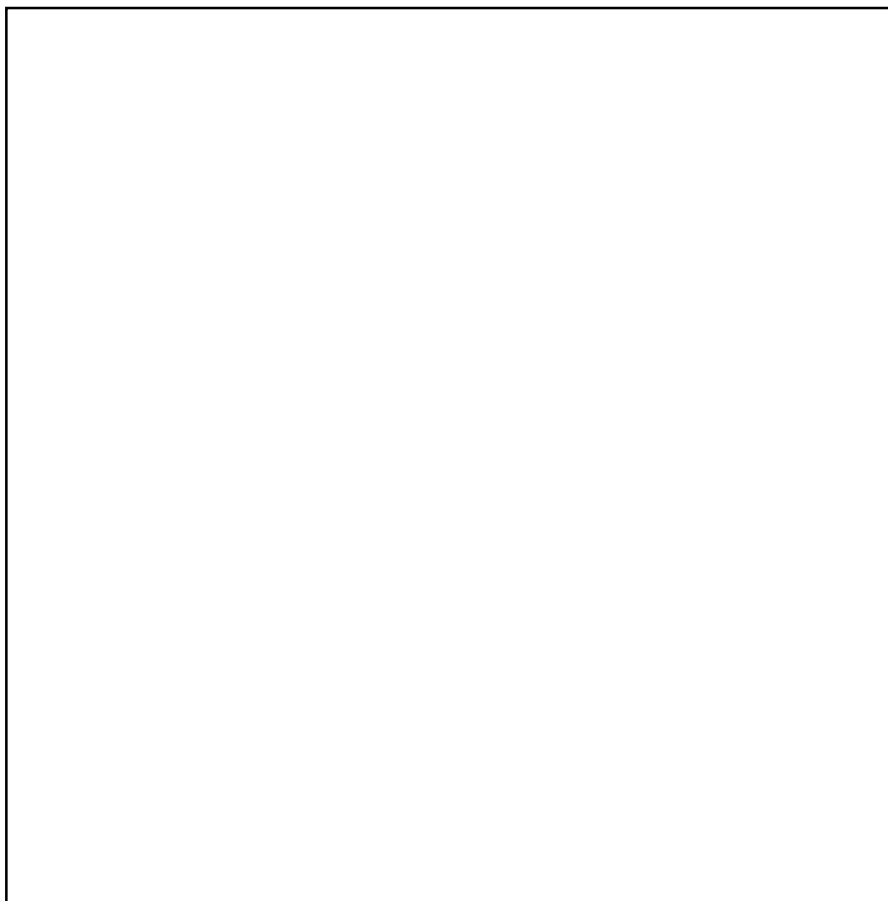
νόν μια μόνο προσέγγιση να μην αρκεί. Έτσι, οι απεικονιστικές τεχνικές μπορεί να έχουν καλύτερη απόδοση σε περιφερικά νεοπλάσματα¹, ενώ οι τεχνικές ελέγχου των πτυέλων σε κεντρικά. Είναι επίσης πιθανόν ότι για την αύξηση της ευαισθησίας να απαιτείται ο έλεγχος ενός συνδυασμού μοριακών δεικτών στα πτύελα. Η χρήση ηλεκτρονικών συστημάτων ανάλυσης εικόνας θα μπορούσε να καταστήσει λογιστικά εφικτό τον ταυτόχρονο προσδιορισμό πολλαπλών δεικτών στα πτύελα.

Επίσης, ενώ οι απεικονιστικές τεχνικές οδηγούν σε πρώιμη διάγνωση νεοπλασμάτων που μπορεί να αντιμετωπιστούν χειρουργικά, οι μέθοδοι ελέγχου των πτυέλων μπορεί να αποβούν “θετικές” και επί απουσίας καρκινώματος με το θετικό σήμα να προέρχεται από προνεοπλασματικό βλεννογόνο. Αυτό το “πρόβλημα ειδικότητας” για την αποκάλυψη νεοπλάσματος θα μπορούσε να ερμηνευτεί και αντίστροφα, δηλαδή ως δυνατότητα αποκάλυψης προνεοπλασματικών βλαβών που έχουν μεγάλη πιθανότητα να εξελιχθούν σε καρκίνο. Αναφέραμε ότι το ζήτημα αυτό παραμένει εν πολλοίς σκοτεινό. Προκειμένου να διευκρινιστεί ποιες διαταραχές σηματοδοτούν “επιθήλιο υψηλού κινδύνου”, θα χρειαστούν προοπτικές μελέτες που θα περιλαμβάνουν άτομα υψηλού κινδύνου και κατά τις οποίες θα λαμβάνονται περιοδικά βιοψίες από περιοχές του βλεννογόνου με προνεοπλασματικές βλάβες. Σε τέτοιες μελέτες θα μπορούσε να συμβάλλει αποφασιστικά η χρήση της φθορίζουσας βρογχοσκόπησης, η οποία παρέχει το μοναδικό πλεονέκτημα της παρακολούθησης προνεοπλασματικών βλαβών *in vivo*. Εναλλακτικά, θα μπορούσαν να βοηθήσουν προοπτικές μελέτες με δείγματα πτυέλων από άτομα υψηλού κινδύνου. Πολύ ενδιαφέρον από αυτήν την άποψη παρουσιάζουν οι μελέτες με την hnp-RNPA2/B1⁶⁵. Ένα άλλο σχετικό ζήτημα είναι το κατά πόσο κάποιες από τις υπό μελέτη πρώιμες μοριακές βλάβες του βλεννογόνου είναι “αντιστρεπτές”, αν δηλαδή μετά τη διακοπή της έκθεσης σε καρκινογόνα τα πτύελα

από άτομα που ήταν θετικά για αυτές τις βλάβες αρνητικοποιούνται.

Εδώ, λοιπόν, τίθεται και ένα επόμενο πρακτικό ερώτημα: πώς χειριζόμαστε έναν “ασθενή” με αρνητική κυταρολογική εξέταση πτυέλων και αρνητικό έλεγχο με αξονική τομογραφία, ο οποίος όμως έχει θετικά πτύελα με έναν δείκτη (μοριακό ή ανοσοκυτταροχημικό) για τον οποίο υπάρχει ικανοποιητική μαρτυρία ότι προβλέπει την εμφάνιση καρκινώματος το επόμενο διάστημα; Ιδανικά, και εφόσον τα λογιστικά δεδομένα ενός συστήματος υγείας εξασφαλίζουν μια τέτοια δυνατότητα, το επόμενο βήμα σ’ έναν υποθετικό αλγόριθμο (Σχήμα 1) θα είναι η φθορίζουσα βρογχοσκόπηση^{13,14}. Ανάλογα με τα αποτελέσματα των βιοψιών από ύποπτες περιοχές θα επιλεγεί και η θεραπεία. Είναι πιθανόν ότι τα κεντρικά καρκινώματα *in situ* ή μικροδιηθητικά καρκινώματα που δεν διηθούν πέρα από τη χόνδρινη στιβάδα να μπορούν να αντιμετωπιστούν με φωτοδυναμική ή άλλη ενδοβρογχική θεραπεία⁸⁴⁻⁸⁷. Σε ανάλογες περιπτώσεις η ενδοσκοπική υπερηχογραφία μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό του βάθους της διήθησης του βρογχικού τοιχώματος⁸⁸.

Τέλος, η θεωρία της καρκινογένεσης πεδίου πιθανόν μας υποδεικνύει ότι οι ασθενείς με “επιθήλιο υψηλού κινδύνου” μπορεί να ωφεληθούν από στρατηγικές χημειοπροφύλαξης με διάφορους παράγοντες που πιθανότατα θα ήταν περισσότερο αποτελεσματικοί αν χορηγούνταν με εισπνοές παρά συστηματικά^{89,66}. Πρέπει να επισημανθεί ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική ή ενδοβρογχική θεραπεία για νεοπλασματικές βλάβες διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μετάχρονου νεοπλάσματος, άρα πιθανόν θα ωφελούνταν και αυτοί από τη χημειοπροφύλαξη. Τα ζητήματα της χημειοπροφύλαξης ως μέσου πρόληψης του βρογχογενούς καρκίνου αλλά και της αντιμετώπισης των μη διηθητικών βλαβών αποτελούν αντικείμενο άλλης μελέτης.



Σχήμα 1. Υποθετικός αλγόριθμος που περιγράφει τις διαφαινόμενες δυνατότητες χειρισμού των ατόμων υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα.

SUMMARY

Presymptomatic screening of patients at high risk for bronchogenic cancer. Data and perspectives.

J. Kalomenidis

*Screening for lung cancer is expected to lead in more cases diagnosed in early stage and subsequent reduction in mortality rates. Randomized trials during the seventies showed that screening with chest x-ray and/or sputum cell cytology does not offer advantage in survival. Nevertheless, in the eve of the century, there is enough evidence to support the growing optimism that new imaging techniques and examination of sputum samples for the presence of biological markers of carcinogenesis in bronchial epithelium will contribute to the development of more powerful screening methods for early detection of bronchogenic carcinoma. In the present report we discuss the results of preclinical and preliminary clinical trials in this field. We also present in brief current theories for bronchial carcinogenesis, on which contemporary attempts for early diagnosis using sputum samples are based. **Pneumon 2000, 13 (3): 196-208***

Key words: Lung cancer, presymptomatic screening, early diagnosis, carcinogenesis, biological markers, sputum

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lam S, Shibuya H. Early diagnosis of lung cancer. *Clin Chest Med* 1999, 20: 53-61.
2. Smith I. Screening for lung cancer: time to think positive. *Lancet* 1999, 354: 86 - 87.
3. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Patrchick WA, Martini N. Screening for lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984, 86: 44-53.
4. Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the Johns Hopkins Study. *Chest* 1986, 89: 324s-25s.
5. Kubik A, Parkin DM, Khat M, Erban J, Polak J, Adamec M. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J cancer* 1990, 45: 26 -33.
6. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986, 28: 746-50.
7. JL Mulshine, F Scott. Molecular markers in early cancer detection. Screening tools. *Chest* 1995, 107: 280s-286s.
8. Salomaa EJ, Liipo K, Taylor P, Palmgren J, Haapakoski J, Virtamo J, Heinonen OP. Prognosis of patients with lung cancer found in a single chest radiograph screening. *Chest* 1998, 114: 1514-18.
9. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Screening for lung cancer. Another look; a different view. *Chest* 1997, 111: 754-68.
10. Strauss GM, Gleason RE, Sugarbaker DJ. Chest x-ray screening improves outcome in lung cancer. A reappraisal of randomized trials on lung cancer screening. *Chest* 1995, 107: 270s-279s.
11. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999, 354: 99-105.
12. Flehinger BI, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR. Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited. *Cancer* 1993, 72: 1573s-1580s.
13. Lam S, McAulay C, Hung J, LeRiche J, Profia AE, Pacclic B. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. *J Thor Card Surg* 1993, 105: 1035-40.
14. Lam S, Kennedy T, Unger M, Miller YE, Gelmond D, Rrusch V, Gipe B, Howard D, LeRiche JC, Coldman A, Gazdar AF. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998, 113: 696-702.
15. Montuenga LM, Zhou J, Avis I et al. Expression of heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A2/B1 changes with critical stages of mammalian lung development. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998, 19: 554-62.
16. Montuenga LM, Zhou J, Avis I et al. Expression of heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A2/B1 changes with critical stages of mammalian lung development. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998, 19: 554-62.
17. Carbone D. The biology of lung cancer. *Semin Oncol* 1997, 24: 388-401.
18. Orphanidou D, Kalomenidis J, Rasidakis A, Papamichalis G, Toumbis M, Labaditis J, Sacharidou A, Papastamatiou H and Jordanoglou J. Immunohistochemical detection of p53 protein in neoplastic, preneoplastic and normal bronchial mucosa specimens obtained during diagnostic bronchoscopy. *Oncology Reports* 1998, 5: 763-769.
19. Walker C, Robertson LJ, Myskow MW, Pendleton N, Dixon GR. p53 expression in normal and dysplastic bronchial epithelium in lung carcinomas. *Br J Cancer* 1994, 70: 297-303.
20. Hung J, Kishimoto Y, Sugio K, Virmani A, McIntire DD, Minna JD, Gazdar AF. Allele-specific chromosome 3p deletions occur at an early stage in the pathogenesis of lung carcinoma. *JAMA* 1995, 273: 558-563.
21. Sundaresan V, Heppell-Parton A, Coleman N, Miozzo M, Sozzi G, Ball R, Cary N, Hasleton P, Fowler W, Rabbits P. Somatic changes in lung cancer and precancerous lesions. *Ann Oncol* 1995, 2 (supp 1): s27-s32.
22. Chung GT, Sundaresan V, Hasleton P, Rudd R, Taylor R, Rabbits PH. Sequential molecular genetic changes in lung cancer development. *Oncogene* 1995, 11: 2591-8.
23. Shackney SE, Smith CA, Pollice A, Levitt, Moagoven JA, Wiechmann RJ, Silverman J, Sweeney L, Landreneau RJ. Genetic evolutionary staging of early non-small cell lung cancer: the p53→Her-2/Neu→Ras sequence. *J Thor Cardiovasc Surg* 1999, 118: 256-69.
24. Park IW, Wistuba II, Maitra A, Milchgrub S, Virmani AK, Minna JD, Gazdar AF. Multiple clonal abnormalities in the bronchial epithelium of patients with lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 1863-8.
25. Sundaresan V, Ganly P, Hasleton P, Rudd R, Sinha G, Bleehen NM and Rabbits P. p53 and chromosome 3 abnormalities, characteristic of malignant lung tumors, are detectable in preinvasive lesions of the bronchus. *Oncogene* 1992, 7: 1989-97.
26. Bennett WP, Colby TV, Travis WD, Borkowski A, Jones

- RT, Lane DP, Metcalf Ra, Samet JM, Takeshima Y, Gu, Vahakangas KH, Soini Y, Paakko P, Welsh JA, Trump BE and Harris CC. p53 protein accumulates frequently in early bronchial neoplasia. *Cancer Res* 1993, 53: 4817-4822.
27. Hirano T, Franzen B, Kato H, Ebihara Y and Auer G. Genesis of squamous cell lung carcinoma. Sequential changes of proliferation, DNA ploidy and p53 expression. *Am J Pathol* 1994, 144: 296-302.
 28. Boers J, Ten Velde G, Thunnissen F. p53 in squamous metaplasia: a marker for risk of respiratory tract carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153: 411-416.
 29. Chung G, Sundaresan V, Hasleton P, Rudd R, Taylor R, Rabbits P. Clonal evolution of lung tumors. *Cancer Res* 1996, 56: 1609-1614.
 30. Tseng JE, Kemp BL, Khuri FR, Kurie JM, Lee JS, Zhou X, Liu D, Hong WK, Mao L. Loss of Fhit is frequent in stage I non-small cell lung cancer and in the lungs of chronic smokers. *Cancer Res* 1999, 59: 4798-803.
 31. Mao L, Lee JS, Kurie JM et al. Clonal genetic alterations in the lungs of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89: 857-62.
 32. Wistuba II, Lam S, Behrens C et al. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89: 1366-73.
 33. Yakubovskaya MS, Spiegelman V, Luo FC et al. High frequency of K-ras mutations in normal appearing lung tissues and sputum of patients with lung cancer. *Int J Cancer* 1995, 63: 810-4.
 34. Brambilla E, Gazzeri S, Lantuejoul S, Coll JL, Moro D, Negoescu A, Brambilla C. P53 mutant immunophenotype and deregulation of p53 transcription pathway (bcl2, Bax, Waf1) in precursor bronchial lesions of lung cancer. *Clin Cancer Res* 1998, 4: 1609-18.
 35. Pierard P, Vermylen P, Bosschaerts T, Rouffose C, Berghmans T, Sculier JP, Ninane V. Synchronous roentgenographically occult lung carcinoma in patients with resectable primary lung cancer. *Chest* 2000, 117: 779-785.
 36. Ponticiello A, Bara E, Giani U, Bocchino M, Sanduzzi A. P53 immunohistochemistry can identify bronchial dysplastic lesions proceeding to lung cancer: a prospective study. *Eur Respir J* 2000, 15: 547-552.
 37. Auerbach O, Gere GB, Forman JB, et al. Changes in the bronchial epithelium in reaction to smoking and cancer of the lung. *N Engl J Med* 1957, 256: 97-104.
 38. Auerbach O, Hammond C, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking 1955-1960 vs. 1970-77. *N Engl J Med* 1979, 300: 381-386.
 39. Boucher L, Yoneda K. Cytologic characterization of bronchial epithelial changes in small cell carcinoma of the lung. *Acta Cytologica* 1995, 39: 62-72.
 40. Ronai Z, Yabuvskaya MS, Zhang E, Belitsky GA. K-ras mutation in sputum of patients with or without lung cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1996, 25: 172-6.
 41. Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S, Bryand D, Hung J, Minna JD, Gazdar AF. Sequential molecular abnormalities are involved in the multistage development of squamous cell lung carcinoma. *Oncogene* 1999, 18: 643-650.
 42. Franklin W, Gazdar A, Haney J, Wistuba I, La Rossa F, Kennedy T, Ritchey D, Miller Y. Widely dispersed p53 mutation in respiratory epithelium. A novel mechanism for field carcinogenesis. *J Clin Invest* 1997, 100: 2133-37.
 43. Franklin W, Gazdar A, Haney J, Wistuba I, La Rossa F, Kennedy T, Ritchey D, Miller Y. Widely dispersed p53 mutation in respiratory epithelium. A novel mechanism for field carcinogenesis. *J Clin Invest* 1997, 100: 2133-37.
 44. Wang X, Christiani DC, Mark EJ, Nelson H, Wiencke JK, Gunn L, Wain JC, Kelsey KT. *Cancer* 1999, 85: 1734-79.
 45. Sozzi G, Miozzo M, Pastorino U, Pilotti S, Donghi R, Giarola M, De Gregorio L, Manenti G, Radice P, Minoretto F, Della Porta G and Pierotti MA. Genetic evidence for an independent origin of multiple preneoplastic and neoplastic lung lesions. *Cancer Res* 1995, 55: 135-140.
 46. Smith A, Hung J, Rogers T, Vuitch F, Lee E, Gazdar A. Extensive areas of aneuploidy are present in the respiratory epithelium of lung cancer patients. *Br J Cancer* 1996, 73: 203-209.
 47. Chung G, Sundaresan V, Hasleton P, Rudd R, Taylor R, Rabbits P. Clonal evolution of lung tumors. *Cancer Res* 1996, 56: 1609-1614.
 48. Miettinen OS, Henschke CI. Early lung cancer action project. *Lancet* 1999, 354: 1205.
 49. Mao L, Hruban RH, Boyle JO, Tockman M, Sidransky D. Detection of oncogene mutation in sputum precedes diagnosis of lung cancer. *Cancer Res* 1994, 54: 1634-37.
 50. Anderson M, Sladon S, Michels R, Davidson L, Conwell K, Lechner D, Franklin W, Saccomanno G, Wiest J. Examination of p53 alterations and cytokeratin expression in sputa collected from patients prior to histological diagnosis of squamous cell carcinoma. *J Cell Biochem Suppl* 1996, 25: 185-90.

51. Belinski SA, Nikula KJ, Palmasino WA et al. Aberrant methylation of p16INK4a is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. *Proc Natl Acad USA* 1998, 95: 118991-6.
52. Smyth J. Cancer genetics and cell and molecular biology. Is the way forward? *Chest* 1996, 109: 125s-129s.
53. Miozzo M, Sozzi G, Musso K, Pilotti S, Incarbone M, Pastorino U, Pierotti MA. Microsatellite alterations in bronchial and sputum specimens of lung cancer patients. *Cancer Res* 1996, 56: 2285-88.
54. Belinski SA, Nikula KJ, Palmasino WA et al. Aberrant methylation of p16INK4a is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. *Proc Natl Acad USA* 1998, 95: 118991-6.
55. Βασιλάκης ΔΑ, Σουρβίνος Γ, Γιωτάκη ΙΚ, Σπαντίδος ΔΑ, Σιαφάκας ΝΜ, Μπούρος Δ. Γενετικές αλλοιώσεις στη σαρκοείδωση. *Πνεύμων* 2000, 13: 64-72.
56. Βασιλάκης ΔΑ, Σουρβίνος Γ, Κλημαθιανάκη Μ, Σπαντίδος ΔΑ, Σιαφάκας ΝΜ, Μπούρος Δ. Μικροδορυφορικές DNA αλλοιώσεις στην ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση. *Πνεύμων* 1999, Συμπληρωματικό Τεύχος (πρακτικά 10ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Νοσημάτων Θώρακος): 22.
57. Siafakas NM, Tzortzaki EG, Sourvinos G, Bouros D, Tzanakis N, Kafatos A, Spandidos D. Microsatellite DNA instability in COPD. *Chest* 1999, 116: 47-51.
58. Nuorva K, Soini Y, Kamel D, Autio-Hermainen H, Risteli L, Risteli J, Vahakangas K and Paakko P. Concurrent p53 expression in bronchial dysplasias and squamous cell lung carcinomas. *Am J Pathol* 1993, 142: 725-732.
59. Mumford JL, Tian D, Younes M et al. Detection of p53 protein accumulation in sputum and lung adenocarcinoma associated with indoor exposure to unvented coal smoke in China. *Anticancer Res* 1999, 19: 951-58.
60. Feng Z, Tian D, Lan Q, Mumford JL. A sensitive immunofluorescence assay for detection of p53 protein accumulation in sputum. *Anticancer Res* 1999, 19: 3847-52.
61. Καλομενίδης Ι, Ορφανίδου Δ, Παπαμιχάλης Γ, Σκορζιάς Α, Βίσκος Α, Ρασιδάκης Α, Παπασταματίου Η, Ιορδάνογλου Ι. Έκφραση των πρωτεϊνών p53 και p21WAF-1 κατά την καρκινογένεση στο βρογχικό επιθήλιο. *Πνεύμων* 1999, 12(2): 93-103.
62. Cagle PT, Fraire AE, Greenberg SD, Cox A, Brown RW. Potential utility of p53 immunopositivity in differentiation of adenocarcinoma from reactive epithelial atypias of the lung. *Hum Pathol* 1996, 27: 1198-1203.
63. Montuenga LM, Zhou J, Avis I et al. Expression of heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A2/B1 changes with critical stages of mammalian lung development. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998, 19: 554-62.
64. Tockman MS, Gupta PK, Myers JD, Frost JK, Baylin SB, Gold EB, Chase AM, Wilkinson PH, Mulshine JL. Sensitive and specific monoclonal antibody recognition of human lung cancer antigen on preserved sputum cells: a new approach to early lung cancer detection. *J Clin Oncol* 1988, 6: 1685-93.
65. Tockman MS, Mulshine JL, Piandotosi S et al. Prospective detection of preclinical lung cancer: Results from two studies of Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A2/B1 overexpression. *Clin Cancer Res* 1997, 3: 2237-46.
66. Mulshine JL. Reducing lung cancer risk. Early detection. *Chest* 1999, 116: 493s-496s.
67. Zhou J, Jensen SM, Steinberg SM, Mulshine JL, Linnola Ri. Expression of early lung cancer detection marker p31 in neoplastic and non-neoplastic respiratory epithelium. *Lung Cancer* 1996, 14: 85-97.
68. Zhou J, Mulshine JL, Ro JY, Avis I, Yu R, Lee J, Morice R, Lippman SM, Lee LS. Expression of Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A2/B1 in bronchial epithelium of chronic smokers. *Clin Cancer Res* 1998, 4: 1631-40.
69. Sueoka E, Goto Y, Kai Y, Kozu T, Fujiki H. Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein B1 as a new marker of early detection for human lung cancers. *Cancer Res* 1999, 59: 1404-7.
70. Payne PW, Sebo TJ, Doudkine A et al. Sputum screening by quantitative microscopy: a reexamination of a portion of the National Institute Cooperative Early Lung Cancer Study. *Mayo Clin Proc* 1997, 72: 697-704.
71. Tockman MS, Mulshine JL. Sputum screening by quantitative microscopy: a new dawn for detection of lung cancer (ed). *Mayo Clin Proc* 1997, 72: 788-90.
72. Steven FS, Payne PW, Palcic B et al. Sputum cells from lung tumor patients carry a cell surface marker not found in normal sputum. *Anticancer Res* 1998, 18: 3855-58.
73. Payne PW, Sebo TJ, Doudkine A et al. Sputum screening by quantitative microscopy: a reexamination of a portion of the National Institute Cooperative Early Lung Cancer Study. *Mayo Clin Proc* 1997, 72: 697-704.
74. Athanassiadou P, Psyhoyou H, Kyrkou K, Athanassiadou P, Mouloupoulos S. Expression of keratins and carcinoembryonic antigen in bronchial squamous metaplasia and lung carcinomas. *Acta Cytol* 1995, 39: 1161-66.
75. Huszar M, Leitner O. Monoclonal antibodies to various acidic (Type 1) cytokeratins of stratified epithelia:

- selective markers for stratification and squamous cell carcinomas. *Differentiation* 1986, 31: 141-153.
76. Koprowska I, Zipfel SA. The potential usefulness of monoclonal antibodies in the determination of histologic types of lung cancer in cytologic preparations. *Acta Cytol* 1988, 32: 675-79.
 77. Δημάκου Κ, Τουμπής Μ, Μπακάκος Π, Καλομενίδης Ι, Λάτση Π, Ορφανίδου Δ, Κουλούρης Ν, Ρέτσου Σ, Ιορδάνογλου Ι. Καρκινικοί δείκτες στα πτύελα ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα (προόδρομη ανακοίνωση). *Πνεύμων* 1999, Συμπληρωματικό Τεύχος (πρακτικά 10ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Νοσημάτων Θώρακος): 76.
 78. Lam S, Shibuya H. Early diagnosis of lung cancer. *Clin Chest Med* 1999, 20: 53-61.
 79. Brandt-Rauf PW, Luo JC, Carney WP, Smith S, DeVivo I, Milling C, Hemminki K, Koskinen H, Vainio H, Neugut AI. Detection of increased amounts of the extracellular domain of the c-erbB-2 oncoprotein in serum during pulmonary carcinogenesis in humans. *Int J Cancer* 1994, 56: 383-86.
 80. Brandt-Rauf PW, Smith S, Hemminki K, Koskinen H, Vainio H, Niman H, Ford J. Serum oncoproteins and growth factors in asbestosis and silicosis patients. *Int J Cancer* 1992, 50: 881-85.
 81. Anderson D, Hughes JA, Cebulski-Wasilewska A, Nizankowska E, Graca B. Ras p21 levels in human plasma from patients with COPD compared with lung cancer patients and healthy controls. *Mut Res* 1998, 403: 229-35.
 82. Esteller M, Sanchez-Cespedes M, Rosell R, Sidransky D, Bayllin SB, Herman JG. Detection of aberrant promoter hypermethylation of tumor suppressor genes in serum DNA from non-small cell lung cancer patients. *Cancer Res* 1999, 59: 67-70.
 83. Sozzi G, Musso K, Ratcliffe C, Goldstraw P, Pierotti MA, Pastorino U. Detection of microsatellite alterations in plasma DNA of Non-Small cell lung cancer patients: A prospect for early diagnosis. *Clin Cancer Res* 1999, 5: 2689-92.
 84. Furuse K, Fukuoka M, Kato H et al. A prospective phase II study of photodynamic therapy with Photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 1993, 11: 1852-57.
 85. Kato H, Okunaka T, Shimatani T. Photodynamic therapy for early stage bronchogenic carcinoma. *J Clin Laser Med Surg* 1996, 14: 235-38.
 86. Konaka C, Hirano T, Kato H, Furuse K, Takada M, Saito Y, Monden Y, Matsui E, Watanabe Y. Comparison of endoscopic features of early-stage squamous cell lung cancer and histological findings. *Br J Cancer* 1999, 80: 1435-39.
 87. Sheski FD, Mathur PN. Endoscopic treatment of early-stage lung cancer. *Cancer Control* 2000, 7: 35-44.
 88. Hurter TH, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax* 1992, 47: 65-7.
 89. Siegfried JM. Biology and chemoprevention of lung cancer. *Chest* 1998, 113: 40s-45s.

Προκλητά πτύελα στο άσθμα

Κ. Ζεϊμπέκογλου
Α. Παπαμιχαλόπουλος
Γ. Τρακόπουλος

10η Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών

Λέξεις κλειδιά: Προκλητά πτύελα, άσθμα, φλεγμονή

Αλληλογραφία:
Κ. Ζεϊμπέκογλου, 10η Πνευμονολογική Κλινική,
Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, Μεσογείων 152, 115 27 Αθήνα

Η εργασία παρελήφθη στις 28/03/2000 και εγκρίθηκε προς δημοσίευση στις 07/09/2000.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η πρόκληση και επεξεργασία πτυέλων στο άσθμα είναι μέθοδος μη επεμβατική, καλά ανεκτή και παρέχει τη δυνατότητα λήψεως διαδοχικών δειγμάτων από τους κατώτερους αεραγωγούς. Αποτελεί σημαντικό εργαλείο τόσο στην έρευνα όσο και στην κλινική πράξη, αφού οι μετρήσεις των κυτταρικών πληθυσμών και μοριακών δεικτών στα πτύελα αποτελούν το μόνο πρακτικό και άμεσο τρόπο για την εκτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών σε διαδοχικές φάσεις και σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Με τη βοήθεια αυτής της μεθόδου αυξάνεται η κατανόηση της αλληλοσυσχέτισης των περίπλοκων μηχανισμών μεταξύ των φλεγμονωδών κυττάρων, των μεσολαβητών και των κυτταροκινών στο άσθμα. *Πνεύμων 2000, 13 (3): 209-212*

Το κλινικό ενδιαφέρον για τη μικροσκοπική εξέταση των πτυέλων έχει εκδηλωθεί από τα μέσα του 19ου αιώνα, όταν για πρώτη φορά διαπιστώθηκε η σχέση των κρυστάλλων Charcot-Leyden με τα ηωσινοφιλα των πτυέλων σε ασθενείς με άσθμα¹. Δυστυχώς όμως το ποσοστό των ασθματικών που αποβάλλει πτύελα με ευκολία είναι μικρό. Το 1992 ο Pin περιέγραψε για πρώτη φορά μια τεχνική για την πρόκληση πτυέλων σε ασθματικούς ασθενείς με τη χρήση εισπνοών υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου². Από τότε έχουν καταβληθεί πολλές προσπάθειες για την αποτίμηση της τεχνικής αυτής. Σήμερα η πρόκληση πτυέλων θεωρείται μια ασφαλής, καλά ανεκτή, μη επεμβατική και αναπαραγωγίμη μέθοδος για τη μελέτη της φλεγμονής των αεραγωγών στο άσθμα.

Η τεχνική της μεθόδου περιλαμβάνει την εισπνοή αερολύματος υπέρτονου διαλύματος φυσιολογικού ορού (3%-5%), διάρκειας 20-40 λεπτών μέσω νεφελοποιητή υπερήχων χαμηλής παροχής (ποσοστό επιτυχίας 76-100% σε ασθματικά άτομα). Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η εισπνοή υπέρτονου διαλύματος φυσιολογικού ορού προκαλεί παραγωγή πτυέλων δεν είναι πλήρως κατανοητός. Η αύξηση της βλεννοκροσσωτής καθαρώσεως και των αδενικών εκκρίσεων, η διέγερση των υποδοχέων του βήχα, ή τέλος, η παρουσία οσμωτικού φαινομένου αποτελούν πιθανούς μηχανισμούς³.

Η εισπνοή υπέρτονου διαλύματος από ασθματικούς ασθενείς ενέχει τον κίνδυνο βρογχόσπασμου, ο οποίος ελαχιστοποιείται από την εισπνοή β2-διεγέρτη πριν την έναρξη της διαδικασίας πρόκλησης πτυέλων, ενώ

χρειάζεται και συνεχής έλεγχος της FEV₁. Η διαδικασία πρέπει να διακόπτεται εάν η FEV₁ μειωθεί πέραν του 20% της αρχικής. Παράγοντες που επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης βρογχόσπασμου είναι η διάρκεια της πρόκλησης, η υψηλή παροχή του νεφελοποιητή και η τονικότητα του διαλύματος. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος, είναι όμως πιθανόν η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών να προκαλείται από την απελευθέρωση ταχυκινινών από τους αισθητικούς νευρώνες ή μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα⁴. Άλλη πιθανή παρενέργεια της μεθόδου είναι μια ελαφρά παροδική ναυτία που μπορεί να παρατηρηθεί σε μικρό ποσοστό ασθενών.

Παρά το γεγονός ότι ο μεγαλύτερος χρόνος πρόκλησης και η χρήση νεφελοποιητών υψηλής παροχής έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή μεγαλύτερου όγκου πτυέλων, έχει βρεθεί πως πρόκληση διάρκειας 12 λεπτών με νεφελοποιητή χαμηλής παροχής αποδίδει επαρκές δείγμα πτυέλων στις περισσότερες περιπτώσεις (>75%), και επίσης μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης βρογχόσπασμου. Η προκλητή παραγωγή πτυέλων σε σχέση με τα αυτομάτως παραγόμενα εκτός από την αυξημένη πιθανότητα λήψεως δείγματος πτυέλων βελτιώνει και την ποιότητα του δείγματος με την έννοια της αυξημένης δυνατότητας διάκρισης των κυτταρικών πληθυσμών.

Η αρχή στην οποία στηρίζεται η μέθοδος είναι απλή. Ο ασθενής εισπνέει υπέρτονο διάλυμα φυσιολογικού ορού και παράγει πτύελα. Στο δείγμα αυτό γίνεται επεξεργασία με διάλυμα διθειοτρεϊτόλης (DDT) 0,1%. Η χρήση του DDT βελτιώνει την ποιότητα του παρασκευάσματος χάρη στην ιδιότητά του να διασπά τους δισουλφιδικούς δεσμούς της βλέννης, απελευθερώνοντας με αυτό τον τρόπο κύτταρα στο διάλυμα. Κατόπιν η φυγοκέντρηση του διαλύματος δημιουργεί δύο στοιβάδες: το υπερκείμενο που είναι σε υγρά φάση και είναι διαυγές και το ίζημα που αποτελείται από τους κυτταρικούς πληθυσμούς. Η επεξεργασία του δείγματος με DDT είναι πολύ αποτελεσματική γιατί κάνει τη μέτρηση των κυττάρων τόσο στο σύνολο όσο και τους υποπληθυσμούς ευκολότερη, ταχύτερη και αναπαραγωγίμη⁵.

Όλα τα πρωτόκολλα για την πρόκληση πτυέλων βασίζονται σε αυτή την απλή αρχή. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν διάφορες παραλλαγές, οι περισσότερες από τις τρέχουσες αξιολογημένες μεθόδους χρησιμοποιούν την ίδια αρχή. Οι παραλλαγές αφορούν στους τρόπους επεξεργασίας του δείγματος. Μερικοί ερευνητές χρη-

σιμοποιούν τη λεγόμενη μέθοδο του "εκλεκτικού δείγματος"², ενώ άλλοι προτιμούν την ανάλυση όλου του δείγματος (βλέννη και σίελο)⁶. Και οι δύο μέθοδοι έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Τα πλεονεκτήματα του εκλεκτικού δείγματος είναι ότι η ποσότητα του σιέλου ελαχιστοποιείται, με αποτέλεσμα το μειωμένο αριθμό πλακωδών κυττάρων που αυξάνει την ποιότητα του δείγματος και την αναπαραγωγικότητα των αποτελεσμάτων. Το εκλεκτικό δείγμα επίσης περιέχει μεγαλύτερη αναλογία ζώντων κυττάρων και αυξημένη συγκέντρωση των πρωτεϊνών στην υγρά φάση. Τα μειονεκτήματα είναι ότι είναι σχετικά περίπλοκη μέθοδος και η αναλογία των κυτταρικών πληθυσμών, όπως π.χ. των ηωσινόφιλων μπορεί να υπεραντιπροσωπεύονται.

Τα πλεονεκτήματα της ανάλυσης όλου του δείγματος αφορούν την απλότητα της μεθόδου και το ενδεχόμενο ότι θεωρητικά ορισμένοι μεσολαβητές μπορεί να χαθούν με την απομάκρυνση του σιέλου. Τα μειονεκτήματα είναι ότι ολόκληρο το δείγμα αποτελεί μείγμα σιέλου και βλέννης, με υψηλό ποσοστό πλακωδών κυττάρων που καθιστούν την αρίθμηση των κυτταρικών υποπληθυσμών δύσκολη. Η ποσότητα του σιέλου που αραιώνει τη βλέννη μπορεί να διαφέρει, με αποτέλεσμα τη μεταβολή της συγκέντρωσης των μεσολαβητών στην υγρά φάση. Εν τούτοις, η μέχρι τώρα εμπειρία δείχνει ότι τα περισσότερα από τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των διαφόρων μεθόδων είναι μάλλον θεωρητικά παρά πραγματικά. Είναι γεγονός πως και οι δύο μέθοδοι έχουν αποδειχθεί αξιόπιστες και αναπαραγωγίμες^{2,6}.

Η μέθοδος της πρόκλησης και επεξεργασίας πτυέλων στο άσθμα παρέχει σημαντικές πληροφορίες τόσο στην έρευνα όσο και στην κλινική πράξη, αφού οι μετρήσεις των κυτταρικών πληθυσμών και μοριακών δεικτών στα πτύελα αποτελούν το μόνο πρακτικό και άμεσο τρόπο για την εκτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών σε διαδοχικές φάσεις και σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Είναι μέθοδος μη επεμβατική, καλά ανεκτή και παρέχει τη δυνατότητα λήψεως διαδοχικών δειγμάτων από τους κατώτερους αεραγωγούς. Μια προφανής και μεγάλης σημασίας εφαρμογή είναι η συνεχής παρακολούθηση των δεικτών φλεγμονής στα πτύελα, γεγονός που αυξάνει την κατανόηση της αλληλοσυσχέτισης των περίπλοκων μηχανισμών μεταξύ των φλεγμονωδών κυττάρων, των μεσολαβητών και των κυτταροκινών στο

άσθμα. Το υπερκείμενο των πτυέλων είναι κατάλληλο για τη μέτρηση δεικτών της φλεγμονής, όπως της ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης (ECP), της ισταμίνης, προστανοειδών, λευκοτριενίων, καθώς επίσης και άλλων μεσολαβητών όπως κυτταροκινών και χημειοκινών. Πράγματι τα πτύελα ασθματικών ασθενών μετά από πρόκληση με αλλεργιογόνο χαρακτηρίζονται από αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων, μεταχρωματικών κυττάρων, τρυπτάσης και ECP⁸, καθώς επίσης και από τη μείωση των παραπάνω δεικτών μετά από επιτυχή θεραπεία με κορτικοειδή⁹.

Οι διαφορές μεταξύ φυσιολογικών και ασθματικών ατόμων και τα αποτελέσματα της επίδρασης των αλλεργιογόνων και των κορτικοειδών στα προκλητά πτύελα είναι περισσότερο εκσεσημασμένες από εκείνες που ανευρίσκονται στο βρογχοκυψελιδικό έκκριμα (BAL), γεγονός που υποδηλώνει ότι η μέθοδος της πρόκλησης πτυέλων παρέχει δείγματα αντιπροσωπευτικά των όσων συμβαίνουν στους κατώτερους αεραγωγούς. Η παρατήρηση αυτή ενισχύεται από μελέτες που δείχνουν στενή συσχέτιση μεταξύ αριθμού ηωσινοφίλων στα πτύελα των βρογχικών εκκρίσεων στους ασθματικούς¹⁰. Επιπλέον, ο βαθμός αραιώσης των εκκρίσεων των αεραγωγών μπορεί να είναι μικρότερος και περισσότερο προβλέψιμος στα προκλητά πτύελα παρά στο BAL. Για πα-

ράδειγμα, η συγκέντρωση της ECP και των περισσότερων δεικτών φλεγμονής είναι σημαντικά υψηλότερη στα πτύελα παρά στο BAL, πράγμα που σημαίνει πως τα πτύελα αποτελούν αντιπροσωπευτικότερο δείγμα των εκκρίσεων των αεραγωγών, παρά εκείνο που λαμβάνεται με το βρογχοσκόπιο.

Η εκτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών με τη μελέτη των προκλητών πτυέλων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων στους ασθματικούς ασθενείς, όπως επίσης και για τη συσχέτιση της αντιφλεγμονώδους δράσεως με τα συμπτώματα και τις λειτουργικές δοκιμασίες των αεραγωγών. Στην πρόκληση με αλλεργιογόνο η μέτρηση των δεικτών φλεγμονής στα προκλητά πτύελα προσθέτει μια νέα διάσταση σε αυτές τις μελέτες αφού επιτρέπει τη μελέτη της φλεγμονής σε διαδοχικές χρονικές στιγμές, που είναι αδύνατο με τη χρήση βρογχοσκοπικών τεχνικών.

Η χρήση των προκλητών πτυέλων για την εκτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών σε κλινικό επίπεδο συνέβαλε σημαντικά στην κατανόηση της σχέσης φλεγμονής και λειτουργικών διαταραχών των αεραγωγών. Εκτός του ότι θα αποτελέσει μια νέα ερευνητική τεχνική, στην κλινική πράξη θα προσφέρει τη δυνατότητα της συσχέτισης της φλεγμονής των αεραγωγών με την κλινική εικόνα και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

SUMMARY

Sputum induction in asthma

K. Zeibecoglou, A. Papamichalopoulos, G. Trakopoulos

*Sputum induction in asthma is a non-invasive, well tolerated method to obtain repeated samples of lower airway secretions. It is an important tool with clinical applications and research possibilities since measurement of cellular and molecular indices in sputum represents the only practical and direct way to assess airway inflammation serially and in large numbers of patients. This also increases our understanding of the complex relationships between inflammatory cells, mediator and cytokine mechanisms in asthma. **Pneumon 2000, 13 (3): 209-212***

Key words: Sputum induction, asthma, inflammation

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sakula A. Charcot-Leyden crystals and Curschmann spirals in asthmatic sputum. *Thorax* 1986, 41: 503-507.
2. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, and Dolovich J. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992, 47: 25-29.
3. Daviskas E, Anderson SD, Gonda I, Eberl S, Meikle S, Seale JP, and Bautovich G. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic

- ic and healthy subjects. *Eur Respir J* 1996, 9: 725-732.
4. Eggleston PA, Kagey Sobotka A, Proud D, Adkinson NF, Jr, and Lichtenstein LM. Disassociation of the release of histamine and arachidonic acid metabolites from osmotically activated basophils and human lung mast cells. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141: 960-964.
 5. Popov T, Gottschalk R, Kolendowicz R, Dolovich J, Powers P, and Hargreave FE. The evaluation of a cell dispersion method of sputum examination [see comments]. *Clin Exp Allergy* 1994, 24: 778-783.
 6. Fahy JV, Liu J, Wong H, and Boushey HA. Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147: 1126-1131.
 7. Fahy JV, Liu J, Wong H, and Boushey HA. Analysis of cellular and biochemical constituents of induced sputum after allergen challenge: a method for studying allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1994, 93: 1031-1039.
 8. Claman DM, Boushey HA, Liu J, Wong H, and Fahy JV. Analysis of induced sputum to examine the effects of prednisone on airway inflammation in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1994, 94: 861-869.
 9. Fahy JV, Wong H, Liu J, and Boushey HA. Comparison of samples collected by sputum induction and bronchoscopy from asthmatic and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152: 53-58.

Συμμετοχή λεμφαδένων μεσοθωρακίου σε ασθενείς με πρωτοπαθές καρκίνωμα πνεύμονα και προεγχειρητική σταδιοποίηση $T_{1-2}N_0M_0$ (Ia και Ib)

Α. Λιούλιας
Χ. Φορούλης
Χ. Κωτούλας
Μ. Κωνσταντίνου

Β' Θωρακοχειρουργική Κλινική, Π.Γ.Ν.Ν.Θ.Α. "Η Σωτηρία"

Λέξεις κλειδιά: Σταδιοποίηση καρκίνου του πνεύμονα, υπολογιστική τομογραφία θώρακα, λεμφαδένες μεσοθωρακίου, τυπικός λεμφαδενικός καθαρισμός μεσοθωρακίου

Αλληλογραφία:

Χριστόφορος Ν. Φορούλης, Χειρουργός Θώρακος,
Αθ. Διάκου 122, 383 33 Βόλος και Γαρέφη 12,
115 25 Αθήνα, τηλ.: 0421-44632, 01-6779693,
0944-910343

Η εργασία παρελήφθη στις 26/01/2000 και εγκρίθηκε προς δημοσίευση στις 07/09/2000.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Σκοπός της παρούσας αναδρομικής μελέτης είναι να διερευνηθεί η αξιοπιστία (ποσοστό των ψευδώς αρνητικών ευρημάτων) της Υπολογιστικής Τομογραφίας (ΥΤ) θώρακα στην προεγχειρητική σταδιοποίηση του πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα, όταν στην ΥΤ θώρακα δεν αναδεικνύονται λεμφαδένες μεγαλύτεροι από 1 cm σε διάμετρο στο μεσοθωράκιο και στην πύλη του πνεύμονα.

Σε 150 ασθενείς της τριετίας 1996-1998 που υποβλήθηκαν σε θωρακοτομή και εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος για καρκίνο του πνεύμονα, με προεγχειρητική σταδιοποίηση $T_{1-2}N_0M_0$ μετά βρογχοσκόπηση, ΥΤ θώρακα – άνω κοιλίας – εγκεφάλου και σπινθηρογράφημα οστών, έγινε σύγκριση της προεγχειρητικής και τελικής μετεγχειρητικής σταδιοποίησης. Σε όλους τους ασθενείς έγινε τυπικός λεμφαδενικός καθαρισμός μεσοθωρακίου και πα-
ρατραχειακού λίπους.

Σε 27 ασθενείς διαπιστώθηκε παθολογοανατομικά ότι υπήρχε συμμετοχή ομόπλευρων με την πρωτοπαθή βλάβη λεμφαδένων μεσοθωρακίου στη νόσο (18%). Ειδικότερα, ανά τύπο νεοπλάσματος, είχαμε: Σε πλακώδες νεόπλασμα (68 ασθενείς) ποσοστό 14,70%, σε αδενικό νεόπλασμα (72 ασθενείς) ποσοστό 20,83% και σε μεγαλοκυτταρικό (10 ασθενείς) ποσοστό 20%.

Συμπεραίνεται ότι: α) ο τυπικός λεμφαδενικός καθαρισμός του μεσοθωρακίου τροποποιεί την προεγχειρητική σταδιοποίηση, συνεπώς δε την ανάγκη συμπληρωματικής θεραπείας και την πρόγνωση της νόσου και β) ο χαμηλός βαθμός διαφοροποίησης του νεοπλάσματος έχει αυξημένη πιθανότητα συμμετοχής των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου στη νόσο, ανεξάρτητα από το μέγεθος των λεμφαδένων στην ΥΤ θώρακα. *Πνεύμων 2000, 13 (3): 213-218*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΥΤ θώρακα αποτελεί εξέταση μεγάλης αξίας στην προεγχειρητική σταδιοποίηση, σε ασθενείς με πρωτοπαθή κακοήγη νεοπλάσματα του πνεύμονα, για τη διερεύνηση της ύπαρξης επέκτασης της νόσου στους λεμφαδένες του ανώτερου μεσοθωρακίου, που αποτελεί ένα από τα κριτήρια που καθορίζουν την εγχειρησιμότητα του νεοπλάσματος και θέτουν την ένδειξη για περαιτέρω αιματηρή σταδιοποίηση με μεσοθωρακοσκόπηση, πρόσθια μεσοθωρακοτομή ή συνδυασμό αυτών¹⁻³. Δυστυχώς όμως σε ποσοστό ασθενών υπάρχει επέκταση του νεοπλάσματος στους ομόπλευρους μεσοθωρακικούς αδένες, παρά την αρνητική ΥΤ θώρακα, όπως αυτό διαπιστώνεται στην ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος του “τυπικού” λεμφαδενικού καθαρισμού του μεσοθωρακίου⁴. Σκοπός της αναδρομικής μελέτης μας είναι να ερευνηθεί το ποσοστό των ασθενών με προεγχειρητική κλινική σταδιοποίηση T₁₋₂N₀M₀ που παρουσιάζουν μετεγχειρητική σταδιοποίηση T₁₋₂N₂M₀.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην παρούσα μελέτη συμπεριελήφθησαν 150 ασθενείς που χειρουργήθηκαν στη Β' Θωρακοχειρουργική Κλινική του Π.Γ.Ν.Ν.Θ.Α. “Σωτηρία” κατά την τριετία 1995-1997 με πρωτοπαθές καρκίνωμα του πνεύμονα και προεγχειρητική σταδιοποίηση του νεοπλάσματος T₁₋₂N₀M₀, δηλαδή στάδια Ια, Ιβ σύμφωνα με την τροποποίηση του Clifton Mountain το 1997, που έχει γίνει αποδεκτή και ισχύει και σήμερα⁵. Η σταδιοποίηση έγινε με κλινική εξέταση, απλή ακτινογραφία θώρακα, βρογχοσκόπηση, ΥΤ θώρακα-άνω κοιλίας-εγκεφάλου και σπινθηρογράφημα των οστών.

Πρόκειται για 136 άνδρες και 14 γυναίκες, που η ηλικία τους κυμαινόταν από 38 μέχρι 77 έτη και η μέση ηλικία ήταν 64 έτη. Η εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας ήταν στο δεξιό άνω λοβό σε 51 περιπτώσεις, στον αριστερό άνω λοβό σε 42 περιπτώσεις, στο δεξιό μέσο λοβό σε 9 περιπτώσεις, στο δεξιό κάτω λοβό σε 23 περιπτώσεις και στον αριστερό κάτω λοβό σε 25 περιπτώσεις.

Η εκτίμηση της ΥΤ θώρακα των περιστατικών που εντάχθηκαν στη μελέτη, έγινε από τους γράφοντες, σε συνεργασία. Το πόρισμα των ακτινοδιαγνωστών δεν λήφθηκε υπόψη στη μελέτη, με δεδομένο ότι οι υπό μελέτη ΥΤ θώρακα είχαν γίνει σε διάφορα διαγνωστικά κέντρα

και Νοσοκομεία και έτσι δεν υπήρχε ενιαίος τρόπος ερμηνείας των ευρημάτων. Λεμφαδένες μεσοθωρακίου μεγίστης διαμέτρου <1 cm θεωρήθηκε ότι δεν είναι προσβεβλημένοι από το νεόπλασμα του πνεύμονα, τόσο στο ανώτερο και πρόσθιο μεσοθωράκιο, όσο και υπό την τρόπιδα και στο αορτοπνευμονικό παράθυρο. Η ύπαρξη αποτιτάνωσης σε μεσοθωρακικούς λεμφαδένες μεγίστης διαμέτρου από 1 ως 2 cm θεωρήθηκε στοιχείο αρνητικό για νεοπλασματική τους προσβολή κατά την εκτίμηση της ΥΤ θώρακα. Αποφρακτική πνευμονίτιδα ή ατελεκτασία ή νέκρωση και αποστηματοποίηση του όγκου του πνεύμονα υπήρχε σε 48 από τα 150 περιστατικά της μελέτης (32%). Τα στοιχεία αυτά ελήφθησαν υπόψη κατά την εκτίμηση της ΥΤ θώρακα. Σε περιστατικά με παρουσία κάποιων από τα αμέσως παραπάνω αναφερόμενα στοιχεία στην προεγχειρητική ΥΤ θώρακα, που παρουσίαζαν και μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια στην περιοχή αποχέτευσης του λοβού που έφερε την πρωτοπαθή εστία ή υπό την τρόπιδα, με μέγιστη διάμετρο λεμφαδένων 1,5 cm, θεωρήθηκε ότι δεν υπήρχε προσβολή των λεμφαδένων από τη νόσο.

Ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μεσοθωρακοσκόπηση, πρόσθια μεσοθωρακοτομή ή θωρακοσκόπηση προεγχειρητικά για σταδιοποίηση του νεοπλάσματος εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Επίσης εξαιρέθηκαν από τη μελέτη ασθενείς στους οποίους δεν έγινε κατά την εγχείρηση “τυπικός” καθαρισμός λεμφαδένων του μεσοθωρακίου και του παρατραχειακού λίτους, όπως αυτό διαπιστώθηκε από τα πρακτικά επεμβάσεων.

Στους 150 αυτούς ασθενείς έγινε σύγκριση της προεγχειρητικής (με βάση τα ευρήματα της ΥΤ θώρακα και βρογχοσκόπησης) και της τελικής μετεγχειρητικής (με βάση τη μικροσκοπική εξέταση του παρασκευάσματος) σταδιοποίησης του νεοπλάσματος του πνεύμονα. Στη μελέτη αυτή εκτιμήθηκε μόνο το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών ευρημάτων της ΥΤ θώρακα και ουδώς το ποσοστό των ψευδώς θετικών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 150 ασθενείς της μελέτης οι 29 υπέστησαν πνευμονεκτομή (19,3%), οι 115 λοβεκτομή ή διλοβεκτομή (76,7%) και οι 6 “εκτομή δίκην μανσέτας” (sleeve resection) του άνω λοβού (4%), σε 4 περιπτώσεις δεξιό και σε 2 αριστερά. Η εγχειρητική θνητότητα των 150 ασθενών της μελέτης ήταν 4% (6 ασθενείς).

Στη μικροσκοπική εξέταση των παρασκευασμάτων του εκταμένου πνευμονικού παρεγχύματος μαζί με τους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου και το παρατραχειακό λίπος, βρέθηκε νεοπλασματική κατάληψη λεμφαδένων του μεσοθωρακίου (N_2 νόσος) σε 27 ασθενείς. Υπήρχε δηλαδή υποσταδιοποίηση του νεοπλάσματος, που αφορούσε στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, με δεδομένη προεγχειρητική σταδιοποίηση $T_{1-2}N_0M_0$ σύμφωνα με την YT θώρακα, στο 18% των περιπτώσεων. Η N_2 νόσος ήταν μονοεστιακή σε 19 περιπτώσεις και αφορούσε τις θέσεις λεμφαδένων No 7 (8 περιπτώσεις), No 4 δεξιά (6 περιπτώσεις) και No 5 αριστερά (5 περιπτώσεις). Η N_2 νόσος ήταν πολυεστιακή σε 8 περιπτώσεις και αφορούσε στις θέσεις No 4, 3 δεξιά σε 4 περιπτώσεις, τις θέσεις No 5, 6, 3 αριστερά σε δύο περιπτώσεις, και τις θέσεις No 7, 4 δεξιά σε 2 περιπτώσεις. Σε 57 ασθενείς βρέθηκε στο παρασκεύασμα του εκταμένου πνευμονικού παρεγχύματος να υπάρχει νόσος N_1 (38%). Οι 27 ασθενείς που παρουσίαζαν N_2 νόσο στη μικροσκοπική μελέτη των λεμφαδένων μεσοθωρακίου και παρατραχειακού λίπους, παρουσίαζαν ταυτοχρόνως και N_1 νόσο. Έντεκα από τους παραπάνω 27 ασθενείς όμως με N_2 νόσο, δεν είχαν προσβολή αδένων στη σύστοιχη πνευμονική πύλη (No 10), αλλά μόνο στις θέσεις No 11 και No 12. Δεν υπήρξε ασθενής της μελέτης που να παρουσιάζει N_2 νόσο, χωρίς να παρουσιάζει και N_1 νόσο.

Από τους 150 ασθενείς της μελέτης οι 68 έπασχαν από καρκίνωμα πλακώδους τύπου, οι 72 από καρκίνωμα αδενικού τύπου και οι 10 από μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα. Έτσι, υποσταδιοποίηση του μεσοθωρακίου υπήρξε προεγχειρητικώς στο 14,70% των ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα, στο 20,83% των ασθενών με αδενικό καρκίνωμα και στο 20% των ασθενών μεγαλοκυτ-

ταρικό καρκίνωμα, όπως αυτό φαίνεται στον πίνακα 1.

Στον πίνακα 1 φαίνεται ότι η υποσταδιοποίηση του μεσοθωρακίου είναι συχνότερη στα μεγαλοκυτταρικά και αδενικού τύπου καρκινώματα (περίπου 20%) σε σχέση με τα πλακώδη καρκινώματα (περίπου 15%). Η εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας χ^2 , μετά διόρθωση κατά Yates, έδωσε τιμές 0,526 και 0,0013, για τη σύγκριση των αναλογιών υποσταδιοποίησης του μεσοθωρακίου, μεταξύ πλακώδους-αδενικού καρκινώματος και πλακώδους-μεγαλοκυτταρικού καρκινώματος αντίστοιχα (μη στατιστικά σημαντικές διαφορές). Σημειώνεται επίσης ότι το 74% των περιπτώσεων υποσταδιοποίησης του μεσοθωρακίου, με βάση την αξονική τομογραφία θώρακα, αναφερόταν σε καρκινώματα χαμηλής διαφοροποίησης (το 90% των εκ πλακώδους επιθηλίου, το 53% των εκ αδενικού επιθηλίου και βέβαια τα μεγαλοκυτταρικά καρκινώματα).

ΣΧΟΛΙΑ

Η μεγάλη αξία της YT θώρακα στη σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα βρίσκεται στη μελέτη της διόγκωσης των λεμφαδένων του ανωτέρου (θέσεις No 1, 2, 3, 4) και προσθίου μεσοθωρακίου (θέση No 6), των λεμφαδένων του αορτοπνευμονικού παραθύρου (θέση No 5), των υπό την τρόπιδα αδένων (θέση No 7), ενώ οι λεμφαδένες του κατωτέρου μεσοθωρακίου, δηλαδή παραιοισοφάγειοι (θέση No 8) και του κάτω πνευμονικού συνδέσμου (θέση No 9) δεν αναγνωρίζονται καλά με την εξέταση αυτή^{3,4,6}. Η ευαισθησία της YT θώρακα κυμαίνεται στη σχετική βιβλιογραφία μεταξύ 64% και 79% και η ειδικότητα μεταξύ 62% και 66%, όταν χρησιμοποιείται η μέγιστη διάμετρος των λεμφαδένων (πάνω

Πίνακας 1. Ποσοστά υποσταδιοποίησης ασθενών με προεγχειρητική σταδιοποίηση $T_{1-2}N_0M_0$ ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο και βαθμό διαφοροποίησης του νεοπλάσματος, όπως προκύπτουν μετά από τυπικό λεμφαδενικό καθαρισμό του μεσοθωρακίου

Πλακώδες (68 ασθενείς)	καλής	1	14,70% (10/68)
	μέσης	-	
	χαμηλής	9	
Αδενικό (72 ασθενείς)	καλής	2	20,83% (15/72)
	μέσης	5	
	χαμηλής	8	
Μεγαλοκυτταρικό (10 ασθενείς)	-	-	20% (2/10)
	2		
	-		

από 1 cm για τους λεμφαδένες του ανωτέρου και προσθίου μεσοθωρακίου και πάνω από 1,5 cm για τους υπό την τροπίδα λεμφαδένες) ως κριτήριο νεοπλασματικής κατάληψης αυτών, στην εκτίμηση της YT θώρακα^{1-3,6,7}.

Βιβλιογραφικώς στις περισσότερες σειρές αναφέρεται ότι το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών ευρημάτων στη διερεύνηση του μεσοθωρακίου με αξονική τομογραφία θώρακα είναι περίπου 5% και επομένως, με δεδομένη αρνητική εξέταση του μεσοθωρακίου με YT θώρακα, οι ασθενείς δύνανται να οδηγηθούν σε θωρακοτομή χωρίς χειρουργική σταδιοποίηση με μεσοθωρακοσκόπηση ή πρόσθια μεσοθωρακοτομή, με 95% πιθανότητα να μην έχουν εντόπιση της νόσου στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες^{2,3,6}.

Υπάρχουν όμως και άλλες σειρές που εντοπίζουν το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών ευρημάτων σε 14%-19,6% και οι οποίες βρίσκονται σε συμφωνία με τα δικά μας αποτελέσματα^{1,7-11}. Τα ψευδώς αρνητικά ευρήματα έχουν κύρια την εντόπισή τους στις θέσεις λεμφαδένων 10 αριστερά (N₁ νόσος) και υπό την τροπίδα (θέση No 7)^{1,9,10}. Υπάρχει η άποψη ότι όταν πρόκειται για αδενοκαρκίνωμα ή μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα με οποιοδήποτε T ή πρόκειται για T3 καρκίνωμα ή χειρουργήσιμη T4 βλάβη, πρέπει οπωσδήποτε να προηγείται της θωρακοτομής η μεσοθωρακοσκόπηση, ακόμη και με αρνητική για λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου YT θώρακα, για πληρέστερη προεγχειρητική σταδιοποίηση, απόψεις που δεν ενστερνιστήκαμε στην αντιμετώπιση των περιστατικών της μελέτης μας στην τριετία που αναφέρεται η μελέτη^{1,2}.

Ο τυπικός λεμφαδενικός καθαρισμός του μεσοθωρακίου πρέπει να γίνεται για τους εξής λόγους: i) η μικροσκοπική εξέταση και μόνο αποκαλύπτει το αληθές στάδιο του καρκίνου του πνεύμονα, ii) η ακριβής γνώση του σταδίου του καρκίνου του πνεύμονα οδηγεί στην πιο αποτελεσματική θεραπεία, iii) ο πλήρης λεμφαδενικός καθαρισμός του μεσοθωρακίου δεν αυξάνει τον εγχειρητικό κίνδυνο, την εγχειρητική θνητότητα και δεν επηρεάζει την ποιότητα ζωής μετεγχειρητικά, iv) αρκετοί χειρουργοί αναφέρουν αυξημένη επιβίωση μετά ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό του μεσοθωρακίου και στο στάδιο IIIa, v) μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν μεταστάσεις σε αδένες του μεσοθωρακίου (N2 νόσο) χωρίς να υπάρχει αντίστοιχη προσβολή των αδένων της πύλης του πνεύμονα (skipping metastases)^{1,2,4,6,8,9,11,12}. Βιβλιογραφικώς, οι ασθενείς με N₂ νόσο (ανακαλύπτεται στην

εγχείρηση, μη γνωστή προεγχειρητικά) που θα ωφεληθούν από το ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό του μεσοθωρακίου και την εκτομή του πνευμονικού παρεγχύματος, σε συνδυασμό με μετεγχειρητική ακτινοβολία και χημειοθεραπεία, είναι οι ασθενείς με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: i) μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα, ii) ομόπλευρη της πρωτοπαθούς εστίας προσβολή των λεμφαδένων, όταν αυτοί είναι περιβεβλημένοι από λίπος και δε συμφύονται με την τραχεία, την τροπίδα ή τα μεγάλα αγγεία, iii) αφαίρεση όλου του μακροσκοπικά εμφανούς όγκου, ενώ το ανώτερο μεσοθωράκιο (θέσεις 1, 2, 3) πρέπει να είναι ελεύθερο από τη νόσο². Η 5ετής επιβίωση σε αυτούς τους ασθενείς είναι βιβλιογραφικά από 20% μέχρι και 30% (σε συνδυασμό πάντα με μετεγχειρητική επικουρική ακτινοβολία του μεσοθωρακίου, χημειοθεραπεία και με απαραίτητη προϋπόθεση τη ριζική εκτομή) ανεξάρτητα από το αν έγινε ή όχι προεγχειρητικώς μεσοθωρακοσκόπηση^{1,2,4,6,8}.

Οι ασθενείς της μελέτης, με αρνητική YT θώρακα για προσβολή λεμφαδένων του μεσοθωρακίου και θετικούς λεμφαδένες στη μικροσκοπική εξέταση του παρασκευάσματος του "τυπικού" λεμφαδενικού καθαρισμού, αντιπροσωπεύουν ακριβώς αυτή την κατηγορία ασθενών με N₂ νόσο που θα ωφεληθεί από τη θωρακοτομή και για το λόγο αυτό δεν πρέπει να γίνει υποσταδιοποίηση, ατελής εκτομή και στέρηση της επικουρικής θεραπείας, συνεπεία ενός μη επαρκούς λεμφαδενικού καθαρισμού του μεσοθωρακίου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Το ποσοστό υποσταδιοποίησης, που αφορά στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, με βάση την YT θώρακα, σε ασθενείς με καρκίνωμα του πνεύμονα και προεγχειρητική σταδιοποίηση T₁₋₂N₀M₀ ανέρχεται σε 18% περίπου. Το γεγονός αυτό καθιστά τον τυπικό λεμφαδενικό καθαρισμό του μεσοθωρακίου επιβεβλημένο σε κάθε θωρακοτομή για καρκίνωμα του πνεύμονα για την ακριβή σταδιοποίηση της νόσου. Ο χαμηλός βαθμός διαφοροποίησης του νεοπλάσματος έχει αυξημένη πιθανότητα λεμφαδενικής συμμετοχής, ανεξάρτητα από το μέγεθος των λεμφαδένων.

2. Οι ασθενείς με προεγχειρητική σταδιοποίηση T₁₋₂N₀M₀ με βάση την YT θώρακα, μπορούν να οδηγηθούν σε θωρακοτομή προς εκτομή του όγκου και ριζικό λεμφαδενικό καθαρισμό μεσοθωρακίου, χωρίς πρότερη

χειρουργική σταδιοποίηση της νόσου τους. Οι ασθενείς αυτοί, σε περίπτωση μονοεστιακής μικροσκοπικής προσβολής των αδένων του μεσοθωρακίου, αποτελούν το ποσοστό των ασθενών με N₂ νόσο, που σε συνδυασμό

με μετεγχειρητική ακτινοβολία του μεσοθωρακίου και χημειοθεραπεία, θα ωφεληθούν από τη ριζική εκτομή της νόσου τους.

SUMMARY

Mediastinal lymph node involvement in patients with primary lung carcinoma and preoperative staging T₁₋₂N₀M₀

A. Lioulas, C. Foroulis, C. Kotoulas, M. Konstantinou

*The aim of our retrospective study is to evaluate the value of Computed Tomography (CT) of the chest, for the preoperative staging of the mediastinum, in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients, when mediastinal and hilar lymph nodes of more than 1 cm in diameter are not apparent in CT. During the three years study period (1996-1998), one hundred fifty patients underwent thoracotomy and pulmonary parenchyma resection for T₁₋₂N₀M₀ primary lung cancer, according to bronchoscopic findings and chest, brain, abdomen CT and bone scanning findings. Formal mediastinal lymph node dissection was performed in all 150 patients. Twenty seven patients (18%), with preoperative staging T₁₋₂N₀M₀, had metastatic involvement to ipsilateral mediastinal lymph nodes (N₂ disease) at microscopic examination. Out of these patients, 14,7% had squamous cell carcinoma, 20,83% adenocarcinoma and 20% large cell carcinoma. Formal mediastinal lymph node dissection modifies preoperative lung cancer staging and prognosis in serious percentage (18%) of NSCLC patients who are preoperatively classified as T₁₋₂N₀M₀ and consequently impose the need for postoperative adjuvant therapy. Poorly differentiated neoplasms, independent of cell type, have increased chance of mediastinal lymph node involvement, despite the normal size of lymph nodes in chest CT. **Pneumon 2000, 13 (3): 213-218***

Key words: Lung cancer staging, chest computed tomography, formal mediastinal lymph node dissection

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pearson FG. Staging of the mediastinum. Role of the Mediastinoscopy and Computed Tomography. Chest 1993; 103 (4): 346-348. (supplement)
2. Daly BDT, Mueller JD, Faling LG, Diehl JT, Bankoff MS, Karp DD, Rand WM. N₂ lung cancer: Outcome in patients with false-negative computed tomographic scans of the chest. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105(5): 904-911.
3. Shields TW. Lung Cancer. Diagnosis and Staging. In Baue A, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS (eds), Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery, fifth edition, Prentice-Hall International INC, New Jersey, 1991 vol. 1, chapter 21, p:348.
4. Naruke Tsuguo. Mediastinal Lymph Node Dissection. In Shields TW. (eds), General Thoracic Surgery, 4th edition, Williams and Wilkins Editions, Philadelphia, 1994 vol. 1, chapter 33, p: 469-480.
5. Mountain Clifton. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111 (6): 1710-1717.
6. Shields TW, Robinson PG, Radosevich JA. Metastasis of bronchial carcinoma. In Shields T.W. (eds), General Thoracic Surgery, 4th edition, Williams and Wilkins Editions, Philadelphia, 1994 vol. 2, chapter 86, p: 1111-1113.
7. Shields JB, Wolverson MK. Thoracic Imaging. In Baue A, Geha AS, Hammond G.L, Laks H, Naunheim KS (eds), Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery, 5th edition, Prentice-Hall International INC, New Jersey 1991 vol. 1, chapter 8, p. 126.
8. Antypas G, Bolanos N, Gregorakos L, Bathrelou ST. Comparison of the results of the CT scan and the radical lymph node dissection of the mediastinum in lung cancer. In Antypas G. (eds), Proceedings of the 1st Mediterranean Congress of Interventional Diagnosis for Tho-

- rax Diseases, Monduzzi Editore, Bologna-Italy, 1996 p. 291-295.
9. Takizqawa T, Terashima M, Koike T, Akamatsu H, Kurita Y, Yokohama A. Mediastinal Lymph Node Metastasis in Patients with Clinical Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 248-252.
 10. Gross B, Blazer GM, Orringer MB, Spizarny DL, Flint A. Bronchogenic Carcinoma Metastatic to Normal-sized Lymph Nodes: Frequency and Significance. *Radiology* 1998; 166: 71-74.
 11. Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M, Matsumoto T, Matsunaga N, Sugi K, Esato K. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. *Thorax* 1995; 50:1267-1269.
 12. Burt M, Martini N. Surgical Treatment of N₂ Disease (Mediastinal Lymph Node Metastases) in Patients with Non-Small Cell Carcinoma. In Baue A, Geha A.S, Hammond G.L, Laks H, Naunheim K.S. (eds), *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*, fifth edition, Prentice-Hall International INC, New Jersey 1991 vol. 1, chapter 22, p. 362-366.

Η διάρκεια του πυρετού σε ασθενείς με φυματίωση υπό αντιφυματική αγωγή

Ν. Μάρκου¹
Α. Μπάστας²
Μ. Κανακάκη³
Π. Μυριανθεύς³
Δ. Πολυζωγόπουλος²

¹ΜΕΘ - Β ΚΑΤ, ²4η Πνευμονολογική Κλινική - ΠΓΝΝΘΑ «Σωτηρία», ³ΜΕΘ ΓΟΝΚ «Αγ Ανάργυροι»

Λέξεις κλειδιά: Φυματίωση, πυρετός, αντιφυματική αγωγή, απυρεξία

Αλληλογραφία:
Κανακάκη Μαρία, Τσοπανάκου 9, 114 75 Αθήνα,
τηλ.: 6437022

Η εργασία παρελήφθη στις 20/01/2000 και εγκρίθηκε προς δημοσίευση στις 07/09/2000.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Ο πυρετός είναι βασικό σύμπτωμα των ασθενών με φυματίωση. Σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία, το 93% των ασθενών απυρετεί εντός δύο εβδομάδων από την έναρξη αντιφυματικής αγωγής, παρατηρούνται όμως και περιπτώσεις με παρατεταμένη διάρκεια πυρετού.

Μελετήσαμε προοπτικά 111 ενήλικες με ενεργό ενδοθωρακική φυματίωση που νοσηλεύθηκαν στην 4η Πνευμονολογική Κλινική του ΠΓΝΝΘΑ «Σωτηρία» από 1/11/1992 μέχρι 1/8/1996. Εξ αυτών, οι 59 (το 53,2% του συνόλου) εμφάνιζαν πυρετό κατά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής. Η ακτινολογική έκταση και τα θετικά επιχρίσματα πτυέλων ήταν οι μόνες ανεξάρτητες μεταβλητές που σχετίζονταν με τη διάρκεια του πυρετού (λογιστική παλινδρόμηση, $p < 0,01$).

Από τους ασθενείς με πυρετό, το 39% απυρέτησε το πρώτο τρίμημο της αντιφυματικής αγωγής, το 37% μεταξύ της 4ης και 7ης ημέρας και το 7% τη δεύτερη εβδομάδα. Όψιμη απυρεξία (> 2 εβδομάδες) παρατηρήθηκε στο 17% (σε όλους σχεδόν η διάρκεια του πυρετού υπερέβαινε τις τρεις εβδομάδες). Οι μόνες ανεξάρτητες μεταβλητές που σχετίζονταν με παρατεταμένη διάρκεια πυρετού ήταν ιστορικό αλκοολισμού ($p=0,011$) και παρουσία βρογχογενούς διασποράς στην ακτινογραφία θώρακα ($p=0,008$) (γραμμική παλινδρόμηση).

Συμπεραίνουμε ότι η παρατεταμένη διάρκεια του πυρετού δεν είναι ασυνήθιστη σε ασθενείς υπό αντιφυματική αγωγή. *Πνεύμων 2000, 13 (3): 219-225*

Ο πυρετός αποτελεί μια από τις σημαντικότερες κλινικές εκδηλώσεις της φυματίωσης. Ο χρόνος που απαιτείται για την εμφάνιση απυρεξίας σε ασθενείς υπό αντιφυματική αγωγή ποικίλλει σημαντικά από ασθενή σε ασθενή. Στις σειρές που έχουν δημοσιευθεί δεν υπάρχει απόλυτη ομοφωνία¹⁻⁵. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, η παρατεταμένη διάρκεια του

πυρετού υπό αντιφυματική αγωγή είναι αρκετά συνηθισμένη^{1,2,5} ενώ άλλοι αντίθετα^{3,4} διαπιστώνουν ότι το σύνολο σχεδόν των ασθενών απυρετούν την πρώτη ή δεύτερη εβδομάδα θεραπείας.

Ο χρόνος στον οποίο απυρετούν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αντιφυματική αγωγή καθορίζει κλινικές αποφάσεις π.χ. για τη διάρκεια του θεραπευτικού τεστ σε ασθενείς με πυρετό αγνώστου αιτιολογίας ή για την αναζήτηση άλλων υποκείμενων αιτίων πυρετού σε περιπτώσεις που παρατείνεται η διάρκεια⁶. Αποφασίσαμε έτσι να μελετήσουμε στους ασθενείς ενός ελληνικού πνευμονολογικού - φυματιολογικού τμήματος: α) τη συχνότητα παρουσίας πυρετού σε ασθενείς με φυματίωση κατά την έναρξη αντιφυματικής αγωγής και τους παράγοντες με τους οποίους συναρτάται η παρουσία πυρετού και β) τη διάρκεια του πυρετού από την έναρξη αντιφυματικής αγωγής και τους παράγοντες που την επηρεάζουν.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Προοπτική μελέτη που αφορούσε 114 ενήλικες με ενεργό ενδοθωρακική φυματίωση που νοσηλεύθηκαν στην 4^η Πνευμονολογική Κλινική του ΠΓΝΝΘΑ «Σωτηρία» από 1/11/1992 μέχρι 1/8/1996. Εκ των 114 ασθενών αποκλείστηκαν από τη μελέτη 2 ασθενείς που η πορεία τους επιπλέχθηκε από αναμφισβήτητη μικροβιακή πνευμονία (ακτινολογική επιδείνωση, πολυμορφοπυρήνωση, θετική καλλιέργεια πτυέλων, άφθονη πυώδης απόχρεμψη και στη μια περίπτωση και θετική αιμοκαλλιέργεια) και ένας ασθενής με παράταση του πυρετού που οφειλόταν σε φαρμακευτική αντίδραση στη στρεπτομυκίνη.

Τελικά μελετήθηκαν 111 άτομα εκ των οποίων 81 άνδρες και 30 γυναίκες. Εκ των ασθενών το 3,6% είχε ταυτόχρονα καρκίνο πνεύμονα, 13,5% έκανε κατάχρηση οινόπνεύματος, 16,2% εμφάνιζε διαταραχές θρέψης, 9% είχε μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, 9,9% εμφάνιζε άλλα νοσήματα σχετιζόμενα με ανοσολογική (αιματολογικές νεοπλασίες, κορτικοστεροειδή, νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και σε δύο περιπτώσεις AIDS). Η φυλή των ασθενών και η παρουσία υποκείμενων νοσημάτων φαίνεται στους πίνακες 1 και 2. Στον πίνακα 3 φαίνονται ακτινολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Πίνακας 1. Κατανομή των ασθενών κατά φυλή

Έλληνες	93
Λευκοί από Ανατολική Ευρώπη	7
Έλληνες μουσουλμάνοι, μετανάστες από Μέση Ανατολή	7
Νέγροι	4
Σύνολο	111

Πίνακας 2. Υποκείμενα νοσήματα

Καρκίνος πνεύμονα	3,6%
Αλκοολισμός	13,5%
Διαταραχές θρέψης	16,2%
Μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης	9%
Άλλα νοσήματα σχετιζόμενα με ανοσολογική έκπτωση (αιματολογικές νεοπλασίες, κορτικοστεροειδή, αιμοκάθαρση, AIDS)	9,9%

Πίνακας 3. Ακτινολογικά δεδομένα των ασθενών

Περιορισμένη νόσος	17
Μετρίως εκτεταμένη	31
Λίαν εκτεταμένη	52
Κοιλότητες	55
Πλευριτική συλλογή	11
Βρογχογενής διασπορά	23

Αξιολογήθηκαν επιπλέον:

- Το βακτηριολογικό φορτίο (ασθενείς με θετικά επιχρίσματα [66,7%] έναντι ασθενών με θετικές μόνο τις καλλιέργειες για β Koch [23,4%] ή χωρίς βακτηριολογική επιβεβαίωση [9,9%]).
- Η ακτινολογική έκταση της νόσου.
- Η παρουσία κοιλοτήτων, εξιδρωματικών ή ινωδοσκληρυντικών στοιχείων, τμηματικών βλαβών και τυρώδους πνευμονίας, πλευριτικής συλλογής, βρογχογενούς διασποράς και κεγχορειδούς φυματίωσης.
- Η παρουσία λεμφοπενίας (λεμφοκύτταρα < 1000/dl [18,9%]).
- Πολυμορφοπύρηνα > 8000/dl (22,5%).
- Λευκωματίνη ορού < 3,5 g% (30,6%).
- Na ορού < 134 mEq/l (3,6%).

- Η παρουσία ταχύτητας καθίζησης άνω των 60 mm (49,5% των ασθενών).
- Η φυματινοαντίδραση (θετική στο 83,8%).
- Η παρουσία υποτροπής της νόσου (8,1% των ασθενών).
- Η υποτροπή λόγω ανεπαρκούς αντιφυματικής αγωγής στο παρελθόν (1/3 των ασθενών με υποτροπή).
- Το είδος της αγωγής. Διακρίναμε δύο ομάδες ασθενών και συγκεκριμένα, άτομα που έλαβαν τετραπλό σχήμα με πυραζιναμίδη (41,4%) και άτομα που έλαβαν τριπλό σχήμα με ριφαμπικίνη (55%).
- Θετικές καλλιέργειες για κοινά μικρόβια.
- Λήψη αντιβίωσης για κοινά μικρόβια, παράλληλα με την αντιφυματική αγωγή.

Οι ασθενείς παρέμεναν εντός του νοσοκομείου μέχρι την επίτευξη απυρεξίας και η φαρμακευτική αγωγή λαμβανόταν υπό την άμεση επίβλεψη του νοσηλευτικού προσωπικού. Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε τρίωρη θερμομέτρηση. Θεωρήθηκε ότι ένας ασθενής απυρετεί εφόσον είχε θερμοκρασία μασχάλης $< 37,3^{\circ}\text{C}$ επί τουλάχιστον δύο εικοσιτετράωρα. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου SPSS.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Διαπιστώθηκε ότι κατά την έναρξη αντιφυματικής αγωγής το 53,2% των ασθενών (58 άτομα) εμφάνιζε θερμοκρασία μασχάλης $\geq 37,3^{\circ}\text{C}$ και το 39% (23 άτομα) θερμοκρασία $> 38,3^{\circ}\text{C}$.

Εφαρμόζοντας δοκιμασία λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression) διαπιστώθηκε ότι η παρουσία πυρετού σχετιζόταν κατ' αρχήν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($p < 0,01$) με την έκταση της νόσου, την παρουσία θετικών επιχρίσμάτων πτυέλων, λευκωματινής $< 3,5\text{ g/dl}$, παρουσία κοιλιοτήτων, βρογχογενούς διασποράς, τημηματικών βλαβών καθώς και χορήγηση αντιβίωσης για κοινά μικρόβια. Αντίθετα δεν διαπιστώθηκε σχέση με την ηλικία, κατανάλωση αλκοόλ, την παρουσία υποσιτισμού, μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη ή άλλων παραγόντων ανοσοκαταστολής, το φύλο και τη φυλή, την παρουσία εξιδρωματικών ή ινωδοσκληρυντικών βλαβών, την παρουσία πλευριτικής συλλογής, τις θετικές καλλιέργειες για κοινά μικρόβια, την ταχύτητα καθίζησης και το επίπεδο λεμφοκυττάρων, πολυμορφοπύρηνων και νατρίου ορού.

Περαιτέρω ανάλυση με διαδικασίες συσχέτισης, έδειξε ότι μεταξύ πολλών από τις παραπάνω παραμέτρους υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p < 0,05$). Όταν αυτές οι συσχετίσεις ελήφθησαν υπόψη διαπιστώθηκε ότι οι μόνες ανεξάρτητες μεταβλητές που επηρέαζαν την παρουσία πυρετού ήταν η ύπαρξη ακτινολογικά εκτεταμένης νόσου και τα θετικά επιχρίσματα πτυέλων ($p < 0,01$, λογιστική παλινδρόμηση). Ειδικότερα, σε ασθενείς με αρνητικά άμεσα επιχρίσματα πτυέλων και μη εκτεταμένη νόσο, ο σχετικός κίνδυνος παρουσίας πυρετού ήταν 12,8%. Σε ασθενείς με αρνητικά επιχρίσματα και εκτεταμένη νόσο ο σχετικός κίνδυνος ανερχόταν σε 35,5%, ενώ επί θετικών επιχρίσμάτων και μη εκτεταμένης νόσου ανερχόταν σε 54,84%. Τέλος, σε ασθενείς με θετικά επιχρίσματα και εκτεταμένη νόσο έφτανε το 82%.

Όσον αφορά στη διάρκεια του πυρετού από την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής είχαμε τα ακόλουθα ευρήματα (Πίνακας 4):

α) Στο πρώτο τριήμερο ο πυρετός υφέθηκε σε 23 άτομα (39% των ασθενών με πυρετό).

β) Μεταξύ 4^{ης} και 7^{ης} ημέρας ο πυρετός υφέθηκε 21 άτο-

Πίνακας 4. Πυρετός και αντιφυματική αγωγή. Άξονας χ: 0 = απουσία πυρετού, 1 = απυρεξία την 1^η-3^η ημέρα, 2 = απυρεξία την 4^η-7^η ημέρα, 3 = απυρεξία τη δεύτερη εβδομάδα, 4 = απυρεξία την τρίτη εβδομάδα, 5 = απυρεξία μετά την τρίτη εβδομάδα. Άξονας ψ: αριθμός ασθενών

- μα (37%). Έτσι συνολικά την πρώτη εβδομάδα ο πυρετός είχε υφεθεί σε ποσοστό 76% των ασθενών.
- γ) Την δεύτερη εβδομάδα ο πυρετός υφέθηκε σε 4 άτομα (7%).
- δ) Την τρίτη εβδομάδα ο πυρετός υφέθηκε σε 1 άτομο (1,6%).
- ε) Η διάρκεια του πυρετού υπερέβη τις τρεις εβδομάδες σε 9 άτομα (15,4% των ασθενών). Η μεγαλύτερη διάρκεια πυρετού ήταν 105 ημέρες και αφορούσε ασθενή με εκτεταμένη αμφοτερόπλευρη σπληαινώδη νόσο και τυρώδη πνευμονία. Στους υπόλοιπους 8 ασθενείς αυτής της ομάδας, η διάρκεια του πυρετού ήταν 22, 30, 41, 48, 52, 57 και 64 ημέρες. Σε κανένα από αυτούς τους ασθενείς δεν υπήρχε άλλο προφανές αίτιο πυρετού πλην της φυματίωσης.

Η διάρκεια του πυρετού σχετίζεται θετικά ($p < 0,01$ -δοκιμασία χ^2) με τις ακόλουθες μεταβλητές: α) Παρουσία εκτεταμένης νόσου, β) κοιλότητες, γ) βρογχογενής διασπορά, δ) θετικά άμεσα επιχρίσματα πτυέλων, ε) κατανάλωση οινόπνευματος, στ) παρουσία παραγόντων ανοσοκαταστολής (υποσιτισμός, διαβήτης, νεοπλασίες), ζ) υπολευκωματιναιμία, η) πολυμορφοπυρήνωση, θ) χορήγηση αντιβίωσης για κοινά μικρόβια, ενώ είναι ανεξάρτητη από την ηλικία και το είδος της αντιφυματικής αγωγής (τριπλό σχήμα με ριφαμπικίνη ή τετραπλό σχήμα με πυραζιναμίδη).

Ακολούθησε περαιτέρω μελέτη των σχετιζομένων με τη διάρκεια του πυρετού παραμέτρων, με τη μέθοδο της γραμμικής παλινδρόμησης. Η διάρκεια του πυρετού σε αυτήν τη φάση εκτιμήθηκε ως πρόωμη (δύο πρώτες εβδομάδες) και όψιμη (μετά τις δύο πρώτες εβδομάδες) απυρεξία. Διαπιστώθηκε έτσι, ότι οι μόνες ανεξάρτητες μεταβλητές που επηρεάζουν τη διάρκεια του πυρετού είναι α) η κατανάλωση οινόπνευματος ($p = 0,011$) και β) η παρουσία βρογχογενούς διασποράς ($p = 0,008$). Ο συντελεστής γραμμικής παλινδρόμησης για την κατάχρηση οινόπνευματος είναι 0,411 και για τη βρογχογενή διασπορά 0,279.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο πυρετός αποτελεί συνήθη αλλά όχι απαραίτητη κλινική εκδήλωση της φυματίωσης. Σε παλαιότερες μελέτες η συχνότητα εμφάνισης πυρετού κυμαίνεται από 21- 79%^{2,4,7-9}. Σε αρχικά στάδια της νόσου οι μισοί

ή και περισσότεροι ασθενείς δεν εμφανίζουν πυρετό. Ο πυρετός γίνεται πιο συχνός στην πορεία της νόσου, καθώς η νόσος εξελίσσεται και τα εξιδρωματικά στοιχεία αυξάνονται¹⁰. Οι ασθενείς με πυρετό έχουν συνήθως πιο εκτεταμένη νόσο^{2,4} και θετικά επιχρίσματα πτυέλων^{2,3}, εμφανίζουν δε συχνότερα λεμφοπενία και υπολευκωματιναιμία και άλλα συνοδά συμπτώματα κατά την προσέλευση^{2,3}. Χωρίς να υπάρχει ομοφωνία, ίσως ο πυρετός να είναι λιγότερο συχνό σύμπτωμα στην τρίτη ηλικία σε σύγκριση με νεότερους ενήλικες^{4,10-14}. Στη μελέτη μας πάντως η ηλικία δεν επηρέαζε ούτε την παρουσία ούτε τη διάρκεια του πυρετού. Δεν υπάρχει ομοφωνία για τη συσχέτιση του πυρετού με την παρουσία κοιλοτήτων^{2,4}, το θήλυ φύλο^{2,4} και την κατανάλωση αλκοόλ^{2,3}. Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι η πιθανότητα παρουσίας πυρετού είναι μεγαλύτερη σε περίπτωση υποτροπής της νόσου⁴.

Όσον αφορά στη διάρκεια του πυρετού υπό αντιφυματική αγωγή, οι Berger HW και Rosenbaum I¹, το 1968, διαπιστώνουν με χορήγηση ισονιαζίδης και PAS με ή χωρίς στρεπτομυκίνη απυρεξία εντός 2 εβδομάδων στο 66% των ασθενών με πυρετό και στις 3 εβδομάδες στο 70%, ενώ στο 14% των ασθενών η διάρκεια του πυρετού υπερέβαινε τους δύο μήνες με μέγιστη διάρκεια τις 125 ημέρες. Διάρκεια πυρετού > 3 εβδομάδες σχετιζόταν με εκτεταμένη νόσο, θετικό παρασκεύασμα πτυέλων, παρουσία αναιμίας ενώ δεν σχετιζόταν με ηλικία, φυλή, διάρκεια συμπτωμάτων, απώλεια βάρους, νυχτερινές επιδρώσεις, αιμόπτυση, ιστορικό αλκοολισμού, λευκά, ΤΚΕ ή φάρμακα.

Οι Kiblawi et al², κατέληξαν σε ανάλογα συμπεράσματα το 1981, παρότι ότι στην αντιφυματική αγωγή έχει πλέον προστεθεί η ριφαμπικίνη και η αιθαμβουτόλη. Στο 64% είχαμε απυρεξία εντός 2 εβδομάδων ενώ στους υπόλοιπους παρατεταμένη διάρκεια πυρετού (μέχρι 109 ημέρες). Μεταξύ των δύο ομάδων δεν υπήρχαν διαφορές στη συχνότητα οξείας μέθης, παρουσία άλλων συμπτωμάτων κατά την εισαγωγή, την παρουσία κοιλοτήτων ή πολυάριθμων οξεάντοχων βακίλλων στην απλή μικροσκοπήση ή στη χρήση ριφαμπικίνης. Ωστόσο οι ασθενείς με παρατεταμένο πυρετό είχαν πολύ πιο εκτεταμένη νόσο και θερμοκρασία $> 38,8^\circ \text{C}$ κατά την εισαγωγή. Επίσης, δεν βρέθηκαν διαφορές σε δείκτες μικροβιακής λοίμωξης (αυξημένα λευκά, καλλιέργειες πτυέλων για κοινά μικρόβια, αιμοκαλλιέργειες,

χορήγηση αντιβίωσης) μεταξύ των δύο ομάδων.

Σε νεότερη προοπτική μελέτη³ με περισσότερα περιστατικά (161 ασθενείς έναντι των 80 ασθενών της μελέτης των Berger HW και Rosenbaum I¹ και των 75 της μελέτης των Kiblawi et al²), σε ποσοστό 89% των ασθενών ο πυρετός υφέθηκε εντός της πρώτης εβδομάδας, το 93% στις δύο εβδομάδες και η μέγιστη διάρκεια του πυρετού δεν υπερέβαινε τις 87 ημέρες. Οι ασθενείς έπαιρναν σχεδόν αποκλειστικά εξάμηνο σχήμα με πυραζιναμίδη. Στη μελέτη αυτή, διάρκεια πυρετού > 7 ημέρες σχετιζόταν με αλκοολισμό, θερμοκρασία > 38,8°C, αναιμία, υπονατριαιμία, υπολευκοματιναιμία, όχι όμως με παρουσία λεμφοπενίας, σπληναιώδους νόσου ή με αντίσταση σε πρωτεύον αντιφυματικό.

Στην αναδρομική μελέτη από την Ταϊβάν που αναφέρθηκε ήδη⁴, οι περισσότεροι ασθενείς ελάμβαναν τριπλή εννεάμηνη αντιφυματική αγωγή. Στο 22% ο πυρετός υφέθηκε στις πρώτες τρεις ημέρες, στο 74% στη μια εβδομάδα και στο 93% στις δύο εβδομάδες. Στις 4 εβδομάδες ο πυρετός είχε υφεί σε όλους τους ασθενείς, εκτός από έναν στον οποίο υφέθηκε στις 52 ημέρες. Ελέγχθηκε η σχέση της διάρκειας του πυρετού με την ηλικία, το φύλο, την παρουσία ανοσοκαταστολής, την υποτροπή, την παρουσία εξωπνευμονικής νόσου, την ακτινολογική έκταση και την παρουσία κοιλότητων, και την ανοχή σε πρωτεύον αντιφυματικό. Κανένας από τους παραπάνω παράγοντες δεν φάνηκε να σχετίζεται με τη διάρκεια του πυρετού.

Ας προστεθεί ότι στην τελευταία μελέτη, από τους 305 εμπύρετους ασθενείς, στους 60 η διάρκεια του πυρετού δεν είχε καταγραφεί και δεν ελήφθη υπόψη στις παραπάνω εκτιμήσεις. Ας σημειωθεί ότι και στη μελέτη των Barnes PF et al³ για 21 εκ των 106 ασθενών με πυρετό δεν γνωρίζουμε το χρόνο ύφεσης του πυρετού καθώς εξήλθαν από το νοσοκομείο απύρετοι.

Οι Barnes PF et al³ υπέθεσαν ότι η ταχεία απυρεξία στους ασθενείς τους σχετιζόταν με τη χρήση εξάμηνου σχήματος με πυραζιναμίδη, καθώς όμως όλοι σχεδόν οι ασθενείς στη μελέτη τους έπαιρναν το ίδιο σχήμα δεν είχαν τη δυνατότητα ελέγχου της παραπάνω υπόθεσης. Το γεγονός ότι στη μελέτη μας οι μισοί περίπου ασθενείς ελάμβαναν εννεάμηνη αντιφυματική αγωγή και οι άλλοι μισοί εξάμηνο σχήμα με πυραζιναμίδη, μας επέτρεψε να συγκρίνουμε τα δύο σχήματα όσον αφορά στην επίτευξη απυρεξίας και δεν διαπιστώσαμε διαφορά.

Μια πρόσφατη σειρά από την Ισπανία διαπιστώνει ότι μετά από δύο εβδομάδες θεραπείας, 23% των HIV (-) ασθενών με φυματίωση και πυρετό εξακολουθούσε να πυρέσσει. Δεν διαπιστωνόταν στατιστικά σημαντική διαφορά στο χρόνο εμφάνισης απυρεξίας μεταξύ HIV (+) και HIV (-) ασθενών. Η παράταση του πυρετού σε αυτή τη μελέτη δεν βρέθηκε να σχετίζεται με κανένα ιδιαίτερο παράγοντα⁵.

Οι παράμετροι από τις οποίες διαπιστώσαμε ότι εξαρτάται τελικά η διάρκεια του πυρετού έχουν σχέση με την έκταση και τη βαρύτητα της νόσου (παρουσία εκτεταμένης νόσου, κοιλότητες, βρογχογενής διασπορά) και το μικροβιακό φορτίο. Η υπολευκοματιναιμία θεωρείται επίσης ότι αποτελεί δείκτη εκτεταμένης νόσου. Σε αντίθεση με παλαιότερη μελέτη⁴, διαπιστώνουμε σχέση μεταξύ της διάρκειας του πυρετού και της παρουσίας παραγόντων ανοσοκαταστολής (υποσιτισμός, διαβήτης, νεοπλασίες). Η κατάχρηση οινόπνευματος είναι μια άλλη αιτία ανοσολογικής έκπτωσης που σχετίζεται με αυξημένη ευπάθεια στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης¹⁵. Η σχέση της διάρκειας του πυρετού με το ιστορικό κατανάλωσης οινόπνευματος έχει διαπιστωθεί και σε παλαιότερη μελέτη³. Ο πολύ μικρός αριθμός HIV (+) ασθενών δεν επέτρεψε την αντιμετώπισή τους ως ιδιαίτερης υποομάδας και τους ομαδοποιήσαμε μαζί με ασθενείς με άλλες μορφές ανοσοκαταστολής. Η διαπίστωση συσχέτισης της διάρκειας του πυρετού με την παρουσία πολυμορφοπυρήνωσης και τη χορήγηση αντιβίωσης για κοινά μικρόβια, αφήνει ανοιχτό το θέμα της επίδρασης του βακτηριακού παράγοντα στη διάρκεια του πυρετού. Το γεγονός ότι η διάρκεια του πυρετού δεν σχετιζόταν με την ανεύρεση θετικών καλλιεργείων για κοινά μικρόβια μας κάνει επιφυλακτικούς απέναντι σε μια τέτοια ερμηνεία. Εξάλλου, είναι γνωστό ότι στη φυματίωση η παρουσία πολυμορφοπυρήνωσης δεν είναι ασυνήθιστη (αναφέρονται ποσοστά από 29-57%, καθώς και συσχέτιση με την έκταση της νόσου)¹⁶. Η χορήγηση αντιβίωσης για κοινά μικρόβια μπορεί να αντανάκλα την παρουσία μικροβιακού παράγοντα, θα μπορούσε όμως να σχετίζεται απλά και μόνο με πλέον εκτεταμένη νόσο, με αβεβαιότητα για τη διάγνωση ή με την ανησυχία των θεραπόντων μπροστά στην παράταση του πυρετού.

Πάντως παραπάνω επεξεργασία των στοιχείων με γραμμική παλινδρόμηση, δείχνει ότι από τους παρα-

πάνω παράγοντες οι μόνες ανεξάρτητες μεταβλητές είναι η κατάχρηση οινόπνεύματος και η παρουσία βρογχογενούς διασποράς.

Η παρουσία αντοχής στα αντιφυματικά δεν ελήφθη υπόψη στη στατιστική ανάλυση, καθώς είχαμε μόνο τρεις ασθενείς με αντοχή στα πρωτεύοντα αντιφυματικά στους οποίους και ο πυρετός υφέθηκε εντός των δύο πρώτων εβδομάδων.

Στη μελέτη μας δεν διαπιστώσαμε σχέση μεταξύ διάρκειας πυρετού και φυλής. Ωστόσο, η συντριπτική υπεροχή των ατόμων ελληνικής εθνικότητας και ο πολύ μικρός αριθμός ατόμων άλλων φυλετικών ομάδων αφήνει περιθώρια επιφύλαξης. Παραμένει η πιθανότητα διαφορές των συμπερασμάτων μας από εκείνα άλλων μελετών να σχετίζονται, κατά ένα μέρος τουλάχιστον, με φυλετικές διαφορές. Θα πρέπει να προσθέσουμε ότι διαχωρίσαμε τους μουσουλμάνους της δυτικής Θράκης

από τα άτομα ελληνικής εθνικότητας, καθώς η ομάδα αυτή εμφανίζει ιδιαίτερα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά (ιδιαίτερα υψηλό δείκτη φυματιώδους μόλυνσης).

Συμπεραίνουμε επομένως ότι για τα ελληνικά δεδομένα, η παράταση της διάρκειας του πυρετού πέραν των δύο εβδομάδων σε ασθενείς υπό αντιφυματική αγωγή δεν μπορεί να θεωρηθεί ασυνήθιστο φαινόμενο, ιδίως σε ασθενείς με κατάχρηση οινόπνεύματος ή βρογχογενή διασπορά. Οποσδήποτε, σε περίπτωση τέτοιας παράτασης καλό είναι να εξετάζονται και εναλλακτικά ενδεχόμενα (συνυπάρχουσα λοίμωξη ή νεοπλασία, αντίδραση υπερευαισθησίας στα φάρμακα, αντίσταση στο χορηγούμενο σχήμα, έλλειψη συμμόρφωσης με τη θεραπευτική αγωγή)⁶, χωρίς όμως αυτό καθ' αυτό το γεγονός της παράτασης να δικαιολογεί ιδιαίτερη ανησυχία.

SUMMARY

Presence and duration of fever in patients with tuberculosis under treatment

M. Kanakaki, N. Markou, A. Bastas, P. Myriantheus, D. Polyzogopoulos

*Fever is a prominent symptom in patients with tuberculosis. Although many patients become afebrile early after institution of an antituberculosis regimen, cases of late defervescence may also be seen. Data on the course of fever in patients under treatment are conflicting. We prospectively studied the presence and course of fever in 111 adult inpatients with active tuberculosis, treated in the 4th Dpt of Pulmonary Medicine of the Athens Chest Hospital from 1.11.1992 to 1.81.1996. Out of these patients, 53,2% were efervescent at the initiation of treatment. Radiographic disease extent and positive sputum smears were the only independent variables related to the presence of fever (logistic regression, $p < 0,01$). Of the patients with fever, 39% became afebrile in the first three days of treatment, an additional 37% followed between the 4th and 7th day, and 7% during the second week. Late defervescence (> 2 weeks) was observed in 17% (in almost all of them fever lasted for more than three weeks). Late (> 2 weeks) defervescence was independently related only to a history of alcoholism ($p = 0,011$) and presence of bronchogenic spread ($p = 0,008$) (linear regression). **Conclusion:** Late defervescence is by no means unusual in patients under antituberculous treatment. *Pneumon 2000, 13 (3): 219-225**

Key words: Tuberculosis, fever, antituberculous treatment, apyrexia

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Berger HW, Rosenbaum I. Prolonged fever in patients treated for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97:140-3.
- Kiblawi SSO, Jay SJ, Stonehill RS, Norton J. Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:20-24.
- Barnes PF, Chan LS, Wong SF. The course of fever during treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1987; 68:255-260.
- Tsao TCY, Tsai YH, Lan R, Shieh WB, Lee CH. Fever characteristics in tuberculosis - clinical observation in

- 597 cases. *Chang Gung Med J* 1989; 12:81-88.
5. Moreno S, Baraia J, Parras F, et al. Fever evolution after treatment in patients with tuberculosis and HIV infection. *Rev Clin Esp* 1995; 195:150-3.
 6. Garay SM. Pulmonary tuberculosis. In Rom WN, Garay SM (eds) *Tuberculosis*. Little, Brown and Co. 1st Edition 1995; 373-413.
 7. Cowie RL, Escreet BC. Patterns of pyrexia in pulmonary tuberculosis. *S A Med* 1981; 59:17-28.
 8. Barnes PF, Verdegem TD, Vacho LA, Leedom JM, Overdurf GD. Chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis. New data on an old test. *Chest* 1988; 94:316-20.
 9. Chan CHS, Woo J, Or KKH, Chan RCY, Cheung W. The effect of age on the presentation of patients with tuberculosis. *Tubercle and lung disease* 1995, 76:290-4.
 10. Feingold AO. Tuberculosis without fever. *S Med J* 1975; 68:751-3.
 11. Mathur P, Auten G, Sall R, Levy C, Gordin F. Delayed diagnosis of pulmonary tuberculosis in city hospitals. *Arch Intern Med* 1994; 154:306-10.
 12. Korzeniewska - Kosela M, Krysl J, Muller N, Black W, Allen E, Fitzgerald GM. Tuberculosis in young adults and the elderly. *Chest* 1994; 106:28-32.
 13. Rocha M, Pereira S, Barros H, Seabra J. Does pulmonary tuberculosis change with aging? *Int J Tubercul and Lung Dis* 1997; 1:147-51.
 14. Alvarez S, Shell C, Berk SL. Pulmonary tuberculosis in elderly men. *Am J Med* 1987; 82:602-6.
 15. Cook RT. Alcohol abuse, alcoholism and damage to the immune system – a review. *Alcoholism. Clinical and experimental research* 1998; 22:1927-42.
 16. Goldenberg AS. Hematologic abnormalities and mycobacterial infections. In Rom WN, Garay SM (eds) *Tuberculosis*. Little, Brown and Co. 1st Edition 1995; 645-55.

Περίπτωση χυλοθώρακα σε ασθενή μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη με χρήση έσω μαστικής αρτηρίας

Σ. Πράπας
Ι. Παναγιωτόπουλος
Ε. Ευαγγελάκης
Ι. Σαμαρτζής
Α. Μιχαλόπουλος
Γ. Παλατιανός

Γ' Κ/Χ Τμήμα, Ονάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο,
Αθήνα

Λέξεις κλειδιά: Χυλοθώρακας, εγχείρηση στεφανιαίας παράκαμψης, έσω μαστική αρτηρία

Αλληλογραφία:
Σωτήριος Πράπας, Α. Παναγούλη 32, 166 75 Γλυφάδα, τηλ.: 8949009

Η εργασία παρελήφθη στις 15/03/2000 και εγκρίθηκε προς δημοσίευση στις 07/09/2000.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση ενδιαφέρουσας περίπτωσης χυλοθώρακα σε ασθενή μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη με χρήση αριστερής έσω μαστικής αρτηρίας (ΑΕΜΑ). Περιγράφεται ο τρόπος αντιμετώπισής του και γίνεται ανασκόπηση των νεότερων δεδομένων της βιβλιογραφίας. Ασθενής, ηλικίας 61 ετών, υποβλήθηκε σε διπλή αορτοστεφανιαία παράκαμψη με χρήση ΑΕΜΑ. Κατά την παρασκευή της ΑΕΜΑ αφαιρέθηκε ευμεγέθους παραστερνικός λεμφαδένας, κείμενος στο πρώτο τρίτημόριο της κοίτης της μαστικής αρτηρίας, με χρήση διαθερμίας. Ο ασθενής παρουσίασε χυλοθώρακα μετεγχειρητικά, που επιβεβαιώθηκε εργαστηριακά με την εξέταση του περιεχομένου των σωλήνων παροχέτευσης. Η αντιμετώπιση του ασθενούς έγινε συντηρητικά με χορήγηση άλιπης δίαιτας και ολικής παρεντερικής διατροφής, επί 18 ημέρες. Οι σωλήνες παροχέτευσης αφαιρέθηκαν τη 14^η μετεγχειρητική ημέρα (ΜΗ). Η έκβαση του ασθενούς ήταν επιτυχής. Δεν υπήρξε ένδειξη υποτροπής του χυλοθώρακα κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης (30 μήνες).

Στο πλαίσιο της πρόληψης της επιπλοκής, πρέπει να αποφεύγεται ο διαχωρισμός του λεμφαδενικού ιστού κατά την παρασκευή της ΑΕΜΑ, με διαθερμία. Σε περιπτώσεις, όπως η δική μας, η συντηρητική αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού χυλοθώρακα κρίνεται αποτελεσματική. *Πνεύμων 2000, 13 (3): 226-230*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο χυλοθώρακας αποτελεί μια σπάνια επιπλοκή της ενδοθωρακικής χειρουργικής με συχνότητα εμφάνισης που κυμαίνεται από 0,25 έως 0,50%¹. Η βιβλιογραφία αναφέρει, ότι ελάχιστα περιστατικά συνδέονται με τη χειρουργική των στεφανιαίων αγγείων²⁻⁵. Λόγω της στενής ανατομι-

κής σχέσης της έκφυσης των έσω μαστικών αρτηριών με στοιχεία του λεμφαγγειακού συστήματος, αναμένεται να αυξηθεί η συχνότητα εμφάνισης της επιπλοκής με δεδομένη την αυξανόμενη χρήση των μαστικών αρτηριών ως μοσχευμάτων εκλογής σε εγχειρήσεις επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου.

Παρουσιάζεται περίπτωση χυλοθώρακα σε ασθενή μετά από εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με χρήση αριστερής έσω μαστικής αρτηρίας (ΑΕΜΑ). Περιγράφουμε επίσης τον τρόπο της επιτυχούς αντιμετώπισης της επιπλοκής.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας, ηλικίας 61 ετών, με ιστορικό στεφανιαίας νόσου (2 αγγείων), αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και δυσλιπιδαιμίας υποβλήθηκε σε διπλή αορτοστεφανιαία παράκαμψη για επαναιμάτωση του μυοκαρδίου. Μετά από τυπική μέση στερνοτομή, παρασκευάστηκε η ΑΕΜΑ από το ύψος του διαφράγματος μέχρι του επιπέδου της υποκλειδίου φλέβας. Ο μεσαυλικός υπεζωκότας του αριστερού ημιθώρακιού διανοίχθηκε ευρέως στη διάρκεια των χειρουργικών χειρισμών. Αξιοσημείωτο ήταν το γεγονός της ύπαρξης ευμεγέθους παραστερνικού λεμφαδένος (μεγέθους αμυγδαλού), στο ύψος του δεύτερου μεσοπλεύριου διαστήματος. Ο διαχωρισμός, για την αφαίρεση του λεμφαδένα από τον κρημνό της ΑΕΜΑ και την έσω επιφάνεια του θωρακικού τοιχώματος, έγινε με χρήση διαθερμίας. Στη φάση εκείνη, δεν διαπιστώθηκε εκροή χυλού από ορατό λεμφαγγείο της περιοχής. Με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας και αποκλεισμό της αορτής έγινε αναστόμωση της έμμισχης ΑΕΜΑ στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και ενός φλεβικού μοσχεύματος μείζονος σαφηνούς στον επιχείλιο κλάδο της περισπωμένης στεφανιαίας αρτηρίας. Κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, το μυοκάρδιο προστατεύθηκε με χορήγηση αμφίδρομης αιματικής, ψυχρής καρδιοπληγίας. Η διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας ήταν 64 λεπτά και ο αποκλεισμός της αορτής 37 λεπτά.

Η έξοδος από την εξωσωματική κυκλοφορία και η άμεση μετεγχειρητική πορεία του ασθενούς ήταν ομαλές. Ωστόσο, το απόγευμα της πρώτης μετεγχειρητικής ημέρας (ΜΗ) διαπιστώθηκε η παρουσία σταδιακά αυ-

ξανόμενου “χυλώδους” εκκρίματος στους σωλήνες παροχέτευσης αντί του τυπικού, προοδευτικά μειούμενου, οροϊνώδους υλικού (Εικόνα 1). Η εργαστηριακή ανάλυση του δείγματος του εκκρίματος επιβεβαίωσε τη διάγνωση του χυλοθώρακα. Από τη 2η ΜΗ ο ασθενής τέθηκε σε άλιπη δίαιτα. Ο παραγόμενος χυλός τις πρώτες τρεις μετεγχειρητικές ημέρες κυμάνθηκε από 600 έως 800 κυβικά εκατοστά (κ.ε.) ημερησίως. Από την 4^η έως την 6^η ΜΗ, η ποσότητα μειώθηκε σε 300 κ.ε. ημερησίως. Από την 7^η έως τη 12^η ΜΗ και ενώ ο ασθενής ελάμβανε ολική παρεντερική διατροφή, παρατηρήθηκε προοδευτική μείωση του παροχετευόμενου χυλού μέχρι του επιπέδου των 30 κ.ε. περίπου.

Εμφάνιση υψηλού πυρετού με ρίγος τη 12^η ΜΗ οδήγησε σε διακοπή της παρεντερικής και σε επανέναρξη της άλιπης διαίτας από το στόμα. Η καλλιέργεια του



Εικόνα 1. Οι σωλήνες παροχέτευσης του θώρακα με τον απεκκρινόμενο χυλό.

άκρου του καθετήρα της κεντρικής φλεβικής γραμμής που χρησιμοποιείτο για τη χορήγηση παρεντερικής διατροφής, απεκάλυψε ανάπτυξη επιδερμικού σταφυλοκόκου (*Staph. epidermidis*). Η καλλιέργεια του διαλύματος υπήρξε αρνητική. Ο ασθενής τέθηκε σε ενδοφλέβια αντισταφυλοκοκκική αγωγή και η λοίμωξη ελέγχθηκε.

Τη 14^η ΜΗ το σύστημα παροχέτευσης του θώρακα μετετράπη σε ανοιχτό. Καθημερινά γίνονταν εγχύσεις διαλύματος αντιβιοτικών (κεφαλοσπορίνη, γενταμικίνη) μέσω του στομίου των σωλήνων παροχέτευσης, που είχαν ήδη μετατραπεί σε ανοιχτές παροχέτευσεις. Ανά δύο ημέρες, οι σωλήνες παροχέτευσης αποσύρονταν κατά πέντε εκατοστά. Τη 19^η ΜΗ αφαιρέθηκαν οι σωλήνες παροχέτευσης και ο ασθενής άρχισε να σιτίζεται ελεύθερα. Σε ελέγχους που έγιναν κατά την ημέρα εξόδου του ασθενούς από το νοσοκομείο, την 21^η ΜΗ, ως και μετά μια εβδομάδα, ένα μήνα και ένα χρόνο από την επέμβαση, δεν διαπιστώθηκε υποτροπή της επιπλοκής. Ο ασθενής παρέμεινε σε πολύ καλή κατάσταση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στο έμβρυο, το λεμφικό σύστημα αποτελείται αρχικά από έξι λεμφικούς σάκκους. Από αυτούς δημιουργούνται στη συνέχεια τα λεμφαγγεία, που καταλήγουν στο θωρακικό πόρο με ροή λέμφου σε μη προκαθορισμένη πορεία, μέσω ιστών χαμηλότερης αντίστασης. Το γεγονός αυτό ερμηνεύει την ανατομική πολυμορφία του λεμφαγγειακού συστήματος και την παρουσία ανώμαλων λεμφαγγείων στο πρόσθιο μεσοθωράκιο, που υπόκεινται σε κίνδυνο τραυματισμού, κατά τη διάρκεια κλασικών χειρισμών, στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις⁶. Οι παραστερνικοί λεμφαδένες έχουν στενή ανατομική σχέση με την ΑΕΜΑ. Σ' αυτούς καταλήγουν τα λεμφαγγεία του τοιχωματικού υπεζωκότα⁷.

Στην περίπτωση του ασθενούς μας, ένας από τους περιγραφόμενους λεμφαδένες ήταν ιδιαίτερα διογκωμένος. Η αφαίρεσή του κρίθηκε επιβεβλημένη για την παρασκευή του έμμοσχου κρημνού της ΑΕΜΑ.

Η υπεροχή της ΑΕΜΑ έναντι των φλεβικών μοσχευμάτων σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις στεφανιαίας παράκαμψης οδήγησε αφ' ενός στην ευρεία χρήση του εν λόγω μοσχεύματος ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα και αφ' ετέρου στην αξιοποίηση του μέγιστου μήκους της, για τη διενέργεια λίαν περιφερικών ή πολλαπλών

εν σειρά αναστομώνσεων⁸. Η προσέγγιση όμως της έκφυσης της ΑΕΜΑ εγκυμονεί κινδύνους για το φρενικό νεύρο, την κάτω-έσω επιφάνεια της υποκλειδίου φλέβας και το θωρακικό πόρο, στο σημείο εισόδου του στη συστηματική κυκλοφορία^{3,4}.

Σε όλες τις αναφερόμενες στη βιβλιογραφία περιπτώσεις χυλοθώρακα μετά από χρήση ΑΕΜΑ, όπου απαιτήθηκε χειρουργική επαναδιάνοξη για διερεύνηση και αντιμετώπιση της επιπλοκής, διαπιστώθηκε τραυματισμός του θωρακικού πόρου^{4,9}. Στη δική μας περίπτωση, η θετική έκβαση του περιστατικού με συντηρητική αγωγή μας στέρησε τη δυνατότητα προσέγγισης της αιτιολογίας του χυλοθώρακα. Ωστόσο η γνώμη μας είναι ότι, ο χυλοθώρακας προκλήθηκε από διατομή του ευμεγέθους προσαγωγού λεμφαγγείου του αφαιρεθέντα λεμφαδένα, αφού δεν επιχειρήθηκε παρασκευή της ΑΕΜΑ πλησίον της έκφυσής της.

Η εμφάνιση χυλοθώρακα μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση αρχίζει συνήθως τη 2^η-10^η μετεγχειρητική ημέρα, όταν ο ασθενής αρχίζει να σιτίζεται κανονικά. Σε περίπτωση παραμονής των σωλήνων παροχέτευσης, η υποψία ανάπτυξης χυλοθώρακα εγείρεται από τη γαλακτώδη υφή των εκκρίσεων. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με μικροσκοπική εξέταση του υλικού, καθώς ανευρίσκεται ελεύθερο λίπος σε πολύ μεγαλύτερη ποσότητα από εκείνη του πλάσματος. Σε απουσία παροχέτευσεων του θώρακα, έμμεσες ενδείξεις χυλοθώρακα αποτελούν η διεύρυνση του μεσοθωρακίου στην ακτινογραφία θώρακα, η συλλογή πλευριτικού υγρού, η υποπρωτεΐναιμία, η απώλεια βάρους και η ανορεξία. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με μικροσκοπική εξέταση του χυλού μετά από παρακέντηση θώρακα ή τοποθέτηση σωλήνα παροχέτευσης.

Όσον αφορά στη θεραπεία, είναι χρήσιμη μια ιστορική ανασκόπηση, από την οποία προκύπτουν οι τάσεις και η κτηθείσα εμπειρία αντιμετώπισης αυτής της σπάνιας επιπλοκής. Στη χρονική περίοδο μεταξύ της πρώτης βιβλιογραφικής αναφοράς ανάπτυξης χυλοθώρακα από τον Quinke το 1875¹⁰ και της πρώτης επιτυχούς χειρουργικής αντιμετώπισης με απολίνωση του θωρακικού πόρου από τον Lampson το 1948¹¹, οι προσπάθειες ήταν συντηρητικές και περιελάμβαναν επανειλημμένες παρακεντήσεις ή παροχέτευση του θώρακα και πλευροδεσία με έγχυση ουσιών ή με ακτινοβολία. Η θνητότητα στην περίοδο αυτή παρέμενε υψηλή, προσεγγίζοντας το 50%

περίπου. Στην ίδια περίοδο, έγιναν προσπάθειες για ενδοφλέβια επαναχορήγηση του παροχτετευμένου χυλού, που συνδέθηκαν όμως με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Σημαντικό ήταν όμως το γεγονός, ότι άρχισε πλέον να γίνεται ορατός ο κυρίαρχος ρόλος της συντηρητικής θεραπείας, που στόχευε στην ελαχιστοποίηση της απώλειας των θρεπτικών συστατικών λόγω της διαφυγής του χυλού και της αναστολής της ακολουθούσης έκπτωσης του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς.

Η μείωση των προσλαμβανομένων υγρών δεν επηρεάζει την εκροή χυλού, ενώ η πλούσια σε λίπος δίαιτα δεκαπλασιάζει την παραγωγή του. Βασίζόμενοι στο γεγονός αυτό, οι περισσότεροι συγγραφείς συνέστησαν άλιπη δίαιτα για την αντιμετώπιση του χυλοθώρακα¹²⁻¹⁷ ή δίαιτα με μοναδική πηγή λίπους τα τριγλυκερίδια μέσης αλύσου, επειδή τα τελευταία εισέρχονται στην κυκλοφορία διά μέσου της πυλαίας φλέβας, παρακάμπτοντας το λεμφικό σύστημα^{3,8,9}. Την τελευταία 20ετία, ως εναλλακτική μέθοδος ικανοποιητικής σίτισης προτάθηκε η ολική παρεντερική διατροφή.

Στην περίπτωση του ασθενούς μας, η διαρκής μείωση του εκκρινόμενου χυλού επιτεύχθηκε αρχικά με τη χορήγηση άλιπης διαίτας στη διάρκεια των πρώτων έξι μετεγχειρητικών ημερών και κυρίως με τη χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής από την 7^η ως τη 12^η ΜΗ. Η συνέχιση της θρεπτικής υποστήριξης με άλιπη δίαιτα για μια επιπλέον εβδομάδα αποφασίστηκε για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου υποτροπής. Η διακοπή της έγινε, όταν η ποσότητα του χυλού είχε μειωθεί αρκετά (30 κ.ε. ημερησίως).

Το σύστημα παροχέτευσης του θώρακα παρέμεινε κλειστό επί δύο εβδομάδες. Στο διάστημα αυτό θεωρήθηκε, ότι επιτεύχθηκε πλευροδεσία του αριστερού πνεύμονα και του σύστοιχου ημιθωρακίου προκειμένου να καταστεί δυνατή η μετατροπή του συστήματος σε ανοιχτό, για τη διενέργεια πλύσεων με διαλύματα αντιβιοτικών. Αυτό επιβεβαιώθηκε ακτινολογικά από την απουσία πνευμοθώρακα μετά τη διατομή των σωλήνων 4-5 εκατοστά από την έξοδό τους και τη μετατροπή τους σε ανοιχτές παροχετεύσεις. Οι πλύσεις θεωρήθηκαν απαραίτητες, καθ' όσον περιγράφονται στη βιβλιογραφία επιμολύνσεις των σημείων εισόδου των παροχετεύσεων, σε περιπτώσεις παραμονής τους, πέραν των δύο εβδομάδων⁴. Η προοδευτική τους απόσυρση κατά πέντε εκα-

τοστά ανά δύο ημέρες είχε σκοπό τη δημιουργία κατευθυνόμενου συριγγίου προς τα στόμια εξόδου, στην περίπτωση συνέχισης εκροής του χυλού. Η ολική τους αφαίρεση έγινε όταν η αντιμετώπιση του χυλοθώρακα κρίθηκε επιτυχής.

Σε ότι αφορά στη χειρουργική αντιμετώπιση του χυλοθώρακα, υπάρχει συμφωνία, ότι είναι επιβεβλημένη, είτε επί αποτυχίας της συντηρητικής αγωγής μετά από δύο τουλάχιστον εβδομάδες, είτε ενωρίτερα, σε περίπτωση εμφάνισης επιπλοκών^{3-5,8}. Σε περιπτώσεις χυλοθώρακα μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη με χρήση ΑΕΜΑ συνιστάται η προσπέλαση του πόρου, με αριστερή θωρακοτομή για καλύτερη χειρουργική προσπέλαση και για αποφυγή τραυματισμού της αναστομωθείσας ΑΕΜΑ^{4,9}. Σε περιπτώσεις χυλοπερικαρδίου, η χειρουργική προσπέλαση που συνιστάται είναι η επαναδιάνοιξη της μέσης στερνοτομής¹⁸. Γίνεται προσπάθεια ανεύρεσης του ανοιχτού λεμφαγγείου για την απολίνωσή του ή άλλως επιχειρείται απολίνωση του θωρακικού πόρου. Για τον έλεγχο της διαφυγής στο σημείο του τραυματισμού του έχουν χρησιμοποιηθεί μέθοδοι, όπως η απευθείας συρραφή του τραυματισθέντος πόρου⁵, η χρήση βιολογικής κόλλας και η επικάλυψή του με κρημνό υπεζωκότα⁹. Σε όλες τις περιπτώσεις, συνιστάται χορήγηση 500 κ.ε. κρέμας από το στόματος, 3-4 ώρες προ του χειρουργείου, για την αύξηση της ροής του χυλού και τη διευκόλυνση του εντοπισμού της διαφυγής.

Στο περιστατικό που περιγράφουμε, το πλάνο της χειρουργικής αντιμετώπισης σε περίπτωση που αποτύγχανε η συντηρητική αγωγή, θα ήταν η αριστερή θωρακοτομή, επειδή θα μπορούσαν να ελεγχθούν άμεσα, τόσον η κοίτη της μαστικής, όσο και η είσοδος του θωρακικού πόρου.

Τα συμπεράσματα από την περιγραφή του περιστατικού αυτού και την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας είναι αρκετά. Στην κατεύθυνση της πρόληψης της επιπλοκής θα μπορούσαμε να αναφέρουμε την αποφυγή παρασκευής κρημνού ΑΕΜΑ πολύ υψηλά, την αποφυγή χρήσης διαθερμίας για το διαχωρισμό του λεμφαδενικού ιστού από την κοίτη της ΑΕΜΑ, την απολίνωση των παρακείμενων ιστών με προσεκτική επισκόπηση για εκροή λέμφου και την απολίνωση του περιφερικού λίπους για τυχόν παρουσία ανώμαλων λεμφαγγείων.

Σε περίπτωση εμφάνισης χυλοθώρακα, επιχειρείται

συντηρητική αγωγή με χορήγηση άλιπτης δίαιτας ή ολικής παρεντερικής διατροφής. Η διάρκεια της συντηρητικής θεραπείας εξαρτάται από την εξέλιξη της απώλειας χυλού (ποσότητα, πυκνότητα), την καλή λειτουργία των παροχετεύσεων, τη γενική κατάσταση και τη θρέψη του ασθενούς και τέλος, από την ανάπτυξη ή μη επιπλοκών. Η χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής απαιτεί αυστηρή τήρηση των κανόνων αντισηψίας για την αποφυγή λοιμώξεων, καθιστά δε ίσως αναγκαία την παραμονή του ασθενούς στη Μονάδα Εντατικής Θε-

ραπείας (ΜΕΘ). Η ολική παρεντερική διατροφή ίσως αποφεύγεται σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αντικατάσταση βαλβίδας.

Σε περιπτώσεις, όπως αυτή που περιγράψαμε, η συντηρητική αγωγή φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική. Σε περίπτωση αποτυχίας της συντηρητικής αγωγής ή μετά από εμφάνιση επιπλοκών, συνιστάται χειρουργική αντιμετώπιση με επαναδιάνοιξη ή αριστερή θωρακотоμή, που δεν πρέπει να καθυστερεί πέραν των δύο εβδομάδων.

SUMMARY

Chylothorax after myocardial revascularization with internal mammary graft

S. Prapas, J. Panagiotopoulos, E. Evagelakis, J. Samartzis, A. Michalopoulos, G. Palatianos

A rare case of chylothorax that occurred in an adult patient who underwent coronary artery bypass surgery with internal mammary graft is presented. Management included administration of fat-free diet and total parenteral nutrition. Outcome was successful. There was no indication of chylothorax recurrence during a 30 month follow-up period. Postoperative course, prevention and management of this complication is discussed based on the current literature. Pneumon 2000, 13 (3): 226-230

Key words: Chylothorax, coronary artery bypass surgery, internal mammary graft.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cerese PG, Vecchioni R, D'Amico DF, et al. Postoperative chylothorax. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 69: 966.
2. Ksettry VR, Rebellow R. Chylothorax after coronary bypass grafting. Thorax 1982; 37: 954.
3. Weber DO, Del Mastro P, Yarnoz MD. Chylothorax after myocardial revascularization with internal mammary graft. Ann Thorac Surg 1981; 32: 499.
4. Bogers AJJC, Paradijs WH, Van Herwenden LA, et al. Chylothorax as a complication of harvesting the LIMA in coronary artery by-pass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 1993; 7: 555.
5. Joyce LD, Lindsay W, Nicoloff D. Chylothorax after median sternotomy for intrapericardial cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1976; 71: 3.
6. Besson LN, Ferguson RB, Burford TH. Chylothorax. Ann Thorac Surg 1971; 12: 527.
7. Gray's Anatomy, 35th edition; pp. 784-785.
8. Selle JG, Snyder WH III, Schreiber JT. Chylothorax: Indications for surgery. Ann Surg 1973; 77: 245.
9. Di Lello, Werner P, Kleinman L, et al. Life-threatening chylothorax after LIMA dissection: Therapeutic Considerations. Ann Thorac Surg 1987; 44: 660-661.
10. Quinke H. Weber fetthaltige Transudate-Hydrops Chylosus and Hydrops Adiposus. Dtsch Arch Clin Med 1975; 16: 121.
11. Lampson RS. Traumatic chylothorax. J Thorac Surg 1948; 17: 778.
12. Gotsman MS. Chylothorax after closure of a patient ductus arteriosus. Thorax 1966; 21: 129.
13. Haskim SA, Robolt HB, Badagas VK, Van Stallie P. Treatment of chyluria and chylothorax with medium chain triglycerides. N Engl J Med 1964; 270: 756.
14. Ross JK. A review of surgery of the thoracic duct. Thorax 1961; 16: 12.
15. Roy PH, Carr DT, Payne WS. The problem of chylothorax. Mayo Clin Proc 1967; 42: 457.
16. Tandon RK. Chylothorax after repair of ventricular septal defect. J Thorac Cardiovasc Surg 1968; 56: 378.
17. Williams KR, Burford TH. The management of chylothorax. Ann Surg 1964; 160: 131.
18. Nguyen DM, Shum Tim D, Dobell AR, Tchervenkov CI. The management of chylothorax/chylopericardium following pediatric cardiac surgery: a 10-year experience. J Carc Surg 1995; 10 (4 Pt 1): 302-308.

Ασθενής με διάσπαρτες πνευμονικές πυκνωτικές εστίες

Μ. Χαραλαμπίτου
Κ. Χριστόπουλος
Μ. Κόρης
Φ. Καψιμάλης
Δ. Καραϊνδρος
Β. Κατσιβα
Γ. Λιάπη
Κ. Κατής

Πνευμονολογικό Τμήμα, "Θριάσιο" Γ.Π.Ν. Ελευσίνας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Παρουσιάζεται περίπτωση πρωτοπαθούς πνευμονικού non Hodgkin's λεμφώματος (low grade BALT λέμφωμα, σε συνδυασμό με ανοσοανεπάρκεια σημαντικού βαθμού, σε άνδρα 71 ετών. Ο ασθενής εισήχθη στην κλινική μας για διερεύνηση παθολογικής ακτινογραφίας θώρακος (διάσπαρτες πυκνωτικές εστίες άμφω). Είχε προηγηθεί επεισόδιο πυρετού, βήχα αιματηρής απόχρεμψης και αναπνευστικής δυσχέρειας. Ο ασθενής υποβλήθηκε τελικά σε ανοικτή βιοψία πνεύμονα με δεδομένο ότι προηγούμενες λιγότερο επεμβατικές διαγνωστικές τεχνικές δεν έθεσαν τη διάγνωση. Η ιστολογική εξέταση περιέγραψε αλλοιώσεις διάμεσης λεμφοϋπερπλαστικής εξεργασίας των οποίων η φύση δεν μπορούσε να καθοριστεί με τις συνήθεις ανοσοϊστοχημικές μελέτες. Η αναζήτηση και η διαπίστωση, με τη χρήση της PCR, μονοκλωνικότητας στο δείγμα έβαλε τη διάγνωση του low grade B cell BALT λεμφώματος. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην περίπτωση μας παρουσιάζει το γεγονός της σημαντικής ανοσοανεπάρκειας του ασθενούς, εύρημα σπάνιο σε ασθενή με BALT λέμφωμα. *Πνεύμων 2000, 13 (3): 231-235*

Λέξεις κλειδιά: Διάσπαρτες πνευμονικές σκιάσεις, ανοσοανεπάρκεια, balit-λέμφωμα

Αλληλογραφία:
Μ. Χαραλαμπίτου Πνευμονολογική Κλινική, Θριάσιο Γ.Π.Ν. Ελευσίνας

Η εργασία παρελήφθη στις 20/06/2000 και εγκρίθηκε προς δημοσίευση στις 07/09/2000.

ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ

Η νόσος αρχίζει πριν 15 ημέρες με πυρετό μέχρι 38° C χωρίς ρίγος και βήχα παραγωγικό με απόχρεμψη βλεννοπυώδη και αιματηρή πρόσμιξη. Σύντομα εγκαθίσταται δύσπνοια με την κόπωση προοδευτικά επιδεινούμενη. Με τα συμπτώματα αυτά ο ασθενής εισάγεται στο νοσοκομείο της Σπάρτης όπου αντιμετωπίζεται με αντιμικροβιακή αγωγή (πιπερακιλλίνη 2g X 4). Ο πυρετός υποχώρησε μετά 3ήμερο, παρέμεινε όμως παθολογική η α/α θώρακος και ο ασθενής διακομίζεται στην κλινική μας για περαιτέρω διερεύνηση.

ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

Ο ασθενής από δετίας πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη τον οποίο ρυθμίζει με Daonil tb 1X2 και Glucophage tb 1X1. Από 2ετίας έχει δια-

γνωσθεί χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια για την οποία ο ασθενής κάνει περιστασιακή χρήση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων. Από έτους σε τακτικό ΗΚΓ-φικό έλεγχο τίθεται η διάγνωση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας και ο ασθενής λαμβάνει Monosordil tb 1X 1 και Salospir tb 100 mg 1X 1. Πριν 5 χρόνια ο ασθενής υποβλήθηκε σε ολική προστατεκτομή. Πριν 6 χρόνια ο ασθενής αναφέρει ότι νοσηλεύθηκε σε νοσοκομείο της Αθήνας με εικόνα περιτονίτιδας άγνωστης αιτιολογίας, σηπτικού shock και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Ο ασθενής χειρουργήθηκε και νοσηλεύθηκε στη Μ.Ε.Θ. Η αποκατάσταση ήταν πλήρης.

Επαγγελματικό ιστορικό - Συνθήκες διαβίωσης

Κεραμοποιός κατά τα τελευταία 20 χρόνια. Συνταξιούχος από 8ετίας.

Καπνιστής 80 ΡΥ και διακοπή προ 5ετίας.

Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ.

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

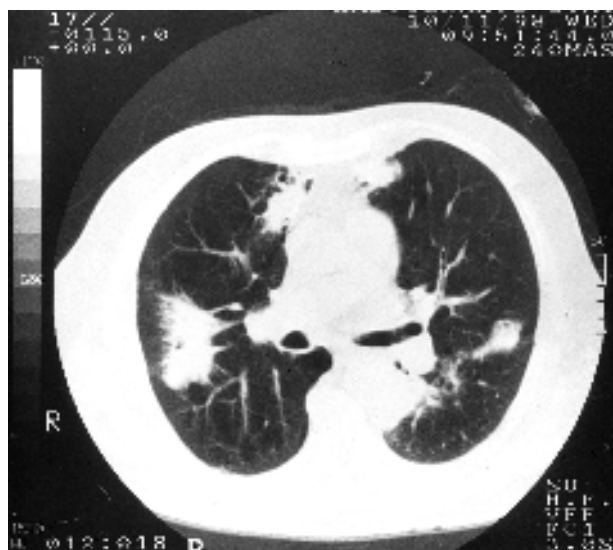
Γενική εκτίμηση: Άτομο αρτιμελές σε καλή κλινική και ψυχροδανοητική κατάσταση. Απύρετος, χωρίς δύσπνοια, ταχύπνοια ή κυάνωση. Δεν διαπιστώνεται πληκτροδακτυλία.

Αναπνευστικό: Αραιοί μουσικοί εκπνευστικοί ρόγχοι άμφω, μικρού βαθμού παράταση εκπνοής.

Κυκλοφορικό: Καρδιακοί τόνοι κ.φ. Α.Π=130/80 mmHg. Σφυγμός ρυθμικός. Σφύξεις 76/min.



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος.



Εικόνα 2. Υπολογιστική τομογραφία πνευμόνων.

Πεπτικό: Κοιλιά μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη. Υποχόνδρια σπλάχνα αψηλάφητα.

Από τα λοιπά συστήματα χωρίς παθολογικά ευρήματα. Λεμφαδένες αψηλάφητοι.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ht=41,4%, Hb=13,5 g/dl, Λευκά=8900, (Π=74,8%, Λ=17,1%, Η=3%, ΜΜ=5,1%), PLT= 342.000, TKE=44, INR=1,00, σάκχαρο=148 mg/dl, ουρία=48 mg/dl, κρεατινίνη=1,1 mg/dl, Na=148 mmol/l, K=4,8 mmol/l, χολερυθρίνη=0,46 mg/dl, SGOT=14 u/l, SGPT=11 u/l, γGt=22 u/l, ALP=84 u/l, LDH=342 u/l, αμυλάση=122 u/l, Ca=2,4 mmol/l, λευκώματα=6,2 gm%, λευκωματίνη=4,3 gm%, σφαιρίνη=1,9 gm%. Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών: IgA=103 mg/dl (127-348), IgG=335 mg/dl (859-1517), IgM=69,1 mg/dl (64,5-195). Γενική ούρων: κ.φ., Κύλινδροι (-), Καλλιέργειες πτυέλων για κοινά μικρόβια: στείρες.

SACE (-), ANCA (-), Ca ούρων: κ.φ., CRP=10,3 mg/dl, HbsAg (-), Ra test=110 u/dl, PO₂=63, PCO₂=37, PH=7,42 (FiO₂=21%).

Mantoux (-). ΗΚΓ: αραιές έκτακτες κοιλιακές συστολές.

Α/α θώρακα: διάσπαρτες σκιάσεις, περιφερικής κύρια εντόπισης, σημεία πνευμονικού εμφυσήματος (Εικόνα 1).

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Στη διαφορική διάγνωση συμπεριλάβαμε τις πνευμονίες (βακτηριδιακές, ιογενείς, μυκητιασικές), την ηωσινοφιλική πνευμονία, τις αγγειίτιδες (κοκκιωμάτωση Wegener), τις βρογχιολίτιδες και κυρίως την αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανούμενη πνευμονία (BOOP), τη σαρκοείδωση, το λέμφωμα και τα άλλα λευχαιμικού τύπου διηθήματα, τον καρκίνο του πνεύμονα και τη φυματίωση.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

Από τον ακτινολογικό έλεγχο, η α/α άκρων χειρών και η α/α παραρρινίων κόλπων ήταν αρνητική, ενώ η CT θώρακος ανέδειξε εκτεταμένες εμφυσηματικού τύπου αλλοιώσεις άμφω, περιφερικές βρογχεκτασίες και πολλαπλές διάσπαρτες πυκνωτικές εστίες κυρίως υποϋπεζωκοτικής εντόπισης. Από το μεσοθωράκιο διαπιστώθηκε οριακού μεγέθους λεμφαδένας ΔΕ παρατραχειακά (Εικόνα 2).

Η CT άνω και κάτω κοιλίας δεν ανέδειξε λεμφαδενικές διογκώσεις.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε βρογχοσκόπηση κατά την οποία δεν αναδείχθηκε ενδοβρογχική βλάβη μέχρις υποτμηματικών. Η κυτταρολογική εξέταση των βρογχικών εκκρίσεων, της ψήκτρας και των μεταβρογχοσκοπικών πτυέλων παρουσίαζαν άφθονα στοιχεία φλεγμονής και υπερπλασία του βρογχικού επιθηλίου.

Κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης έγινε διαβρογχική βιοψία μέσω του στομίου του οπισθίου του ΔΕ

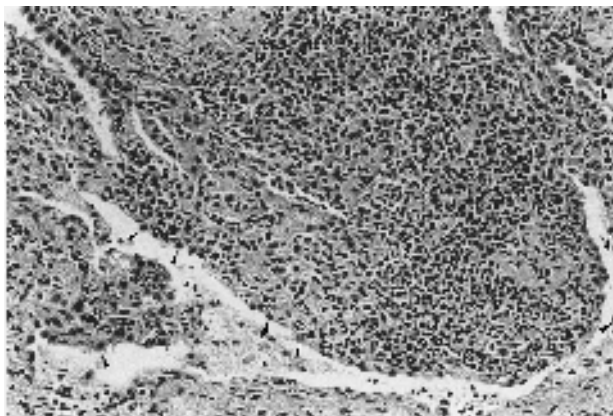
άνω και του προσθίου και πλάγιου βασικού του ΔΕ κάτω η οποία δεν ανέδειξε παθολογικά στοιχεία. Επίσης έγινε διαβρογχική παρακέντηση μέσω του βρογχοσκοπίου (TBNA) του κατώτερου δεξιού παρατραχειακού λεμφαδένα. Η κυτταρολογική εξέταση του δείγματος έδειξε μικρά ώριμα λεμφοκύτταρα.

Ο ασθενής στη συνέχεια υποβλήθηκε σε διαθωρακική βιοψία με βελόνη (FNA) υπό αξονικό τομογράφο όπου περιγράφηκαν στοιχεία ινώδους συνδετικού ιστού.

Ο ασθενής υποβλήθηκε σε ανοικτή βιοψία πνεύμονα. Η ιστολογική εξέταση αναφέρει αλλοιώσεις διάμεσης λεμφοϋπερπλαστικής εξεργασίας η οποία μπορεί να αντιστοιχεί είτε σε λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία (LIP), είτε σε πνευμονικό λέμφωμα μικρής τροποποίησης λόγω του μονόμορφου μονοκυτταροειδούς τύπου των λεμφοκυττάρων. Ανοσοϊστοχημικά ο λεμφοκυτταρικός πληθυσμός αποτελείται κυρίως από B (CD20, L26 θετικά) και σε μικρότερο ποσοστό από T κυτταρικής αρχής (CD45, UCHL1 θετικά) λεμφοκύτταρα. Το υλικό εστάλη για PCR που ανέδειξε την παρουσία ανασυνδυασμού του γονιδίου της μεταβλητής περιοχής της βαριάς αλυσού της ανοσοσφαιρίνης (VH) υποδηλώνοντας τη νεοπλασματική (μονοκλωνική) προέλευση της λεμφοκυτταρικής διήθησης από B κύτταρα (Εικόνα 3, 4).

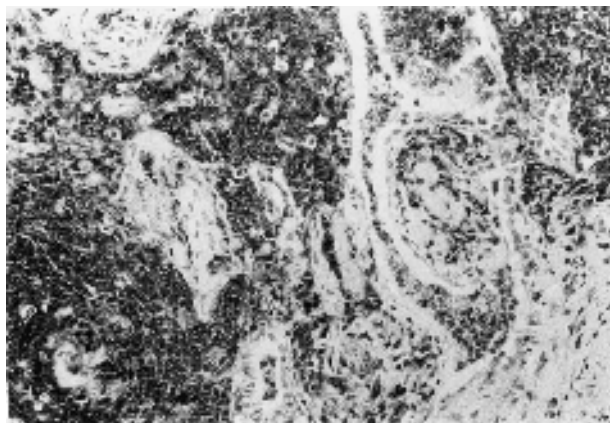
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο εξωλεμφαδενικός λεμφικός ιστός των βρόγχων (BALT = bronchus associated lymphoid tissue) περιλαμβάνει λεμφικές αθροίσεις B και T λεμφοκυττάρων



Εικόνα 3.

Πυκνή λεμφοκυτταρική υποβλεννογόνια (βέλη) διήθηση.



Εικόνα 4.

Ανοσοχρώση με κοινό λευκοκυτταρικό αντιγόνο (LCA).

τοποθετημένες μέσα στο συνδετικό ιστό της βασικής μεμβράνης του βρογχικού επιθηλίου και στον υποβλεννογόνο χώρο των βρόγχων, του υπεζωκότα και των μεσολοβίων διαφραγμάτων.

Το BALT είναι δομικό συστατικό του αναπνευστικού συστήματος και θεωρείται η βάση για την ερμηνεία της κατανομής και της συμπεριφοράς πολλών πνευμονικών λεμφικών αναπτύξεων, καλοήθων (υπερπλασιών) και κακοήθων (νεοπλασιών)¹⁻⁴.

Το φάσμα των καλοήθων λεμφικών υπερπλασιών ποικίλλει και εκτείνεται από την πολυεστιακή ανάπτυξη, που αρχίζει και τελειώνει στα τοιχώματα των αεραγωγών (θυλακιώδης υπερπλασία του BALT) μέχρι τη μορφή της μονήρους μάζας ή όζου (οζώδης λεμφοειδής υπερπλασία ή ψευδολέμφωμα) και την πολυεστιακή διάχυτη υπερπλασία του BALT, με κατάληψη των κυψελιδικών διαφραγμάτων και του εξωκυψελιδικού διαμέσου διαστήματος (LIP).

Τα BALT λεμφώματα ανήκουν στα πρωτοπαθή non-Hodgkin's πνευμονικά λεμφώματα και διακρίνονται σε χαμηλής κακοήθειας B κυτταρικής αρχής εκ μικρών κυττάρων λεμφώματα (low grade small B cells) και σε υψηλής κακοήθειας B κυτταρικής αρχής εκ μεγάλων κυττάρων λεμφώματα (high grade small B cells). Τα BALT λεμφώματα από T κύτταρα είναι εξαιρετικά σπάνια⁵.

Τα low grade small B cells λεμφώματα του BALT δυνατόν να παρουσιάζονται:

1) Με πολύμορφα, μικρά, ελαφρά άτυπα λεμφοκύτταρα, που περιβάλλουν βλαστικά κέντρα και διηθούν το επιθήλιο των βρόγχων και των βρογχιολίων σχηματίζοντας λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις.

2) Με μονόμορφα, μικρά, ελαφρά άτυπα λεμφοκύτταρα, οπότε δεν παρατηρούνται λεμφοξιδικά κέντρα.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα (CD5, CD10, bcl 1, bcl 2 κ.λπ.) βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση των μονόμορφων low grade BALT λεμφωμάτων από άλλα εκ μικρών B κυττάρων.

Η διαφορική διάγνωση των low grade BALT λεμφωμάτων από την καλοήγη εστιακή ή διάχυτη υπερπλασία του BALT (ψευδολέμφωμα ή LIP) απαιτεί συχνά τη χρήση της PCR. Η PCR εφαρμόζεται σε δείγματα διαβρογχικής βιοψίας ή ανοικτής βιοψίας πνεύμονα καθώς και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL)^{6,7}.

Η ανάλυση των γονιδιακών αλλαγών των ανοσοσφαιρινών έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική διαδικασία στον καθορισμό της παρουσίας ή μη μονοκλωνικότητας στο δείγμα σε περιπτώσεις ύποπτων λεμφοϋπερπλαστικών αλλοιώσεων⁸. Πρόσφατες μελέτες περιγράφουν οξέα μονοκλωνικά επάρματα στα λεμφώματα, ενώ στη LIP τα επάρματα είναι μάλλον πολυκλωνικά και σε περιστατικά ελέγχου (χρόνια βρογχίτιδα, σαρκοείδωση) δεν παρατηρήθηκε καμιά αλλαγή στη γονιδιακή σειρά^{9,10}.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην περίπτωση μας παρουσιάζει το γεγονός της σημαντικής ανοσοανεπάρκειας του ασθενούς, εύρημα σπάνιο σε ασθενείς με BALT λέμφωμα στους οποίους διαπιστώνεται συνήθως γ-πάθεια κύρια IgM (25%). Η αναδρομή μας στην πρόσφατη βιβλιογραφία δεν ανέδειξε ανάλογα περιστατικά. Το ενδεχόμενο συγγενούς ανοσοανεπάρκειας δεν μπορεί να αποκλειστεί, αν και δεν επιβεβαιώνεται από το ιστορικό του αρρώστου (συνχές λοιμώξεις κ.λπ.).

Ο ασθενής έχει τεθεί σε αγωγή με κυκλοφωσφαμίδη και μηνιαία χορήγηση ανοσοσφαιρινών. Επιβάλλεται η προσεκτική και μακροχρόνια παρακολούθησή.

SUMMARY

Patients with diffuse pulmonary consolidations

M. Charalambatou, C. Christopoulos, M. Komis, F. Kapsimalis, D. Karaindros, V. Katsiva, G. Liapis, K. Katis

We present a case of primary non Hodgkin's lymphoma of the lung parenchyma. The patient was admitted to our department with diffuse bilateral consolidations on chest x-ray. He had a history of one episode of coughing up blood stained sputum associated with chest tightness and high fever two weeks before admission. He underwent an open lung biopsy after the failure of other non invasive investigation to put a final diagnosis. The pathology report referred to lesions compatible with an

*interstitial lymphohyperplastic process that usual immunochemical assays failed to identify its nature. Finally the application of PCR technique put the diagnosis of a low grade B cell BALT lymphoma by the demonstration of cell monoclonicity on the histologic specimen. It is worth mentioning that the severe immunodeficiency of this patient is not commonly reported in BALT lymphoma cases. Pneu-
mon 2000, 13 (3): 231-235*

Key words: Non-Hodgkin lymphoma, bilateral consolidation, immunodeficiency

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Holt PG. Development of BALT in human lung disease. Thorax 1993; 48(11): 1097-98.
2. Richmond I, Pritchard GE, Ashcroft T, Avery T, Corris PA, Walters EH. BALT in human lung: its distribution in smokers and non-smokers. Thorax 1993; 48(11):1130-34.
3. Bellanti JA, Zeligs BJ. Current concepts of immune interventions in children with respiratory diseases. Respiration 1994; 61 Suppl. 1: 3-7.
4. Koss MN. Pulmonary lymphoid disorders. Semin. Diagn. Pathol. 1995; 12(2): 158-71.
5. Fiche M, Carpons F, Berger F, Galateau F, Cordier JF, Loire R, Diebold J. Primary pulmonary non Hodgkin's lymphomas. Histopathology 1995; 26(6): 529-537.
6. Oka M, Kawano K, Kanda T, Hara K. BAL in primary pulmonary lymphoma with monoclonal gammopathy. Am Rev Respir Dis 1998; 137(4): 957-9.
7. Betsuyaku T, Munakata M, Yamaguchi E, Ohe S, Hizawa N, Sukoh N, Yamashiro K, Mikuni C, Kawakami Y. Establishing diagnosis of pulmonary malignant lymphoma by gene rearrangement analysis of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid. Am Respir Crit Care Med 1994; 149(2Pt1):526-9.
8. Morisako T, Kobayashi H, Kanou S, Uwabe Y, Nagata N, Aoki T, Ozeki Y, Aida S, Tamai S. Clinicopathological study of six cases of primary pulmonary lymphoma diagnosed by gene rearrangement analysis. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 1998; 36(3):236-40.
9. Kurosu K, Yomoto N, Mikata A, Taniguchi M, Kuriyama T. Monoclonality of B-cell lineage in primary pulmonary lymphoma by immunoglobulin heavy chain gene sequence analysis of histologically non definitive transbronchial biopsy specimens. J Pathol 1996; 178(3):316-22.
10. Kurosu K, Yomoto N, Furukawa M, Kuriyama T, Mikata A. Third complementarity-determining-region sequence analysis of lymphocytic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155(4):1453-60.

Περίπτωση κεραυνοβόλου πνευμονίτιδος με συνοδό οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ως προεξάρχουσα εκδήλωση Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου

Ε. Ζέρβας¹
Σ. Λουκίδης¹
Σ. Ξυδώντας¹
Δ. Κασίμος²
Π. Πανάγου¹
Ν. Καλογερόπουλος¹

¹Πνευμονολογική Κλινική 401 ΓΣΝΑ, ²Ρευματολογική
Κλινική 401 ΓΣΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς 20 ετών, ο οποίος εισήχθη στο νοσοκομείο μας για διερεύνηση παρατεταμένου εμπύρετου και άλγους της δεξιάς κατ' όμον άρθρωσης και ο οποίος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του εμφάνισε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια με ακτινολογική εικόνα πυκνωτικών αλλοιώσεων στα κάτω πνευμονικά πεδία άμφω. Ο ασθενής τέθηκε σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, ο δε κλινικοεργαστηριακός έλεγχος που ακολούθησε οδήγησε στη διάγνωση της οξείας πνευμονίτιδος από Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ) και βοήθησε στο να τεθεί η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή με θετική έκβαση για τον ασθενή. Η οξεία πνευμονίτιδα αποτελεί σπάνια εκδήλωση του ΣΕΛ, έχει συνήθως βαριά πρόγνωση και απαιτεί επεμβατικούς διαγνωστικούς χειρισμούς για τη διάγνωση και την έγκαιρη αντιμετώπισή της. *Πνεύμων 2000, 13 (3): 236-240*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συχνότητα προσβολής του αναπνευστικού συστήματος στο ΣΕΛ ποικίλλει στις δημοσιεύσεις διαφόρων σειρών ασθενών που έχουν γίνει κατά καιρούς από 37% έως 60%¹. Η προσβολή του αναπνευστικού σ' αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι είτε πρωτοπαθής λόγω προσβολής του πνεύμονα ή του υπεζωκότα είτε δευτεροπαθής ως αποτέλεσμα νόσου άλλων οργάνων.

Η πιο συχνή εκδήλωση από το αναπνευστικό στο ΣΕΛ είναι η πλευρίτιδα (με ή χωρίς πλευριτική συλλογή)¹. Άλλες εκδηλώσεις είναι η οξεία πνευμονίτιδα, η χρόνια διάμεση πνευμονίτιδα και ίνωση, η ατελεκτασία, η κυψελιδική αιμορραγία, η αποφρακτική βρογχιολίτιδα, η δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών και του διαφράγματος, η προσβολή των πνευμονικών αγγείων, η προσβολή των αεραγωγών και το σχετικά πρόσφατα περιγραφέν σύνδρομο της οξείας αναστρέψιμης υποξυγοναιμίας².

Λέξεις κλειδιά: Οξεία πνευμονίτιδα, Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια

Αλληλογραφία:
Στέλιος Λουκίδης, Σμόλικα 2, 166 73 Βούλα, Αθήνα, τηλ.: 8954603, Fax: 7494095, e-mail: ssat@hol.gr

Η εργασία παρελήφθη στις 09/07/1999 και εγκρίθηκε προς δημοσίευση στις 07/09/2000.

Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς με οξεία πνευμονίτιδα από λύκο με συνοδό οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ως προεξάρχουσα εκδήλωση της νόσου.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

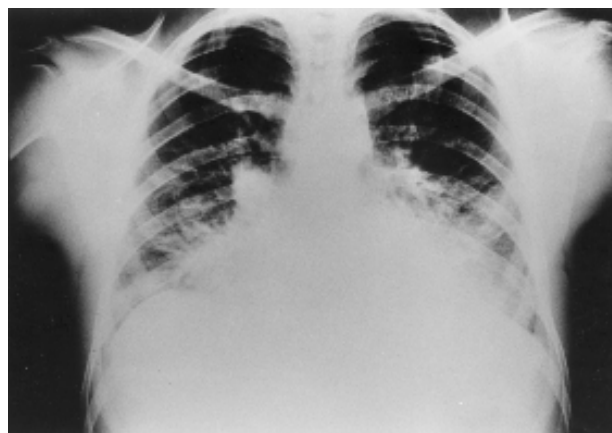
Πρόκειται για το στρατιώτη Μ.Γ 20 ετών ο οποίος εισήχθη στην Παθολογική κλινική του Νοσοκομείου μας λόγω παρατενόμενου εμπύρετου και άλγους στη δεξιά κατ' ώμον άρθρωση από διμήνου. Το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς ήταν ελεύθερο, ενώ από το οικογενειακό αναμνηστικό η μητέρα του έπασχε από καρκίνο μαστού. Κατά την εισαγωγή του στο Νοσοκομείο μας ήταν σε πολύ καλή γενική κατάσταση παρά τον υψηλό πυρετό ($39,5^{\circ}\text{C}$), ενώ ανέφερε υποχώρηση του άλγους της δεξιάς κατ' ώμο άρθρωσης, πιθανόν λόγω λήψης αναλγητικών-αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η κλινική εξέταση έδειξε μασχαλιαία λεμφαδενίτιδα άμφω με λεμφαδένες ευκίνητους, μαλακούς στη σύσταση και ελαφρά επώδυνους στην ψηλάφηση, μεγέθους περίπου 1 εκατοστού. Παρατηρήθηκαν επίσης μικροί τραχηλικοί και βουβωνικοί λεμφαδένες με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά. Από τα υπόλοιπα συστήματα δεν παρουσίαζε ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα.

Ο κοινός εργαστηριακός έλεγχος κατέδειξε ήπιο επηρεασμό των σειρών στη γενική αίματος και μικρή αύξηση της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ:65 mm, Ht: 32,5%, Hb: 11,8 g/dl, Λευκά αιμοσφαίρια: 3700, Πολυμορφοπύρρηνα: 60%, Λεμφοκύτταρα: 28%, Αιμοπετάλια: 95.000). Επίσης παρατηρήθηκε ήπια αύξηση των τρανσαμινασών (SGOT: 61, SGPT: 47). Ο λοιπός εργαστηριακός έλεγχος όπως και η ακτινογραφία θώρακος που έγινε κατά την εισαγωγή του ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Στο πλαίσιο του διαγνωστικού ελέγχου και στο διάστημα των δύο πρώτων ημερών της νοσηλείας του έγιναν οι παρακάτω εξετάσεις με αρνητικά αποτελέσματα: Widal, Wright, Toxo-Mono test, Mantoux. Η αξονική άνω - κάτω κοιλίας κατέδειξε χολολιθίαση με μικρού βαθμού αύξηση των ορίων του ήπατος χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα. Η κατάσταση του ασθενούς παρέμενε σταθερή τις δύο αυτές πρώτες μέρες της νοσηλείας του. Την 3η όμως ημέρα εμφάνισε αιφνιδίως προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια με συνοδό υποξυγοναιμία (PaO_2 : 63 mmHg, PaCO_2 : 35 mmHg, pH: 7,47), ενώ η ακτινογραφία θώρακος κατέ-

δειξε την παρουσία πυκνώσεων στα κάτω πνευμονικά πεδία άμφω (Εικόνα 1). Εντός των προσεχών ωρών η κατάσταση του ασθενούς παρουσίασε επιδείνωση με περαιτέρω πτώση της αρτηριακής πίεσης του οξυγόνου (PaO_2 : 51mmHg) παρά τη χορήγηση υψηλής πυκνότητας οξυγόνου (FiO_2 : 50%). Ο ασθενής εισήχθη στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) όπου διασωληνώθηκε και τέθηκε σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Περαιτέρω διαγνωστικοί χειρισμοί περιελάμβαναν: Αξονική θώρακος που έγινε κατά την εισαγωγή του στη ΜΕΘ και έδειξε διόγκωση των μασχαλιαίων λεμφαδένων άμφω, παρουσία πυκνώσεων στο κορυφαίο τμήμα του δεξιού κάτω λοβού και τα οπίσθια τμήματα του αριστερού λοβού και μικρή πλευριτική συλλογή άμφω (Εικόνα 2). Ακολούθησε διαγνωστική βρογχοσκόπηση και λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) από τον κορυφαίο του δεξιού κάτω λοβού το οποίο έδειξε φυσιολογικό αριθμό και τύπο κυττάρων, ενώ η καλλιέργεια για κοινά μικρόβια, μύκητες, παράσιτα και το άμεσο παρασκεύασμα για B-Koch ήταν αρνητικά. Από το ίδιο σημείο ελήφθη και βούρτσα (brushing) η καλλιέργεια της οποίας για κοινά μικρόβια ήταν επίσης αρνητική.

Ο διαγνωστικός έλεγχος που ακολούθησε περιελάμβανε: Βιοψία μασχαλιαίου λεμφαδένος που έδειξε αντιδραστική λεμφαδενίτιδα, μυελόγραμμα που έδωσε μη ειδικά ευρήματα (μικρή αναστολή ωρίμανσης κοκκώδους σειράς, ελάττωση ερυθράς σειράς), καλλιέργειες αίματος και ούρων που ήταν αρνητικές, ενώ ο ορολογι-



Εικόνα 1: Ακτινογραφία θώρακος: Διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις στις βάσεις άμφω.

ριλαμβάνει δύσπνοια, βήχα, πλευριτικό πόνο, πυρετό και σπανιότερα αιμόπτυση. Χαρακτηριστικό της νόσου είναι η εκσεσημασμένη υποξυγοναιμία, η δε ακτινογραφία θώρακος παρουσιάζει διάχυτες διηθήσεις κυρίως στους κάτω λοβούς και συνήθως αμφοτερόπλευρα. Ατελεκτασία, άνοδος του ημιδιαφράγματος και πλευριτική συλλογή μπορεί να συνυπάρχουν^{4,5}.

Τα παραπάνω κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα, για να μπορέσουν να αποδοθούν στην οξεία πνευμονίτιδα από ΣΕΛ, πρέπει πρώτα να αποκλεισθούν άλλες αιτίες πνευμονικών διηθήσεων που επιπλέκουν ασθενείς με ΣΕΛ όπως λοιμώξεις, κυψελιδική αιμορραγία ή πνευμονική εμβολή. Η διαφοροδιάγνωση από τα παραπάνω είναι ιδιαίτερα κρίσιμη λόγω της συχνής προσβολής ασθενών με ΣΕΛ από ευκαιριακές πνευμονικές λοιμώξεις είτε λόγω του ανοσοπαθολογικού τους υπόβαθρου είτε λόγω της θεραπείας με κορτικοστεροειδή ή ανοσοκατασταλικά^{5,6}. Για το λόγο αυτό η διάγνωση της οξείας πνευμονίτιδας από λύκο απαιτεί επιθετική διαγνωστική προσέγγιση προς αποκλεισμό της λοιμώδους αιτιολογίας της νόσου. Εξέταση εκλογής αποτελεί η βρογχοσκόπηση με το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο τόσο για τη λήψη BAL και προστατευμένη βούρτσας προς καλλιέργεια όσο και για τη λήψη διαβρογχικών βιοψιών^{5,7}. Η παραπάνω διαγνωστική προσέγγιση ακολουθήθηκε και στην περίπτωση που παρουσιάζουμε. Λόγω όμως της βαρύτατης κλινικής κατάστασης του ασθενούς δεν κατέστη δυνατό να ληφθούν διαβρογχικές βιοψίες.

Εξαιτίας της σπανιότητας της οξείας πνευμονίτιδας από λύκο, καμιά ολοκληρωμένη και πλήρως τεκμηριωμένη έρευνα σχετικά με τη θεραπεία της νόσου δεν έχει γίνει μέχρι σήμερα⁸. Παρ'όλα αυτά οι υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (συνήθως 1-2 mg/kg πρεδνιζολόνης την ημέρα) βρίσκονται στην πρώτη γραμμή της θεραπευτικής φαρέτρας⁵. Θετική ανταπόκριση στη θεραπεία αυτή έχει σημειωθεί στους περισσότερους ασθενείς, αλλά επιδεινούμενη ή και θανατηφόρα αναπνευστική

ανεπάρκεια έχει περιγραφεί παρά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ο δείκτης θνητότητας σε κεραυνοβόλες περιπτώσεις οξείας πνευμονίτιδας από λύκο με συνοδό οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ανέρχεται στο 50%^{4,5}, με το ποσοστό αυτό να ανεβαίνει όταν ο ασθενής τίθεται σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Όταν δε η κλινική αυτή εικόνα αποτελεί πρώτη ή προεξάρχουσα εκδήλωση της νόσου, όπως στην περίπτωση που περιγράφεται, η θανατηφόρα έκβαση είναι η συνήθης κατάληξη λόγω της διαφοροδιαγνωστικής δυσκολίας ως προς τη διάγνωση της νόσου. Σ' αυτές τις περιπτώσεις θεραπευτική αγωγή με υψηλές δόσεις στεροειδών και δόση φόρτισης (pulse) κυκλοφωσφαμίδης είναι η προτεινόμενη λύση⁸. Εναλλακτικές θεραπευτικές προτάσεις αποτελούν η χορήγηση αζαθειοπρίνης και η πλασμαφαίρεση⁹.

Όσον αφορά στις λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού στους ασθενείς με ΣΕΛ, έχουν περιγραφεί και τεκμηριωθεί κατά καιρούς ένα πλήθος διαταραχών περιλαμβανομένων περιοριστικού ή αποφρακτικού τύπου διαταραχών, μείωσης της διαχυτικής ικανότητας του πνεύμονα, επηρεασμού του διαφράγματος και των αναπνευστικών μυών¹⁰. Στην περίπτωση που περιγράφουμε, αν και οι λειτουργικοί όγκοι του πνεύμονα ήταν φυσιολογικοί (FRC, TLC, RV), μείωση παρατηρήθηκε στη διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα (DL_{CO} : 58% της προβλεπόμενης). Τα ευρήματα αυτά έθεσαν σοβαρά την υποψία παρουσίας αγγειίτιδας μια και η HRCT στη φάση που μετρήθηκε η DL_{CO} ήταν αρνητική.

Συμπερασματικά, η περίπτωση που περιγράφηκε ανωτέρω καταδεικνύει τη διαφοροδιαγνωστική δυσκολία στη διάγνωση της οξείας πνευμονίτιδας από ΣΕΛ, ειδικά όταν αυτή αποτελεί προεξάρχουσα εκδήλωση της νόσου και συνοδεύεται από οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Τονίζεται τέλος, η ανάγκη έγκαιρης και γρήγορης διαγνωστικής προσέγγισης με επεμβατικούς κυρίως διαγνωστικούς χειρισμούς.

SUMMARY

Case of fulminant pneumonitis with acute respiratory failure as the predominant manifestation of Systemic Lupus Erythematosus

E. Zervas, S. Loukidis, S. Xidonas, D. Kasimos, P. Panagou, N. Kalogeropoulos

*The case of a 20 years old male who was admitted to our hospital for lasting fever and pain in the right shoulder is reported. During his hospitalization the patient developed acute respiratory failure with patchy infiltrates of the lower lobes in chest radiograph. The patient was mechanically ventilated. The laboratory tests, which followed, helped us to establish the diagnosis of acute lupus pneumonitis and to administer the appropriate treatment. The patient was successfully discharged from the hospital. Acute lupus pneumonitis is a rare manifestation of Systemic Lupus Erythematosus, requires aggressive diagnostic approach and has generally high mortality rate. **Pneumon 2000, 13 (3): 236-240***

Key words: *Acute pneumonitis, Systemic Lupus Erythematosus, acute respiratory failure*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hunninghate GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:471-503.
2. Abramson SB, Dobro J, Eberle MA, et al. Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1991; 114:941-947.
3. Tun EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revisal criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271.
4. Cattete S, Macher AM, Nussbaum A, et al. Severe acute pulmonary disease in patients with SLE: Ten years of experience at the National Institutes of Health. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14:52-59.
5. Mathay RA, Schwazz MI, Potty TL, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: Review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine (Baltimore)* 1974; 54:397-409.
6. Toews GB, Lynch JP. Pathogenesis and clinical features of pulmonary infection. In Cannon GW, Zimmerman GA(eds): *The lung in Rheumatic Diseases*. New York, Marcel Dekker 1990; pp 172-226.
7. Chauncy JB, Lynch JP, Hyzy RC, et al. Invasive techniques in the diagnosis of bacterial pneumonia in the intensive care unit. *Semin Respir Infect* 1990; 5:215-225.
8. Orens BJ, Martinez FJ and Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20 (1): 152-193.
9. Isbister JP, Ralston M, Hayos JM, et al. Fulminant lupus pneumonitis with acute renal failure and RBC aplasia. Successful management with plasmapheresis and immunosuppression. *Arch Intern Med* 1981; 141:1081-1083.
10. Chich TW, Oehoratus BJ, Skipper BC, et al. Pulmonary function in systemic lupus erythematosus without pulmonary symptoms. *J Rheumatol* 1976; 3:262-268.

Επίμονος πυρετός με δικτυοζώδεις σκιάσεις στην ακτινογραφία θώρακος

Ε. Μπαλής¹
Ε. Παπαλευθέρης¹
Κ. Παπαχρήστου¹
Χ. Καπότης²
Ε. Αναστασάκου²
Ν. Φιλίππου¹
Α. Μπούφας¹
Ε. Ηλιόπουλος¹

¹9η Πνευμονολογική Κλινική "ΝΝΘΑ", ²Ανοσολογικό
Τμήμα "ΝΝΘΑ"

Λέξεις κλειδιά: Εμπύρετο, Ξηροστομία, Ξηρο-
φθαλμία, πνευμονική ίνωση, λεμφοκυτταρική
διάμεση πνευμονία, Σύνδρομο Sjögren.

Αλληλογραφία:
Ε. Μπαλής, 9η Πνευμονολογική Κλινική Ν.Ν.Θ.Α.
Μεσογείων 152, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Γυναίκα ασθενής 60 ετών, μη καπνίστρια, προσήλ-
θε αιτιώμενη υψηλό πυρετό, έως 39°C, αρχόμενου από δεκαπεν-
θημέρου, που δεν υφίετο παρά την αντιβιοτική και αντιπυρετική
αγωγή που ελάμβανε. Συμπτώματα όπως δεκατική πυρετική κί-
νηση, άτυπα θωρακικά άλγη, ξηροστομία, επιπεφυκίτιδα, προϋ-
πήρχαν από δεκαοκταμήνου. Από τον κλινικο-εργαστηριακό έλεγ-
χο διαπιστώθηκε πνευμονική ίνωση με λεμφοκυτταρική διάμεση
πνευμονίτιδα, αποδιδόμενη σε πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren.
Πνεύμων 2000, 13 (3): 241-245

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Η ασθενής 60 ετών, μη καπνίστρια, προσήλθε στο Τ.Ε.Π. το Φεβρουά-
ριο του 1999 λόγω υψηλού πυρετού, μέχρι 39°C, αρχόμενου από δεκα-
πενθημέρου, χωρίς συνοδό ρίγος, και αραιό ξηρό βήχα, ο οποίος δεν υφέ-
θηκε παρά την αντιβιοτική (αμοξυκιλλίνη) και αντιπυρετική αγωγή. Ο πυ-
ρετός είχε χαρακτήρα υφέσιμος.

Από το ατομικό αναμνηστικό: Υγιές άτομο μέχρι τον Οκτώβριο του
1997. Τότε παρουσίασε διάχυτα άτυπα θωρακικά άλγη κυρίως αριστε-
ρά, με κρίσεις δύσπνοιας ηρεμίας. Έγινε πλήρης καρδιολογικός έλεγ-
χος όπου διαπιστώθηκε μεγαλοκαρδία, LBBB, και μικρού βαθμού ανε-
πάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Το ίδιο χρονικό διάστημα παραπονείτο
για επιπεφυκίτιδες και ξηροφθαλμία.

Το Μάρτιο του 1998 έλαβε για μικρό χρονικό διάστημα (2 μήνες)
αντιυπερτασική αγωγή λόγω ήπιας υπέρτασης (λισινοπρίλη). Σε προ-
σκομθείσα γενική εξέταση αίματος εκείνης της περιόδου υπήρχε πα-
θολογική Τ.Κ.Ε (70 mm/h). Επίσης εκείνη την περίοδο έγινε πλήρης
έλεγχος του θυρεοειδούς ο οποίος απέβη αρνητικός.

Από το Σεπτέμβριο του 1998 παρουσίασε περιοδική δεκατική πυρε-
τική κίνηση (η οποία δεν υποχωρούσε με τη λήψη αντιβιοτικής αγωγής)
με συνοδές περιοδικές διάχυτες αρθραλγίες, άτυπα θωρακικά άλγη και
δύσπνοια προσπαθείας (1^{ου} βαθμού). Την ίδια περίοδο παρουσίασε ξη-
ρότητα στόματος η οποία αποδόθηκε στην τοποθέτηση τεχνητής οδοντο-

στοιχίας. Επίσης εμφάνισε δερματική αλλεργική αντίδραση αποδοθείσα κατά την εξέτασή της στο Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός σε υψηλή δόση αμοξυκιλλίνης (φαρμακευτική αλλεργική αντίδραση).

Οικογενειακό ιστορικό: Ελεύθερο.

Επαγγελματικό ιστορικό: Συνταξιούχος καθαρίστρια σε τράπεζα.

Φυσική εξέταση

Επισκόπηση θώρακος: Χωρίς ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα.

Ακρόαση θώρακος: Τελοεισπνευστικοί τριζόντες ρόγχοι ιδίως στις βάσεις (άμφω) των πνευμονικών πεδίων. Ελάττωση του α.ψ. ιδίως στη βάση του δεξιού πνεύμονα.

Ψηλάφηση θώρακος: Μειωμένη έκπτυξη του δεξιού ημιθώρακίου.

Ακρόαση καρδιάς: Διαστολικό φύσημα κατά την ακρόαση της μιτροειδούς βαλβίδος.

Ουροποιητικό-νευρικό-λεμφικό-πεπτικό: Χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα.

Εργαστηριακά ευρήματα

W.B.C: 8350 K/μl (N: 79.6%, L: 9.1%, M: 8.7%, E: 1%). R.B.C: 4420 M/μl, Ht: 39.8%. PTL: 4.82 K/μl, T.K.E: 47 mm/h, Urea: 30 mg/dl, Creat: 1.0 mg/dl, Glucose: 88 mg/dl, Na⁺: 140 mmol/l, K⁺: 4.7 mmol/l, γGT: 14 u/l, AST: 21 u/l, ALT: 22 u/l, Tot. Prot: 7.6 gr/dl, Alk. Phos: 77 u/l, LDH: 271 u/l, Tot. bil: 0.6 mg/dl, C.R.P.: ++. Po₂: 100, Pco₂: 36, pH: 7.46.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

1. Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού.
2. Νόσος του κολλαγόνου (Σύνδρομο Sjögren, ρευματοειδής αρθρίτιδα, Σ.Ε.Λ).
3. Σαρκοείδωση.
4. Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση.
5. Λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία.
6. Πλασματοκυτταρική διάμεση πνευμονία.
7. Καλοήγησ λεμφοκυτταρική αγγειίτις και κοκκιωμάτωση.
8. Λεμφοματοειδής κοκκιωμάτωση.
9. Φυματίωση.
10. Ψευδολέμφωμα.

11. Πρωτοπαθές λέμφωμα.

12. Ανοσοβλαστική λεμφαδενοπάθεια.

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

1. Έγινε ακτινογραφία θώρακος, στην οποία διαπιστώθηκε δικτυωτή και λεπτοοζιδιακή απεικόνιση διαφόρου παχύνσεως, στα μέσα και κατώτερα πνευμονικά πεδία άμφω.
2. Εστάλη καλλιέργεια πτυέλων, η οποία ήταν θετική για λοίμωξη από *Klebsiella pneumoniae* ανθεκτική στην αμπικιλίνη και στο συνδυασμό αμοξυκιλλίνης και κλαβουλανικού οξέος. Σε δεύτερη και τρίτη καλλιέργεια δεν επιβεβαιώθηκε η λοίμωξη από την *Klebsiella*. Οι καλλιέργειες αίματος για αερόβια - αναερόβια μικρόβια ήταν αρνητικές. Γενική εξέταση ούρων: κφ. Καλλιέργεια ούρων: αρνητική. Mantoux (-). Πτύελα για B- Koch: η απλή εξέταση και η καλλιέργεια αρνητικές (τρεις).
3. Έγινε πλήρης ορολογικός (βακτηριολογικός και ιολογικός) έλεγχος, ο οποίος απέβη αρνητικός. Η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών έδειξε υπεργαμιασφαιριναιμία 1.74 g/dl (φ.τ. 0.7 έως 1.5).
4. **Σπιρομέτρηση:** η ασθενής ήταν αδύνατον να συνεχισθεί παρά τις επανειλημμένες προσπάθειες.
5. **Αξονική τομογραφία θώρακος:** Στα μέσα και κατώτερα πνευμονικά πεδία, άμφω, παρατηρήθηκαν γραμμοειδείς παχύνσεις του διάμεσου ιστού αλλά και μικρές ασαφείς περιαγγειακές και περιβρογχικές στην κατανομή τους σκιάσεις, ιδίως στην περιφέρεια. Δεν αναγνωρίστηκαν λεμφαδενικές διογκώσεις ή άλλη χωροκατακτητική εξεργασία ή αγγειακές βλάβες στο μεσοθωράκιο. Δεν σημειώθηκε πλευριτική συλλογή ή παχυπλευριτίδα.
6. **Βρογχοσκόπηση:** χωρίς παθολογικά ευρήματα. Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (εισήχθησαν 120 ml και αφαιρέθηκαν 70 ml) ευρέθη αρνητικό για κακοήθεια. Ο αριθμός των κυττάρων ήταν: 9X10⁴/ml. Μακροφάγα: 48%, Λεμφοκύτταρα: 20% (υπότυποι λεμφοκυττάρων T_ω: 85%, B_ω: 2%, T_H: 24%, T_S: 44%) Πολυμορφοπύρρηνα: 10%, Ηωσινόφιλα: 22%.
7. **Εστάλη πλήρης κολλαγονικός έλεγχος.** Τα ευρήματα έχουν ως εξής:
Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA): θετικά, ENA screen: θετικό (4,6), ENA Sm: αρνητικό, Ro/SSA:

έντονα θετικό, Sm/RNP: αρνητικό, La/SSB: έντονα θετικό, Scl-70: αρνητικό, Jo-1: αρνητικό, P-ANCA: αρνητικό, Καρδιολιπίνη IgM-IgG: αρνητικό, Anti-ds DNA: αρνητικό, SACE: 24 U/L, Ra test θετικό, C3- C4: Τιμή εντός φυσιολογικών ορίων.

Ούρα 24ώρου: χωρίς παθολογικά ευρήματα. Λεύκωμα ούρων 24ώρου: κ.φ.

8. *Οφθαλμολογικός έλεγχος*: Ξηροφθαλμία, Schirmer test: θετικό (< 5mm σε 5 min).

9. *Ω.Ρ.Α έλεγχος*: η ασθενής εστάλη για βιοψία ρινικού βλεννογόνου και κάτω χείλους. Το αποτέλεσμα της βιοψίας του ρινικού βλεννογόνου ήταν: “δύο ιστικά δείγματα τα οποία εμφανίζουν μέτριες πυκνές φλεγμονώδεις διηθήσεις, κατά το χόριο, και εκτεταμένη πλακώδη μετάπλαση, τόσο του επικαλυπτικού, όσο και του αδενικού επιθηλίου. Στοιχεία κακοήθειας δεν ανευρέθησαν”.

Η βιοψία κάτω χείλους δεν έγινε επειδή δεν δέχθηκε η ασθενής.

10. *Scanning με Ga⁶⁷*: θετικό με ένδειξη βαθμολόγησης 2 κατά Bisson G. et al¹.

11. *Βιοψία πνεύμονος (ανοικτή)*: Έγινε αριστερή πλάγια θωρακοτομή και ελήφθη υλικό για βιοψία από την πάσχουσα περιοχή του αριστερού κάτω λοβού. Η ιστολογική έκθεση έδειξε: αλλοιώσεις διαμέσου, οξώδους και εν μέρει διάχυτου ινώσεως, με στοιχεία λεμφοκυτταρικής βρογχιολίτιδας και πνευμονίτιδας.

ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Πνευμονική ίνωση με λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονίτιδα, αποδιδόμενη σε πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χορηγήθηκε πρεδνιζολόνη 50 mg επί 8 εβδομάδες. Η δόση ακολουθώς μειώθηκε ανά 5 mg ανά εβδομάδα, για να σταθεροποιηθεί σε 10 mg.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, εμφανίζεται συνηθέστερα σε γυναίκες που βρίσκονται στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, χαρακτηρίζεται από ξηροφθαλμία

οφειλόμενη σε κερατοεπιπεφυκίτιδα (Schirmer test < 5mm σε 5 min ή θετική χρώση Rose Bengal), ξηροστομία (σπινθηρογράφημα σιελογόνου αδένων ή βιοψία χείλων με λεμφοκυτταρική διήθηση), χωρίς τη συνύπαρξη άλλου νοσήματος του συνδετικού ιστού².

Ο διαχωρισμός του πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjögren από το δευτεροπαθές (συνύπαρξη με ρευματοειδή αρθρίτιδα, Σ.Ε.Λ, δερματομυοσίτιδα, πολυμυοσίτιδα ή μικτή νόσο του συνδετικού ιστού), γίνεται με ορολογικό έλεγχο. Στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren εμφανίζεται θετική εξέταση για ANA, Ro/SSA, La/SSB, Rf (60% των ασθενών) και υπεργαμιασφαιριναιμία^{3,4}. Το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren εμφανίζει μεγαλύτερο ποσοστό (το οποίο όμως διαφέρει στις διάφορες έρευνες μέχρι 30%) προσβολής του πνεύμονα συγκριτικά με το δευτεροπαθές. Η συχνότερη εκδήλωση προσβολής του πνεύμονα είναι η *λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία (ΛΔΠ)* η οποία είναι μια ασυνήθιστη παθολογική εξεργασία, που χαρακτηρίζεται από την ευρεία διήθηση του διαμέσου πνευμονικού ιστού από λεμφοκύτταρα και συνήθως συνυπάρχει με άλλα νοσήματα (Πίνακας 1)⁵.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΛΔΠ έχουν άμεση συσχέτιση με τις εκδηλώσεις του υποκείμενου νοσήματος και στην προκειμένη περίπτωση του πρωτοπαθούς Sjögren. Συνήθως προσβάλλει γυναίκες μεταξύ 4^{ης} και 6^{ης} δεκαετίας, αλλά παρατηρείται και σε παιδιά που πάσχουν από υπογαμιασφαιριναιμία^{2,3}.

Οι κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών με ΛΔΠ και υποκείμενο πρωτοπαθές Sjögren είναι βήχας, συνήθως ξηρός, δύσπνοια, θωρακαλγία, πυρετός και αρθραλγίες.

Ορισμένοι ασθενείς κατά την εξέταση μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί.

Τα *ακροαστικά ευρήματα* είναι λεπτοί υποτρίζοντες ρόγχοι στις βάσεις των πνευμόνων. Η συνήθης ακτινογραφική εικόνα είναι λεπτοδικτυοζώδεις σκιάσεις. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου παρατηρείται και εικόνα μελικηρύθρας, καθώς και ευρήματα πνευμονικής υπέρτασης.

Το σπινθηρογράφημα με ⁶⁷Ga είναι θετικό στο 78% των περιπτώσεων (αυξημένη ομοιογενής πρόσληψη στον πνεύμονα) και πρέπει να θεωρείται ως πρώιμη ένδειξη κυψελιδίτιδας ακόμη και σε ασθενείς χωρίς συμπτωματολογία. Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) είναι κυτταρικά διαφοροποιημένο με αυξημένα λεμφοκύτταρα, κατά κύριο λόγο Τ κύτταρα (καθ' υπεροχήν CD4).

Πίνακας 1. Υποκείμενα νοσήματα της ΛΔΠ*Ιδιοπαθείς παθήσεις χωρίς δυσπρωτεΐναιμία**Ασθενείς με δυσπρωτεΐναιμία*

1. Υπογαμμασφαιριναιμία
2. Μονοκλωνική ή πολυκλωνική γαμμοπάθεια

Αυτοάνοσα νοσήματα

1. Σύνδρομο Sjögren
2. Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα
3. Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
4. Μυασθένεια gravis
5. Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
6. Κακοήθης αναιμία
7. Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
8. ΣΕΛ

*Αλλογονική μεταμόσχευση μυελού**AIDS**Διάφορα*

1. Φυματίωση
2. Κοιλιακή ιδιοπαθής στεατόρροια

Η λειτουργική δοκιμασία του πνεύμονα σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren παρουσιάζει μείωση της TLC, της FEF, καθώς και μείωση της DL_{CO} ^{3,6,7}.

Η τελική διάγνωση της ΛΔΠ για να τεθεί χρειάζεται να γίνει βιοψία πνεύμονος όπου τα παθολογοανατομικά ευρήματα ποικίλλουν. Η λεμφοκυτταρική διήθηση είναι εκτεταμένη και περιλαμβάνει το κυψελιδικό διάφραγμα και το διάμεσο ιστό γύρω από τα βρογχιόλια και τα αγγεία. Τα πλασματοκύτταρα και τα μακροφάγα είναι επίσης αυξημένα. Εκτός από τη λεμφοκυτταρική βρογχιολίτιδα - πνευμονίτιδα μπορεί να παρατηρηθεί ίνωση ή και λέμφωμα.

Η θεραπεία περιλαμβάνει χορήγηση πρεδνιζολόνης, 1 mg/kg/ημέρα, με προοδευτική μείωση έως τα 10 mg (σε 6 μήνες όπου πραγματοποιείται ο επανέλεγχος). Επίσης μπορεί να χορηγηθεί αζαθειοπρίνη σε δόση 1-3 mg/kg/ημέρα, καθώς και ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων^{2,3}.

Η πρόγνωση εξαρτάται από το υποκείμενο νόσημα και όχι από την ΛΔΠ. Σε πολλές περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί πλήρης αποκατάσταση των ασθενών μετά τη θεραπεία τους. Σε άλλες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί προοδευτική ίνωση και θάνατος, παρά τη θεραπεία. Τέλος, πρέπει να επισημανθεί ότι, σε αυτούς τους ασθενείς, και ιδιαίτερα στους ασθενείς με δυσπρωτεΐναιμία η συχνότητα των λοιμώξεων είναι αυξημένη.

SUMMARY***Persistent fever and reticulonodular pattern on chest x-ray***

E. Balis, E. Papalefteris, K. Papachristou, C. Kapotis, E. Anastasakou, N. Filippou, A. Boufas, E. Iliopoulos

*A case of a 60yrs old woman with persistent high grade fever and reticulonodular pattern on chest x-ray is presented. The patient reported an eighteen month history of low-grade fever, atypical thoracic pain, xerostomia and conjunctivitis. Clinical and laboratory work-up revealed lymphocytic interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis attributed to primary Sjögren's syndrome. **Pneumon 2000, 13 (3): 241-245***

Key words: *Fever, xerostomia, xerosis conjunctivae, pulmonary fibrosis, lymphocytic interstitial pneumonia, Sjögren syndrome*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bisson G, Drapeau G, Lamouzeux G, Cantin A, Pleszczynski-Rola M, Begin R. Computer-based quantitative analysis of gallium-67 uptake in normal and diseased lungs. *Chest* 1989; 84; 5:513-517
2. Cain CH, Noble WP, Matthay AR. Pulmonary manifestations of Sjögren syndrome. *Clin In Chest Med* 1998; 4:687-699.
3. Deheinzelin D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Filho JVB, Saldiva PHN, Carvalho CRR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Am J Respir Care Med* 1966; 154:794-799.
4. Breit NM, Cairns D, Szentirmay A, Callaghan T, Murray D, Wachter T, et al. The presence of Sjögren syn-

- drome is a major determinant of the pattern of interstitial lung disease in scleroderma and other connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1989; 16:1043-1049.
5. King TE, Chermiack RM, Schwarz MI. Lymphocytic interstitial pneumonia. In Murray JF, Nadel JA. *Textbook of Respiratory Medicine*, 2nd edition 1994; pp. 1840-1841.
 6. Vitaly C, Tavoni A, Viegi V, Beglioni E, Agnesi A, Bombardier S. Lung involvement in Sjögren's syndrome: a comparison between patients with primary and secondary syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44:455-461.
 7. Clive K, Gardiner P, Badal P, Griffith I. Lung function in primary Sjögren's syndrome: a cross sectional and longitudinal study. *Thorax* 1991; 46:180-183.

Ο “γηράσκων” πνεύμων, η έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας και οι σπιρομετρικές μεταβολές στους ηλικιωμένους

Π.Μ. Μυριανθεύς¹
Γ.Ι. Μπαλτόπουλος²

¹Πνευμονολόγος, ²Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Κλινική Εντατικής Νοσηλείας και Πνευμονικών Νόσων του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΚΑΤ

Αλληλογραφία:
Π. Μυριανθεύς, Κλινική Εντατικής Νοσηλείας και Πνευμονικών Νόσων του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΚΑΤ

Στο τελευταίο τεύχος του έγκριτου περιοδικού σας διαβάσαμε το πολύ ωραίο άρθρο των κ.κ. Κοσμά Ε. και Κουλούρη Ν. για το γηράσκοντα πνεύμονα και την επίδραση του γήρατος στην αναπνευστική λειτουργία¹. Στο άρθρο αυτό αναπτύσσονται με λεπτομέρεια και σαφήνεια οι μεταβολές της δομής και των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος στη γεροντική ηλικία καθώς και η επίδραση που έχουν αυτές οι μεταβολές στις λειτουργικές δοκιμασίες.

Όμως, πολύ λίγα αναφέρονται για τη σπιρομέτρηση, τη μέτρηση δηλαδή της FVC και της FEV₁ που είναι η πιο απλή, χρήσιμη και η πιο συχνά εκτελούμενη δοκιμασία ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας σε όλες τις ηλικίες ιδιαίτερα μάλιστα στους ηλικιωμένους που αποτελούν μεγάλο τμήμα του πληθυσμού που επισκέπτεται τον πνευμονολόγο. Η σπιρομέτρηση είναι η λειτουργική δοκιμασία που χρησιμοποιείται στην καθημερινή πρακτική για την εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας και που μας βοηθά στη διάγνωση και τον προσδιορισμό της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Αυτή η χρήση της σπιρομέτρησης προϋποθέτει την ύπαρξη τιμών αναφοράς για την FVC και την FEV₁ στους ηλικιωμένους. Έτσι, για την πληρότητα του άρθρου και την ολοκληρωμένη εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας στους ηλικιωμένους με “γερασμένο πνεύμονα” απαιτείται κατά τη γνώμη μας η αναφορά με μεγαλύτερη λεπτομέρεια στη σπιρομέτρηση και αν κατά πόσο είναι αυτή αξιόπιστη με τις χρησιμοποιούμενες σήμερα τιμές αναφοράς για την FVC και την FEV₁.

Ανταποκρίνονται όμως οι χρησιμοποιούμενες σήμερα τιμές αναφοράς για την FVC και την FEV₁ στους ηλικιωμένους άνω των 65 ετών στην πραγματικότητα έτσι ώστε να γίνεται ορθή εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας και σωστή διάγνωση στην ομάδα αυτή του πληθυσμού;

Είναι γνωστό ότι οι σημαντικότεροι υπεύθυνοι ατομικοί παράγοντες για τη μεταβλητότητα που παρατηρείται στην πνευμονική λειτουργία είναι το φύλο (30%), η σωματική διάπλαση-ύψος και βάρος- (22%), η ηλικία (8%), η φυλή και η κατάσταση υγείας, ενώ 27% της μεταβλητότητας παραμένει αδιευκρίνιστο². Η ATS συνιστά ότι η σπιρομέτρηση και οι εξι-

σώσεις πρόβλεψης δεν πρέπει να επεκτείνονται σε ομάδες ηλικιών πέραν αυτών που καλύπτονται από τα δεδομένα του εξεταζόμενου πληθυσμού^{3,4}. Επίσης, οι πιο σημαντικές μελέτες⁵⁻⁸ με εξισώσεις για τον υπολογισμό και τιμές αναφοράς για την FVC και την FEV₁ που χρησιμοποιούνται σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί σε ομάδες πληθυσμού με μέση ηλικία 60 ετών περίπου και κατά συνέπεια δεν ανταποκρίνονται με ακρίβεια στις ηλικίες άνω των 65 ετών.

Από τα πιο πάνω αβίαστα εξάγεται το συμπέρασμα ότι οι χρησιμοποιούμενες σήμερα τιμές αναφοράς για την FVC και την FEV₁ στους ηλικιωμένους άνω των 65 ετών δεν ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα επειδή ακριβώς δεν έχουν εξαχθεί από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν αποκλειστικά σε πληθυσμό άνω των 65 ετών και έχουν “γερασμένο” πνεύμονα.

Στη διεθνή δε βιβλιογραφία υπάρχουν ουσιαστικά μόνο δύο αναφορές με εξισώσεις αναφοράς για τον υπολογισμό των σπυρομετρικών τιμών (FVC και FEV₁) στους ηλικιωμένους^{9,10} οι οποίες όμως δεν χρησιμοποιούνται στην πράξη δεδομένου μάλιστα ότι η μια δημοσιεύτηκε μόλις τον περασμένο χρόνο¹⁰.

Σύμφωνα με δική μας μελέτη^{11,12} σε αντιπροσωπευτικό δείγμα Ελλήνων ηλικιωμένων μέσης ηλικίας 70 ετών (εύρος 65-85 έτη), η ετήσια μείωση της FVC είναι 47,2

ml στον ανδρικό και 34,2 ml ετησίως στο γυναικείο πληθυσμό και της FEV₁ είναι 52,8 ml στον ανδρικό και 46,4 ml ετησίως στο γυναικείο πληθυσμό. Επίσης, οι εξισώσεις πρόβλεψης που υπολογίστηκαν για την FEV₁ και την FVC για τους Έλληνες ηλικιωμένους φαίνονται στον πιο κάτω πίνακα^{11,12}.

Πρέπει να σημειωθεί ότι στις εξισώσεις που παρουσιάζονται στον πίνακα περιέχεται και το σωματικό βάρος, κάτι που δεν υπάρχει στις εξισώσεις άλλων ερευνητών⁵⁻¹⁰, το οποίο βρέθηκε ότι συμμετέχει ως ανεξάρτητη μεταβλητή (3η σε σημασία για τον άρρενα πληθυσμό και 2η σε σημασία στο γυναικείο πληθυσμό) στην προβλεπτική αξία των εξισώσεων.

Από τα πιο πάνω εξάγεται το συμπέρασμα ότι η λειτουργική εκτίμηση του γηράσκοντα πνεύμονα και ο καθορισμός του φυσιολογικού ή μη των σπυρομετρικών ευρημάτων¹³ που θα δώσει τη διάγνωση και θα βοηθήσει στην παρακολούθηση των ασθενών πρέπει να γίνεται με βάση τιμές αναφοράς των ηλικιών αυτών. Πιστεύουμε ότι η χρησιμοποίηση των πιο πάνω αναφερομένων εξισώσεων αναφοράς^{11,12} θα βοηθήσει τον Έλληνα πνευμονολόγο στην καθημερινή πρακτική για τη σωστή εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας των Ελλήνων ηλικιωμένων.

Πίνακας. Εξισώσεις πρόβλεψης για FVC και FEV₁ σε Έλληνες ηλικιωμένους¹²

Φύλο/PFTs	Εξίσωση	R ²
Γυναίκες		
FVC	-34.275 x A + 17.693 x Wt + 8.634 x Ht + 1904.237	0,51
FEV ₁	-46.4X x A + 14.7 x Wt + 14.1 x Ht + 1766.76	0,49
Άνδρες		
FVC	-47.1905 x A + 13.4341 x Wt + 31.7796 x Ht + 316.236	0,59
FEV ₁	-52.8 x A + 12.9 x Wt + 22.7 x Ht + 1482.2	0,55

A= Ηλικία σε χρόνια, Wt= Βάρος σε kg, Ht= Ύψος σε cm, R²= Συντελεστής προσδιορισμού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κοσμάς Ε, Κουλούρης Ν. Ο “γηράσκων” πνεύμων. Η επίδραση του γήρατος στην αναπνευστική λειτουργία Πνεύμων 2000; 13(2):108-122.
2. Bercklake MR. Concepts of Normality Applied to the Measurement of Lung Function. Am J Med 1986; 80:1158-1164.
3. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 1991; 144:1202-1218.
4. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1107-1136.
5. Quanjer H, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working par-

- ty standardization of lung function tests. European Community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1993; 6 suppl. 16:5-40.
6. Morris J, Koski A, Johnson L. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. Am Rev Respir Dis 1971; 108:57-67.
 7. Grapo R, Morris A, Gardner R. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. Am Rev Respir Dis 1981; 123:659-664.
 8. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, et al. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis 1983; 127:725-734.
 9. Enright P, Kronmal R, Higgins M, et al. Spirometry reference values for women and men 65 to 85 years of age. Cardiovascular Health Study. Am Rev Respir Dis 1993; 147:125-133.
 10. Hankinson J, Odencrantz J, Fedan K. Spirometric Reference values from a sample of the general US population. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:179-187.
 11. Φιλντίσης Γ, Καρατζάς Σ, Γεωργιακόδης Φ, Κανακάκη Μ, Λαϊμανός Α, Μπαλτόπουλος Γ. Προβλεπόμενες τιμές βίαια εκπνεόμενου όγκου στο 1^ο sec σε Έλληνες της τρίτης ηλικίας. Πνεύμων 1997; 10(2):120-128.
 12. Baltopoulos G, Fildissis G, Karatzas S, Georgiagodis F, Myrianthefs P. Reference values and prediction equations for FVC and FEV₁ in the Greek elderly. Lung 2000; 178(4):201-212.
 13. Μπαλτόπουλος Γ. Εντός ή εκτός φυσιολογικών ορίων. Πνεύμων 1993; 6(1):6-10.